

ANALIZA EKONOMICZNA

**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: 07.10.2016

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]	koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych, 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
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. METODYKA	16
2.1. Technika analityczna	16
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	20
2.6. Horyzont czasowy analizy	20
2.7. Efekty zdrowotne	21
2.8. Koszty	21
2.9. [REDAKOWANE]	22
2.10. Dyskontowanie	22
2.11. Korekta połowy cyklu	22
2.12. Próg opłacalności	23
2.13. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.1.1. Wstęp	26
3.1.2. Odsetek dziewczynek	27
3.1.3. Rozkład urodzeń ze względu na wiek ciążowy	27
3.1.4. Średnia masa ciała w poszczególnych miesiącach życia niemowląt	28
3.1.5. Średnia masa ciała niemowląt w momencie podania PLV	29
3.2. Dawkowanie paliwizumabu	33
3.2.1. Średnia liczba podań PLV na pacjenta	33
3.2.2. Redukcja liczby dawek paliwizumabu u dzieci hospitalizowanych	35
3.3. Współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich	36

3.4.	Efektywność interwencji	36
3.5.	Długoterminowe powikłania RSV	40
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia	41
3.6.1.	Użyteczności w pierwszej fazie modelu	41
3.6.2.	Użyteczności w drugiej fazie modelu	43
3.6.3.	Użyteczność dorosłej populacji Polski.....	44
3.7.	Śmiertelność	44
3.7.1.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV	45
3.7.2.	Śmiertelność naturalna	48
3.8.	Koszty.....	50
3.8.1.	Koszty paliwizumabu.....	51
3.8.2.	Koszty podania	52
3.8.3.	Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji	52
3.8.4.	Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa.....	54
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	59
4.1.	Założenia	59
4.2.	Zasada działania	62
4.3.	Opcje modelu	62
■	66
■	66
■	66
■	66
■	67
■	68
■	68
■	69
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	72
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	72
6.2.	Wyniki.....	73
■	73
■	75
7.	WALIDACJA.....	77
7.1.	Walidacja wewnętrzna	77
7.2.	Walidacja konwergencji.....	77
7.3.	Walidacja zewnętrzna	80

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	81
9. OGRANICZENIA.....	83
10. DYSKUSJA	85
11. BIBLIOGRAFIA	88
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	94
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	96
ANEKS A.....	99
A.1. Strategie wyszukiwania.....	99
A.1.1. Analizy ekonomiczne	99
A.1.2. Użyteczności.....	103
A.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV.....	106
A.2. Parametry modelu	108
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	108
A.4. Tablica trwania życia dla populacji Polski w roku 2015	114

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Bronchopulmonary Dysplasia</i>)
BPP	Brak Profilaktyki Paliwizumabem
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
CPI	Wskaźnik dóbr usług konsumpcyjnych (<i>Consumer Price Index</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HUI	Indeks użyteczności stanów zdrowia (<i>Health Utility Index</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAIiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OR	Iloraz szans (<i>odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLV	Paliwizumab
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)

- SE** Błąd standardowy
(*Standard Error*)
- wGA** Tydzień wieku ciążowego
(*Week Gestational Age*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej stosowanego w ramach programu lekowego 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 \leq 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 ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W tym celu opracowano dożywotni model matematyczny, uwzględniający możliwość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji, związane z powikłaniami ryzyko zgonu oraz obniżenie jakości życia pacjentów. Model podzielono na trzy fazy zależne od wieku pacjentów. Występowanie analizowanych punktów końcowych uwzględniono w pierwszej fazie obejmującej pierwszy rok życia dzieci. Faza ta modelowana jest za pomocą drzewa decyzyjnego. Druga faza modelu obejmuje czas od 1. do 18. roku życia, zaś trzecia faza modelu uwzględnia dalsze życie pacjentów.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci:

- poniżej 1. roku życia urodzone \leq 28 tyg. ciąży;
- poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży;
- poniżej 1. roku życia z BPD.

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

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia), która ze względu na uwzględnione w analizie kategorie kosztowe jest tożsama z łączną perspektywą płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent). Uwzględniono koszty paliwizumabu i jego podania oraz koszty hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV (astma). [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej stosowanego w ramach programu lekowego 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.

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

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci:

- poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 28 tyg. ciąży;
- poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży;
- poniżej 1. roku życia z BPD.

Interwencja

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

Komparatory

Brał profilaktyki paliwizumabem (BPP).

Punkty końcowe

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (zł),

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją WHO, mianem wcześniaków określa się dzieci urodzone przedwcześnie, tj. między 22. a 37. tygodniem ciąży [4–8]. 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 urodzone blisko terminu [7]. W zależności od wieku płodowego noworodka rozróżnia się wcześniactwo umiarkowane lub późne, znaczne oraz skrajne [4].

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 [9, 10].

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

- urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z wrodzonymi wadami serca (CHD, ang. *congenital heart disease*),
- z BPD,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi [11, 12].

Dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z BPD oraz dzieci z CHD są szczególnie zagrożone chorobą wywołaną przez RSV. Dodatkowo, przebieg choroby w tych grupach jest cięższy, częściej wiąże się z powikłaniami oraz z koniecznością hospitalizacji, co przekłada się również na wyższe ryzyko zgonu.

Zakażenia górnych dróg oddechowych u większości zdrowych ludzi najczęściej mają charakter łagodnych do umiarkowanych przeziębień, objawiających się kaszlem, nieżytym oraz umiarkowaną gorączką, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tygodniach [13]. U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc. Wykazano, iż RSV jest główną przyczyną zapalenia oskrzelików u dzieci poniżej 2. roku życia [14]. W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności u wcześniaków, niemowląt z CHD oraz niemowląt z BPD, zakażenie RSV wywołuje

zwykle ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych, wymagającą hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań [15].

Większość pacjentów zakażonych RSV ma dobre rokowania, aczkolwiek u części chorych obturacja drzewa oskrzelowego może utrzymywać się przez długi czas [16]. U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików, może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli, a nawet astma [16, 17]. Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności, często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy [18].

Ryzyko zgonu związane z zakażeniem RSV uzależnione jest od współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka. Śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37%, podczas gdy u dzieci urodzonych przedwcześnie (≤ 36 tyg. ciąży) wynosi 0–6% [12]. Częstość zgonów w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [12]

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

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka. Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna, polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski [16].

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. Paliwizumab jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV w grupach wysokiego ryzyka. 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 [19].

1.3. Interwencja oceniana

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

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16 [20].

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 [20].

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne [20].

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 [20].

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 [20].

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 [20].

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „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].

1.4. Komparatory

Ze względu na brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji RSV jedyną opcją postępowania jest profilaktyka. Aktualnie, jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab. W związku z powyższym komparatorem dla paliwizumabu w niniejszej analizie jest brak profilaktyki RSV.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych i obserwacyjnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [1].

W ramach przeglądu wykazano, że stosowanie comiesięcznej profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu wiąże się z redukcją ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przyjęcia na oddział anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) oraz ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych. W grupie dzieci, u których stosowano profilaktykę paliwizumabem, ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przyjęcia na OAIIT, a także hospitalizacji z przyczyn oddechowych było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Wykazano również istotną statystycznie redukcję liczby dni hospitalizacji, przypadającej na 100 dzieci w grupie stosującej paliwizumab, istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych oraz bez względu na przyczynę w porównaniu z grupą placebo [1].

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

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji wyników zdrowotnych w populacji docelowej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{PLV \text{ vs } BPP} = \frac{\textit{koszt}_{PLV} - \textit{koszt}_{BPP}}{QALY_{PLV} - QALY_{BPP}}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [23] cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa

progowi opłacalności. [REDACTED]

2.2. Struktura modelu

W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w populacji docelowej skonstruowano model matematyczny. W modelu porównano koszty i efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku zastosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu oraz w przypadku braku profilaktyki RSV. Modelowanie obejmuje dożywotni horyzont czasowy. Model podzielony został na trzy fazy.

Pierwszą fazę zaimplementowano w postaci drzewa decyzyjnego, zaczyna się w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. Na początku symulacji kohortie pacjentów nalicza się koszt profilaktyki zakażeń RSV, obejmujący uśredniony jednostkowy koszt PLV ponoszony w ciągu kolejnych podań leku, wyliczony jako dawka leku podana średnią liczbę razy pacjentowi o średniej masie ciała. Następnie w modelu uwzględniono, że w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS część pacjentów będzie wymagała hospitalizacji w wyniku ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV. Na koniec pierwszej fazy modelu grupa pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych została pomniejszona stosownie do ryzyka zgonu dla populacji ogólnej, oszacowanego na podstawie danych opublikowanych przez GUS za rok 2014 [24]. Dodatkowo grupa pacjentów hospitalizowanych została pomniejszona stosownie do ryzyka zgonu dla dzieci hospitalizowanych.

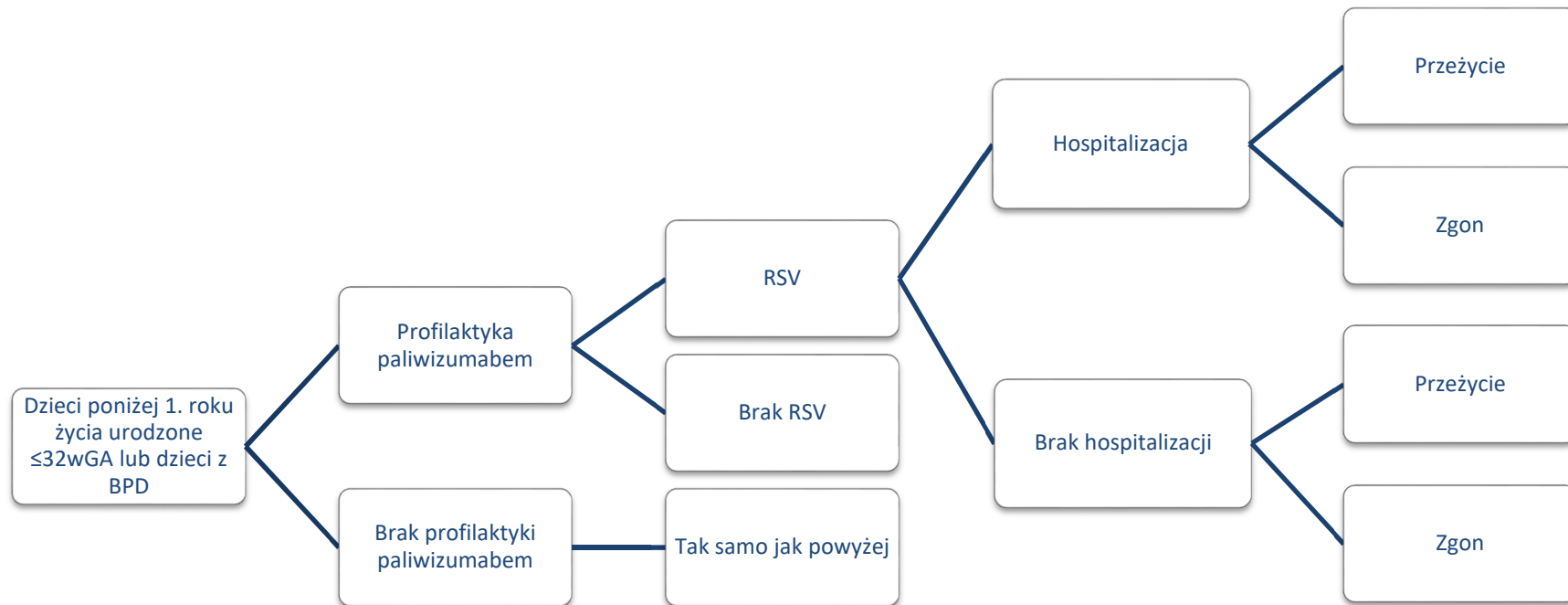
W drugiej fazie modelu w kolejnych cyklach rocznych naliczano śmiertelność naturalną zgodnie z tablicami trwania życia. U pacjentów z historią hospitalizacji związanej z RSV naliczano obniżenie użyteczności (przez założony, stały czas). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono występowanie długoterminowych powikłań zakażenia RSV (astma) z różną częstością u pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych z powodu RSV.

W trzeciej fazie modelu dla pacjentów przyjęto oczekiwaną dalszą długość życia zgodnie z polskimi danymi GUS wraz z naliczeniem użyteczności w oparciu o normy polskie.

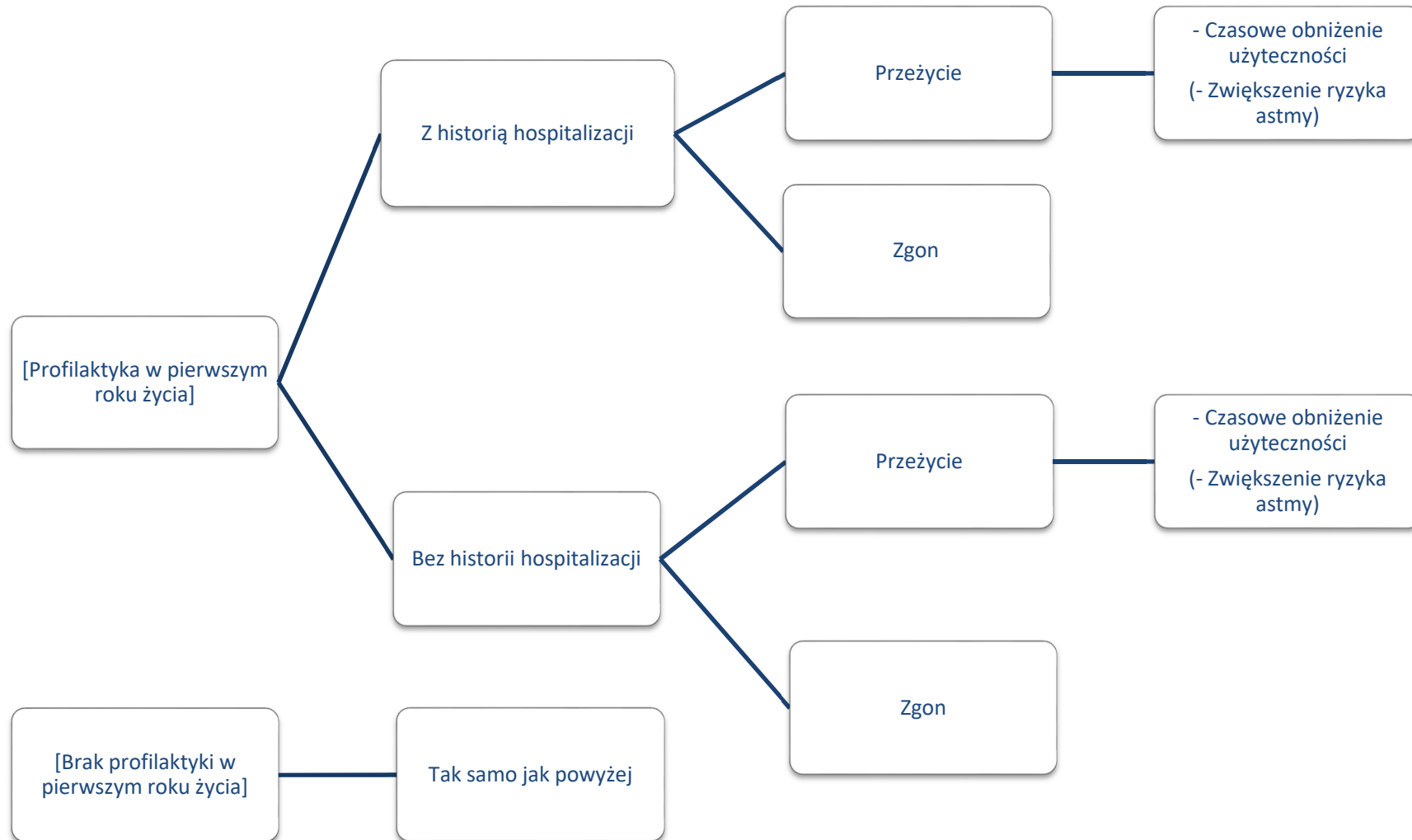
W modelu uwzględniono zróżnicowanie użyteczności warunkowane wystąpieniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV i leczenia długoterminowych powikłań RSV.

Strukturę modelu w pierwszej fazie (Rysunek 1) oraz w drugiej fazie (Rysunek 2) przedstawiono na poniższym schemacie. Szczegółowe informacje odnośnie do założeń modelu oraz opis arkusza kalkulacyjnego i opcji modelu przedstawiono w rozdziale 4.

Rysunek 1.
Struktura modelu – pierwsza faza (pierwszy rok)



Rysunek 2.
Struktura modelu – druga faza (lata 2–18)



W kolejnych cyklach modelowane jest tylko przeżycie pacjentów

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci:

- poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 28 tyg. ciąży;
- poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży;
- dzieci poniżej 1. roku życia z BPD.

2.4. Porównywane interwencje

W niniejszej analizie porównano paliwizumab (PLV) w dawce 15 mg/kg m.c., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV (od 3 do 5 dawek) z brakiem profilaktyki RSV (BPP).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), a także z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame (brak współpłacenia pacjentów za leki uwzględnione w analizie podstawowej). Rozbieżności pojawiają się jedynie w przypadku uwzględnionych w analizie wrażliwości długoterminowych powikłań RSV (astma). W tym przypadku przedstawiono oddzielnie wyniki z perspektywy NFZ oraz z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W związku z powyższym, przedstawione wyniki oszacowano przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta. Różnica w wynikach analizy pojawia się jedynie w przypadku uwzględnienia długookresowych powikłań RSV, co zostało uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz A1 dotyczy perspektywy płatnika publicznego, a scenariusz A2 perspektywy płatnika publicznego i pacjenta).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Różnice w skuteczności stosowania paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki RSV przekładają się na różnice w kosztach leczenia powikłań, a także w przeżywalności pacjentów oraz jakości ich życia. W związku z tym dożywotni horyzont czasowy jest najbardziej uzasadniony, biorąc pod uwagę charakter analizowanego problemu zdrowotnego.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu na częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na oddziale pediatrycznym oraz OAiIT dla dzieci. Uwzględniono ponadto śmiertelność związaną w hospitalizacją spowodowaną infekcją RSV.

Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych. Wykorzystano dane zawarte w publikacjach Hervas 2012 [25], Pedraz 2003 [26], Paes 2012 [27] oraz Paes 2013 [28]. Dodatkowo posłużono się danymi z badania randomizowanego IMpact-RSV [29–31] w przypadku, gdy nie odnaleziono danych w badaniach obserwacyjnych. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz EF2) przeprowadzono również obliczenia bazujące na danych z badania IMpact-RSV.

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Wartości użyteczności dla dzieci wymagających hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS oraz dla dzieci, u których nie było potrzeby hospitalizacji zaczerpnięto z badania Greenough 2004 [3], natomiast wartości użyteczności dla populacji ogólnej w warunkach polskich oszacowano na podstawie publikacji Golicki 2015 [32]. Opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozd. A.1.2), natomiast szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

Z przeprowadzonej analizy klinicznej [1] wynika, że paliwizumab stosowany w profilaktyce zakażeń RSV był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za korzystny. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy grupami paliwizumabu i placebo. W związku z tym, w niniejszej analizie nie analizowano skutków występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem paliwizumabu.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu (rozdział 3.8.1),
- koszt podania leku (rozdział 3.8.2),
- koszt hospitalizacji na oddziale ogólnopediatrycznym związanej z występowaniem ciężkich powikłań RSV (rozdział 3.8.3),
- koszt hospitalizacji na OAiIT dla pacjentów, u których doszło do istotnego pogorszenia stanu zdrowia w związku z wystąpieniem ciężkich powikłań RSV (rozdział 3.8.3),
- koszty długoterminowych powikłań RSV (astma) - w scenariuszu analizy wrażliwości (rozdział 3.8.4).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W analizie podstawowej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [33] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [23]. Koszty związane z profilaktyką PLV ponoszone są w pierwszym roku modelu, dlatego nie zostały poddane dyskontowaniu.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz DIS1),
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz DIS2),
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz DIS3).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie

w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W pierwszej fazie modelu obejmującej pierwszy rok życia dziecka nie zastosowano korekty połowy cyklu, gdyż koszty naliczane są przy uwzględnieniu miesięcznej śmiertelności pacjentów. W drugiej fazie modelu, trwającej od 1. do 18. roku życia uwzględniono korektę połowy cyklu. W trzeciej fazie modelu ze względu na sposób naliczania (uwzględnienie oczekiwanej długości życia) nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł) [34].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR.

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

- dla odsetków (częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji, prawdopodobieństwo zgonu związanego i nie związanego z hospitalizacją wynikłą z zakażeniem wirusem RS) oraz dla użyteczności populacji ogólnej przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla wartości spadków użyteczności pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych z powodu RSV przyjęto rozkład log-normalny z ograniczeniem górnym losowanej wartości wynoszącym 1 oraz z błędem standardowym wynoszącym 10% wartości użyteczności użytych do oszacowania wartości spadków użyteczności;
- dla ilorazu szans wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla porównania PLV z BPP, jako zmiennej będącej ilorzem zmiennych o rozkładzie normalnym, przyjęto rozkład log-normalny;
- dla średniej masy ciała przyjęto rozkład normalny, jako charakteryzujący zmienne o wartościach skupionych symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla średniej liczby podań paliwizumabu na pacjenta przyjęto rozkład normalny ograniczony przez minimalną (3) i maksymalną (5) liczbę podań na pacjenta.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- kryterium wagowego kwalifikacji pacjentów do profilaktyki,
- średniej liczby dawek paliwizumabu,
- efektywności interwencji,

- śmiertelności u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV,
- kosztów paliwizumabu,
- długoterminowych powikłań RSV (astma),
- stóp dyskontowych.

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

3.1.1. Wstęp

Ze względu na sposób dawkowania paliwizumabu uzależniony od masy ciała pacjentów, w analizie niezbędne jest oszacowanie średniej masy ciała niemowląt, które mogą otrzymywać kolejne dawki PLV. Jako że masa ciała niemowląt w początkowych miesiącach życia gwałtownie wzrasta, jest różna w momencie otrzymania kolejnych dawek PLV. W analizie nie różnicowano średniej masy ciała niemowląt w zależności od numeru dawki – do obliczeń uwzględniono wartość średnią masy ciała niemowlęcia w momencie podania dawki PLV niezależnie od numeru dawki. Do określenia wartości tego parametru uwzględniono następujące aspekty:

- kryterium wagowe przy wypisie dzieci przedwcześnie urodzonych ze szpitala,
- odsetek kobiet w populacji docelowej,
- przebieg przyrostu masy ciała noworodków ze względu na wiek ciążowy,
- miesięczna liczba urodzeń oraz zgonów ze względu na wiek ciążowy.

Zgodnie z obowiązującą w Polsce praktyką kliniczną profilaktyką RSV są objęte jednorazowo dzieci, które podczas kwalifikacji do profilaktyki nie ukończyły 1. roku życia [35]. Profilaktyka prowadzona jest wyłącznie w sezonie zakażeń wirusem RS trwającym od 1 października do 30 kwietnia i polega na podaniu w odstępach 30. dniowych od 3 do 5 dawek paliwizumabu. W konsekwencji, aby pacjent urodzony w danym sezonie zakażeń kwalifikował się do profilaktyki RSV, musi być urodzony najpóźniej w lutym. Dzieci urodzone w marcu lub kwietniu mogą być włączone do profilaktyki RSV w kolejnym sezonie zakażeń. W związku z powyższym przyjęto założenie, że w danym sezonie zakażeń do profilaktyki paliwizumabem będą włączone dzieci urodzone w danym sezonie zakażeń oraz dzieci urodzone w poprzednim sezonie dotychczas nieobjęte profilaktyką.

Zgodnie z protokołem wypisu noworodka z oddziału [36] przyjęto, że dzieci przedwcześnie urodzone mogą zostać wypisane ze szpitala po osiągnięciu wagi co najmniej 1,9 kg oraz w przypadku spełnienia określonych warunków przy pełnej współpracy i akceptacji opiekunów po osiągnięciu masy ciała co najmniej 1,8 kg. Wynika stąd, że dzieci o niskiej masie urodzeniowej, a więc również dzieci przedwcześnie urodzone, nie zostaną włączone do programu profilaktyki paliwizumabem do czasu osiągnięcia wymaganej masy ciała. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że dziecko przedwcześnie urodzone zostaje wypisane ze szpitala oraz dostanie pierwszą dawkę leku po osiągnięciu wagi co najmniej 1,9 kg, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto – 1,8 kg. Założenie to ma wpływ na wartość średniej masy ciała dziecka w momencie podania PLV, średniej liczby podań PLV na pacjenta oraz redukcji użyteczności stosowanej w pierwszej fazie modelu.

Na potrzeby przeprowadzonej równoległej analizy wpływu na budżet [37] obliczenia średniej masy ciała w momencie podania PLV oraz średniej liczby dawek PLV na pacjenta przeprowadzono osobno w następujących subpopulacjach:

- 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.

Aby uzyskać wartość średnią w populacji docelowej analizy, w finalnym kroku wartości uzyskane w poszczególnych subpopulacjach uśredniono przy uwzględnieniu rozkładu tych subpopulacji w populacji docelowej analizy. Poniżej przedstawiono rozkład subpopulacji zaczerpnięty z analizy wpływu na budżet.

Tabela 2.
Rozkład subpopulacji zdefiniowanych w analizie w populacji docelowej

Parametr	≤28. tyg. bez BPD	w 28. tyg. bez BPD	29.-32. tyg. bez BPD	BPD
Odsetek subpopulacji w populacji docelowej	4,59%	4,81%	60,78%	29,82%

3.1.2. Odsetek dziewczynek

Odsetek dziewczynek w populacji docelowej zaczerpnięto z danych GUS [38]. W tabeli poniżej (Tabela 3) przedstawiono liczbę urodzeń w 2015 roku z podziałem na płeć.

Tabela 3.
Liczba urodzeń dzieci w roku 2015 z podziałem na płeć – na podstawie GUS

Populacja	Liczba urodzeń	Proporcja urodzeń
Chłopcy	189 677	51,36%
Dziewczynki	179 631	48,64%
Razem	369 308	100%

3.1.3. Rozkład urodzeń ze względu na wiek ciążowy

Rozkład urodzeń ze względu na wiek ciążowy zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [37], gdzie obliczenia przeprowadzono osobno wyróżnionych wcześniej subpopulacjach. Poniżej przedstawiono uzyskane wartości dla poszczególnych subpopulacji (Tabela 4).

Tabela 4.
Rozkład dzieci względem wieku ciążowego w obrębie wyróżnionych subpopulacji

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

a) bez uwzględnienia dzieci z BDP

3.1.4. Średnia masa ciała w poszczególnych miesiącach życia niemowląt

W celu oszacowania masy ciała dzieci przedwcześnie urodzonych oraz noworodków otrzymujących profilaktykę RSV, z powodu braku dostępnych polskich danych, skorzystano z siatek centylowych prezentowanych w publikacji Bocca-Tjeertes 2012 [39]. Populację badania stanowiło 2340 dzieci urodzonych w Holandii, w tym: 1690 dzieci przedwcześnie urodzonych (między 25. a 35. tygodniem ciąży) oraz 635 noworodków urodzonych między 38. a 41. tygodniem ciąży. W badaniu siatki centylowe prezentowano oddzielnie dla dziewczynek i chłopców. Przy pomocy programu Inkscape 0.91 [40] sczytano poszczególne wartości masy ciała do 13. miesiąca życia. Przy założeniu, że każde dziecko z docelowej populacji po osiągnięciu odpowiedniej masy ciała kwalifikuje się do otrzymywania profilaktyki RSV, 13. miesiąc jest ostatnim, kiedy dziecko dostaje dawkę PLV.

W publikacji Bocca-Tjeertes 2012 prezentowane siatki centylowe dotyczyły jedynie dzieci urodzonych pomiędzy 25. a 41. tygodniem wieku ciążowego, natomiast populację docelową niniejszej analizy stanowią:

- dzieci urodzone przed 32. tyg. ciąży, czyli również dzieci urodzone przed 25. tyg. ciąży,
- dzieci z BPD, czyli dzieci, które mogły się urodzić pomiędzy 22. a 44. tyg. ciąży.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto, że

- dzieci urodzone pomiędzy 22. a 24. tyg. ciąży mają taką samą masę ciała, jak dzieci urodzone w 25. tyg. ciąży; ze względu na kryterium wagowe rozpoczęcia profilaktyki PLV założenie to nie powinno w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy;
- dzieci urodzone pomiędzy 42. a 44. tyg. ciąży mają taką samą masę ciała, jak dzieci urodzone w 41 tyg. ciąży; głównym czynnikiem wystąpienia BPD u dzieci jest wczesny wiek ciążowy oraz niska masa urodzeniowa - dzieci urodzone powyżej 42. tyg. ciąży stanowią jedynie 0,8% wśród dzieci z BPD [37], dlatego też założenie to nie wpłynie w istotny sposób na wyniki analizy.

Korzystając ze sczytanych wartości z siatek centylowych (zaprezentowanych w pliku obliczeniowym analizy w zakładkach *Przyrost masy ciała wcześniaków* oraz *Przyrost masy 25-27_33-41*), odsetka dziewczynek w populacji docelowej oraz rozkładu urodzeń ze względu na wiek ciążowy w momencie urodzenia wyznaczono średnią masę ciała dzieci w kolejnych miesiącach życia, poczynwszy od miesiąca 0. do 13. miesiąca życia. Ze względu na konstrukcję analizy BIA, obliczenia przeprowadzono osobno w wyodrębnionych subpopulacjach. Uzyskane wartości przedstawiono w kolejnym rozdziale (Tabela 5 - Tabela 8).

3.1.5. Średnia masa ciała niemowląt w momencie podania PLV

Do określenia średniej masy ciała niemowląt w momencie podania PLV w kolejnych miesiącach życia zastosowano odsetki pacjentów przyjmujących dawki PLV w kolejnych miesiącach życia (spośród pacjentów urodzonych w danym roku). Odsetek dzieci przyjmujących PLV w poszczególnych miesiącach trwania sezonu zakażeń wirusem RS oszacowano w kolejnych krokach:

- z powodu braku dostępnych danych dotyczących liczby urodzeń w kolejnych miesiącach przyjęto równomierny rozkład urodzeń w ciągu całego roku – założono, że co miesiąc rodzi się 1/12 (8,33%) dzieci urodzonych w danym roku,
- biorąc pod uwagę sczytane wartości z publikacji Bocca-Tjeertes 2012 [39] oraz rozkład pacjentów ze względu na wiek ciążowy w momencie urodzenia oszacowano, w którym miesiącu życia oraz jaki odsetek dzieci osiągnie masę ciała co najmniej 1,9 kg (w analizie wrażliwości 1,8 kg),
- biorąc pod uwagę powyższe obliczenia oraz miesięczną liczbę zgonów, oszacowano odsetki dzieci w poszczególnych miesiącach kwalifikacji, które dożyły do momentu podania pierwszej oraz kolejnych dawek leku.

Szczegółowe tabele obliczeniowe służące do wyznaczenia rozkładu kohorty oraz oszacowania średniej masy ciała niemowląt w kolejnych miesiącach życia przedstawiono w pliku obliczeniowym w zakładce *Weight_Doses*. Poniżej przedstawiono podsumowanie uzyskanych wartości.

Tabela 5.
Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤28. tyg. ciąży

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
0	-	-	-	-
1	22,70%	22,70%	2,20	2,15
2	30,67%	30,67%	2,67	2,66
3	35,61%	35,61%	3,52	3,52
4	36,06%	36,06%	4,28	4,28
5	35,84%	35,84%	4,96	4,96
6	26,97%	26,97%	5,55	5,55
7	25,42%	25,42%	6,09	6,09
8	25,33%	25,33%	6,56	6,56
9	20,94%	20,94%	6,99	6,99
10	15,85%	15,85%	7,38	7,38
11	10,78%	10,78%	7,76	7,76
12	5,73%	5,73%	8,13	8,13
13	0,72%	0,72%	8,44	8,44

Tabela 6.
Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
0	-	-	-	-
1	39,22%	39,22%	2,24	2,18
2	46,95%	46,95%	2,88	2,88
3	54,71%	54,71%	3,74	3,74
4	54,63%	54,63%	4,55	4,55
5	54,57%	54,57%	5,25	5,25
6	38,95%	38,95%	5,87	5,87
7	38,93%	38,93%	6,42	6,42
8	38,91%	38,91%	6,91	6,91
9	31,12%	31,12%	7,34	7,34

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
10	23,33%	23,33%	7,74	7,74
11	15,55%	15,55%	8,11	8,11
12	7,77%	7,77%	8,44	8,44

Tabela 7.
Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. tyg. a 32. tyg. ciąży

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
0	34,65%	37,48%	2,14	2,00
1	46,96%	47,53%	2,75	2,74
2	54,88%	55,45%	3,64	3,64
3	55,92%	55,92%	4,52	4,52
4	55,87%	55,87%	5,32	5,32
5	42,07%	40,94%	6,00	6,00
6	39,86%	39,86%	6,60	6,60
7	31,87%	31,87%	7,12	7,12
8	23,90%	23,90%	7,58	7,58
9	15,93%	15,93%	8,00	8,00
10	7,96%	7,96%	8,37	8,37

Tabela 8.
Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci z BPD poniżej 1. roku życia

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
0	12,44%	12,92%	2,98	2,88
1	25,15%	25,25%	3,41	3,39
2	39,34%	39,44%	3,51	3,50
3	43,19%	43,19%	4,27	4,27
4	44,97%	44,97%	5,03	5,03
5	40,09%	39,90%	5,71	5,71
6	35,04%	35,04%	6,30	6,30
7	31,94%	31,94%	6,83	6,83
8	29,48%	29,39%	7,29	7,29
9	27,04%	26,85%	7,71	7,71

Miesiąc życia	Odsetek dzieci przyjmujących PLV		Masa ciała [kg]	
	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)	Scenariusz podstawowy (1,9 kg)	Scenariusz BW1 (1,8 kg)
10	20,65%	20,46%	8,10	8,10
11	14,27%	14,08%	8,45	8,45
12	7,90%	7,71%	8,79	8,79
13	3,94%	3,85%	9,09	9,09

Kompilując dane dotyczące średniej masy ciała niemowląt w kolejnych miesiącach życia z odsetkiem dzieci przyjmujących dawki PLV uzyskano średnią masę ciała dzieci w momencie podania PLV. Uzyskane wartości przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Średnia masa ciała dzieci włączonych do profilaktyki zakażeń wirusem RS

Scenariusz	Populacja	Średnia	SD
Scenariusz podstawowy: kryterium wagowe kwalifikacji 1,9 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28. tyg. ciąży bez BPD	4,99	1,72
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży bez BPD	5,20	1,79
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży bez BPD	5,05	1,79
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	5,74	1,69
Scenariusz BW1: kryterium wagowe kwalifikacji 1,8 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28. tyg. ciąży bez BPD	4,98	1,72
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży bez BPD	5,19	1,80
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży bez BPD	5,01	1,83
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	5,73	1,70

W badaniu IMPact-RSV raportowano średnią wartość początkową masy ciała dzieci kwalifikowanych do profilaktyki. Populacja badania IMPact-RSV jest szersza od populacji docelowej niniejszej analizy (obejmuje wcześniaki urodzone do 35. tygodnia ciąży włącznie), co ma wpływ na masę ciała pacjentów. W związku z tym w analizie nie zastosowano danych z badania IMPact-RSV dotyczących średniej masy ciała pacjentów.

Korzystając z rozkładu populacji dzieci z analizowanych subpopulacji w populacji docelowej analizy prezentowanego w analizie BIA oraz oszacowanych średnich masy ciała, wyznaczono średnią masę ciała łącznie.

Dodatkowo w celu przetestowania wpływu zmiany średniej masy ciała w momencie podania immunizacji, rozważono scenariusze analizy wrażliwości polegające na zastosowaniu masy ciała zmodyfikowanej o $\pm 10\%$ względem oszacowanej wartości (BW2, BW3).

Poniżej zaprezentowano oszacowane wyniki zastosowane w finalnych obliczeniach (Tabela 10).

Tabela 10.

Średnia masa ciała dzieci włączonych do profilaktyki zakażeń wirusem RS – populacja docelowa

Scenariusz	Średnia	SD
Scenariusz podstawowy: kryterium wagowe kwalifikacji 1,9 kg	5,26	1,76
Scenariusz BW1: kryterium wagowe kwalifikacji 1,8 kg	5,23	1,78
Scenariusz BW2: 90% oszacowanej masy ciała	4,74	-
Scenariusz BW3: 110% oszacowanej masy ciała	5,79	-

3.2. Dawkowanie paliwizumabu

3.2.1. Średnia liczba podań PLV na pacjenta

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie paliwizumabu zgodne z charakterystyką produktu leczniczego [20] oraz dawkowaniem leku w badaniu IMpact-RSV [29–31], tj. 15 mg / kg m.c. we wystrzyknięciu domięśniowym jeden raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Na podstawie obowiązujących standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce [35] przyjęto, że paliwizumab podawany jest od października do końca grudnia przez 5 miesięcy, od stycznia przez 4 miesiące, a od lutego przez 3 miesiące. W przypadku dzieci urodzonych w marcu lub kwietniu nie ma możliwości włączenia profilaktyki paliwizumabem. Założono, że ta grupa dzieci będzie mogła zostać włączona do profilaktyki w następnym sezonie zakażeń wirusem RS (od października). Przy szacowaniu średniej liczby dawek PLV uwzględniono rozkład kohorty ze względu na wiek ciążowy zastosowany w obliczeniach średniej masy ciała (uwzględniając dane dotyczące śmiertelności). Analogicznie jak przy szacowaniu średniej masy ciała populacji docelowej w sezonie zakażeń wirusem RS, średnią liczbę dawek szacowano w dwóch scenariuszach: dziecko przedwcześnie urodzone zostaje wypisane ze szpitala oraz dostanie pierwszą dawkę leku po osiągnięciu wagi co najmniej 1,9 kg (analiza podstawowa) lub co najmniej 1,8 kg (analiza wrażliwości).

Średnią liczbę dawek przy uwzględnieniu śmiertelności populacji docelowej do momentu podania ostatniej dawki oszacowano w kolejnych krokach:

- uwzględniając, w którym miesiącu życia jaki odsetek dzieci osiągnie masę ciała pozwalającą na kwalifikację do stosowania PLV (1,9 kg w analizie podstawowej, 1,8 kg w analizie wrażliwości) oraz teoretyczną liczbę dawek, jaką może otrzymać dziecko w zależności od miesiąca urodzenia (minimalnie 3, maksymalnie 5), dla każdego miesiąca życia dziecka oszacowano średnią teoretyczną liczbę dawek, jaką otrzyma ono w sezonie zakażeń wirusem RS;
- ważąc powyższe obliczone miesięczne średnie dawki odsetkiem dzieci, które dożyły do momentu podania pierwszej dawki, wyznaczono średnią liczbę dawek, jaką otrzyma dziecko w sezonie zakażeń wirusem RS, przy uwzględnieniu śmiertelności do momentu podania pierwszej dawki;
- obliczono redukcję dawki związanej ze śmiertelnością populacji docelowej do momentu podania ostatniej dawki;

- średnią liczbę dawek przy uwzględnieniu śmiertelności populacji docelowej do momentu podania ostatniej dawki uzyskano jako różnicę średniej liczby dawek przy uwzględnieniu śmiertelności do podania pierwszej dawki leku i redukcji dawki.

Redukcję dawki związanej ze śmiertelnością populacji docelowej do momentu podania ostatniej dawki oszacowano w kolejnych krokach:

- uwzględniając śmiertelność do momentu podania pierwszej dawki oraz śmiertelności do momentu podania ostatniej dawki, dla każdego miesiąca życia dziecka obliczono odsetek dzieci, które nie dożyły do kolejnych podań PLV;
- biorąc pod uwagę powyższe obliczenia oraz numery dawek, których ze względu na zgon dzieci nie dostaną, oszacowano w każdym miesiącu życia dziecka, o ile dawek zostanie mu podanych;
- w celu oszacowania redukcji dawki dla dzieci z całego roku, wyznaczone wartości z powyższego punktu zważono udziałem dzieci, które dożywają do momentu podania pierwszej dawki.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy w zakładce *Weight_Doses*. Oszacowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnia liczba podań w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS

Scenariusz	Populacja	Średnia	SD
Scenariusz podstawowy: kryterium wagowe kwalifikacji 1,9 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28 tyg. ciąży bez BPD	4,63	0,59
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży bez BPD	4,73	0,60
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży bez BPD	4,70	0,60
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	4,68	0,51
Scenariusz alternatywny: kryterium wagowe kwalifikacji 1,8 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28 tyg. ciąży bez BPD	4,63	0,59
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży bez BPD	4,73	0,60
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży bez BPD	4,70	0,61
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	4,68	0,51

Aby przetestować wartość analizowanego parametru, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnią liczbę podań paliwizumabu oszacowaną na podstawie badania IMPact-RSV [30] (scenariusz DOS1), jedyne badania randomizowanego włączonego do analizy, w którym raportowano średnią liczbę dawek PLV na pacjenta. W modelu założono, że dziecko może dostać nie mniej niż 3 dawki paliwizumabu, średnią liczbę podań oszacowano więc jako średnią dla liczby podań od 1 do 5, ważoną odpowiadającą im liczbą dzieci dla poszczególnych podań. Wykorzystane do oszacowań wartości liczby dzieci otrzymujących poszczególną liczbę podań paliwizumabu zaczerpnięte z badania IMPact-RSV [30] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczba dzieci otrzymujących poszczególną liczbę podań paliwizumabu z badania IMPact-RSV [30]

Maksymalna liczba podań	Liczba dzieci
0	1
1	21
2	7
3	18
4	30
5	925
Łącznie	1002

Korzystając z rozkładu wyróżnionych subpopulacji w populacji docelowej (Tabela 2) oraz oszacowanych średnich liczb podań dla tych populacji, wyznaczono średnią liczbę podań łącznie. Poniżej zaprezentowano oszacowane wartości (Tabela 13).

Tabela 13.
Średnia liczba podań w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS – populacja docelowa

Scenariusz	Średnia	SD
Scenariusz podstawowy: kryterium wagowe kwalifikacji 1,9 kg	4,69	0,57
Scenariusz alternatywny: kryterium wagowe kwalifikacji 1,8 kg	4,69	0,58
Analiza wrażliwości (na podstawie IMPact-RSV)	4,83	0,69

3.2.2. Redukcja liczby dawek paliwizumabu u dzieci hospitalizowanych

W analizie przyjęto, iż dzieci hospitalizowane otrzymują mniej dawek paliwizumabu, niż pacjenci niehospitalizowani. Na podstawie danych IMPact RSV [41] przedstawionych w poniższej tabeli (Tabela 14) 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. 3.8.4), 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 15). 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 14.
Liczba osób w zależności od wystąpienia hospitalizacji i liczby podań [41]

Liczba podań paliwizumabu	Hospitalizacja	Brak hospitalizacji
Ogółem	48	954
Dokładnie 5	37	888

Liczba podań paliwizumabu	Hospitalizacja	Brak hospitalizacji
Mniej niż 5	11	66
Udział osób, które otrzymały mniej niż 5 podań	22,92%	6,92%

Tabela 15.
Liczba osób w zależności od liczby podań – badanie IMpact-RSV [41]

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 DOS2) przetestowano sytuację, gdy hospitalizacja nie wpływa na średnią liczbę dawek paliwizumabu otrzymywaną przez dziecko. Oznacza to przyjęcie konserwatywnych założeń dotyczących liczby podań paliwizumabu.

3.3. Współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich

W analizie uwzględniono współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), który został oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet [37] na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących paliwizumab oraz zużycia rocznego paliwizumabu. Porównanie rzeczywistego zużycia leku ze zużyciem teoretycznym wskazuje na bardzo podobne wartości zużycia leku w populacji docelowej. W związku z tym w obliczeniach przyjęto pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich, a zatem współczynnik *compliance* zastosowany w obliczeniach wynosi 100%.

3.4. Efektywność interwencji

W analizie podstawowej dane na temat skuteczności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z BPD zostały zaczerpnięte z badań obserwacyjnych: Hervas 2012 [25], Pedraz 2003 [26], Paes 2012 [27], Paes 2013 [28], Klimek 2009 [42] oraz Lacaze-Masmonteil 2004 [43] odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie klinicznej [1]. Podejście takie pozwala na oszacowanie rzeczywistego zużycia zasobów przy stosowaniu analizowanych interwencji. Ze względu na charakter uwzględnionych punktów końcowych (częstość i długość hospitalizacji) korzystanie z badań obserwacyjnych pozwala na oszacowanie efektów możliwych do uzyskania w rzeczywistej

praktyce klinicznej. Wyniki badania randomizowanego Impact-RSV [29–31] uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W publikacji Hervas 2012 [25] opisane zostały wyniki retrospektywnego badania klinicznego, w którym analizowano dane dotyczące historii leczenia dzieci poniżej 2 lat z ostrym zapaleniem oskrzeli. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną 2384 dzieci (z okresu od stycznia 1995 roku do końca 2006 roku). W badaniu Pedraz 2003 [26] analizowano dane pochodzące z czterech sezonów zakażeń RSV dotyczące historii leczenia dzieci urodzonych poniżej 32. tyg. wieku ciążowego oraz dzieci z przewlekłą chorobą płuc. W grupie dzieci otrzymujących profilaktykę paliwizumabem uwzględniono 1919 pacjentów. W publikacjach Paes 2012 [27] oraz Paes 2013 [28] zostały zaprezentowane wyniki kanadyjskiego rejestru CARESS, w którym zbierano dane medyczne dzieci otrzymujących paliwizumab w prewencji wirusa RS. W publikacji Klimek 2009 [42] przedstawiono wyniki leczenia oraz czynniki wpływające na skuteczność profilaktyki przeciw zakażeniom wirusem RS u noworodków urodzonych przedwcześnie. Badanie zostało przeprowadzone na populacji 55 noworodków urodzonych przedwcześnie (średni wiek płodowy wynosił 27 tygodni), u których w sezonach od 2004/2005 do 2007/2008 stosowano w miesiącach jesienno-zimowych w odstępach 4 tygodniowych paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c. W publikacji Lacaze-Masmonteil 2004 [43] przedstawiono wyniki wielośrodkowego prospektywnego badania 2813 dzieci urodzonych pomiędzy kwietniem a grudniem 2000 rok, które w chwili narodzin miały poniżej 33 tygodnia życia wieku płodowego. Zgodnie z protokołem, w badaniu analizowano równoległą grupę kontrolną dzieci nie poddanych immunizacji paliwizumabem. Szczegóły kwalifikacji badań zostały opisane w analizie klinicznej [1].

Dla ramienia paliwizumabu w analizie podstawowej średni odsetek (ważony liczebnością próby) pacjentów hospitalizowanych oszacowano na podstawie danych z publikacji Hervas 2012, Pedraz 2003, Paes 2012, Klimek 2009 oraz Lacaze-Masmonteil 2004. W badaniach tych rozważano subpopulację dzieci urodzonych poniżej 32 tyg. wieku ciążowego. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem w populacji dzieci poddanych profilaktyce RSV

Publikacja	N	n	Odsetek	Średnia ważona [SE]
Hervas 2012 [25]	581	12	2,07%	
Pedraz 2003 [26]	1919	76	3,96%	
Paes 2012 [27]	5183	62	1,20%	2,11%
Klimek 2009 [42]	55	2	3,64%	[0,0016]
Lacaze-Masmonteil 2004 [43]	376	19	5,05%	

W ramieniu braku profilaktyki odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem oszacowano przy uwzględnieniu wartości współczynnika ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) obliczonego na podstawie danych zawartych w publikacji Pedraz 2003 [26] (jedynej spośród

uwzględnionych wyżej umożliwiającej przeprowadzenie porównania). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Wartość OR dla porównania PLV vs BPP – odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem

PLV		BPP		OR [SE]
n	N	n	N	
76	1919	210	1583	0,27 [0,14]

Na podstawie oszacowanego współczynnika OR oraz wartości prawdopodobieństwa hospitalizacji w ramieniu paliwizumabu oszacowano odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem dla braku profilaktyki, który wyniósł 7,39%.

W analizie klinicznej wykazano, że liczba dni hospitalizacji na oddziale pediatrycznym zarówno u pacjentów stosujących profilaktykę paliwizumabem, jak i pacjentów bez profilaktyki, mieści się w zakresie 17 dni – wnioskowanie takie pochodzi zarówno z analizy badań obserwacyjnych, jak i eksperymentalnych. Ze względu na sposób rozliczania tego typu hospitalizacji (wycena jest stała dla hospitalizacji nie dłuższej niż 17) w obliczeniach analizy nie uwzględniono danych dotyczących średniego czasu trwania hospitalizacji na oddziale pediatrycznym.

W analizie podstawowej, dla pacjentów z ramienia PLV długość hospitalizacji na OAiIT dla dzieci zaczerpnięto z publikacji Paes 2012 [27] – wartość ta wynosi 1,2 dnia (SE: 0,3429) na pacjenta hospitalizowanego ogółem. Należy zauważyć, iż długość hospitalizacji na OAiIT dla dzieci zawarta w badaniu obserwacyjnym jest zdecydowanie niższa, niż długość hospitalizacji na OAiIT dla dzieci zawarta w badaniach randomizowanych (por. Tabela 18). W badaniach obserwacyjnych nie odnaleziono danych dotyczących różnicy długości hospitalizacji na OAiIT dla porównania paliwizumabu z brakiem profilaktyki RSV. Ze względu na wyniki badań randomizowanych (dłuższa hospitalizacja na OAiIT w ramieniu paliwizumabu) w analizie podstawowej (opartej o wyniki badań obserwacyjnych) uwzględniono różnicę w długości hospitalizacji na OAiIT wynikającą z badania IMPact-RSV.

Z uwagi na małą wartość liczby dni hospitalizacji na OAiIT w grupie paliwizumabu w badaniach obserwacyjnych (1,2 dnia) w porównaniu do wartości z badań randomizowanych (2,8 dnia; różnica paliwizumab vs brak profilaktyki 1,6 dnia) w obliczeniach wykorzystano iloraz długości dni na OAiIT w grupie paliwizumabu do długości dni na OAiIT w grupie braku profilaktyki. Oszacowana w ten sposób wartość wyniosła 0,52 i taki stosunek zastosowano w analizie podstawowej, odnosząc go do wartości 1,2 dnia w ramieniu PLV. W analizie wrażliwości (scenariusz EF1) oszacowano wyniki analizy przy założeniu, iż długość hospitalizacji na OAiIT dla dzieci jest jednakowa w grupie dzieci stosujących i niestosujących PLV i wynosi, zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Paes 2012 [27], 1,2 dnia.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz EF2) przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu wszystkich szacowanych wartości (częstość hospitalizacji w grupie stosujących paliwizumab, OR dla

częstości hospitalizacji, długość hospitalizacji na OAiT na pacjenta hospitalizowanego ogółem) na podstawie wyników badania randomizowanego IMpact-RSV [29–31]. W badaniu tym średnia liczba dni hospitalizacji dla dzieci w ramieniu placebo przypadająca na jedno dziecko wynosiła 5,9, natomiast liczba dni hospitalizacji w ramieniu paliwizumabu wynosiła 7,6. Wśród dzieci hospitalizowanych na oddziale pediatrycznym 28,3% dzieci w ramieniu komparatora i 27,1% dzieci w ramieniu paliwizumabu było dodatkowo hospitalizowanych na OAiT, odpowiednio średnio przez 4,2 i 10,3 dni w przeliczeniu na jedno dziecko hospitalizowane na OAiT. W oparciu o powyższe dane, dla każdego hospitalizowanego dziecka na oddziale pediatrycznym, dodatkowo oszacowano średnią liczbę dni hospitalizacji na OAiT dla dzieci, która wyniosła 1,2 w ramieniu komparatora oraz 2,8 w ramieniu paliwizumabu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Parametry efektywności interwencji z badania IMpact-RSV [31] – analiza wrażliwości

Parametr	PLV	BPP
Odsetek dzieci hospitalizowanych do dzieci ogółem (n/N)	48/1002 (4,79%)	53/500 (10,60%)
Łączna liczba dni hospitalizacji	364,6	313,1
Średnia liczba dni hospitalizacji na dziecko	7,6	5,9
Liczba dzieci hospitalizowanych na OAiT dla dzieci (n/N)	13/48	15/53
Łączna liczba dni hospitalizacji na OAiT dla dzieci	133,6	63,5
Średnia liczba dni hospitalizacji na OAiT dla dzieci na dziecko hospitalizowane na OAiT dla dzieci	10,3	4,2
Średnia liczba dni hospitalizacji na OAiT dla dzieci na dziecko hospitalizowane (ogółem)	2,78	1,20

Szczegóły dotyczące oszacowania OR obliczonego na podstawie wyników badania randomizowanego IMpact-RSV [29–31] zawarto w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Wartość OR dla porównania PLV vs BPP – odsetek pacjentów hospitalizowanych z badania IMpact-RSV [31]

PLV		BPP		OR [SE]
n	N	N	N	
48	1002	53	500	0,42 [0,21]

W kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości (scenariusz EF3) przeprowadzono obliczenia przy założeniu wartości w ramieniu paliwizumabu oszacowanych na podstawie danych z badań obserwacyjnych, jako rzeczywistych danych pozwalających na oszacowanie zużycia zasobów oraz różnic pomiędzy PLV i BPP oszacowanych na podstawie badań randomizowanych (IMpact RSV) – oszacowanie różnic na podstawie badań randomizowanych pozwala na zniwelowanie różnic pomiędzy grupami wynikających z różnic pomiędzy analizowanymi w badaniach obserwacyjnych populacjami pacjentów.

Podsumowanie danych stosowanych w analizie podstawowej wraz z wartościami uwzględnionymi w analizach wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Parametry efektywności wykorzystane w analizie

Scenariusz	Odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem		Liczba dni hospitalizacji na OAIIT dla dzieci*	
	PLV	BPP	PLV	BPP
Analiza podstawowa	2,11%	7,39%	1,20	0,52
Scenariusz EF1	2,11%	7,39%	1,20	1,20
Scenariusz EF2	4,79%	10,60%	2,78	1,20
Scenariusz EF3	2,11%	4,83%	1,20	0,52

* na dziecko hospitalizowane ogółem

3.5. Długoterminowe powikłania RSV

W przeglądzie systematycznym Szabo 2013 [44] zestawiono wyniki badań raportujących częstość występowania długoterminowych powikłań RSV (astma), wskazujące na zwiększony odsetek pacjentów, u których występuje astma po hospitalizacji związanej z RSV. Z kolei autorzy przeglądu systematycznego Régnier 2013 [45] przeprowadzili metaanalizę badań, w ramach której wyznaczyli iloraz szans wystąpienia astmy u pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu RSV względem pacjentów bez przebytej hospitalizacji z powodu RSV. Wynikiem metaanalizy był iloraz szans równy 3,84 (95% CI: (3,23; 4,58)), wskazujący na większą częstość występowania astmy u pacjentów, u których we wczesnym okresie życia wystąpiło zakażenie RSV wymagających hospitalizacji. W publikacji Sigurs 2010 [46] przedstawiono wyniki długoterminowych, prospektywnych badań obserwacyjnych dzieci hospitalizowanych z powodu RSV do 1. roku życia. Zaprezentowane wyniki wykazują, że u dzieci do 18. roku życia hospitalizowanych w pierwszym roku życia z powodu RSV długoterminowe powikłania (astma, nawracający świszczący oddech) występują z częstością 39%, natomiast w grupie kontrolnej odsetek dzieci z astmą lub nawracającym świszczącym oddechem jest niższy i wynosi 9%.

Dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie związku pomiędzy występowaniem długoterminowych powikłań a zakażeniem RSV, ze względu na niską jakość poszczególnych badań. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto założenie konserwatywne, polegające na nieuwzględnieniu występowania powikłań długoterminowych po infekcji RSV wymagającej hospitalizacji. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym długotrwałe powikłania wymagające hospitalizacji związane zakażeniem RSV utrzymują się do 18. roku życia (scenariusz A1). Założono, że ponoszone w tym przypadku koszty odpowiadają kosztom leczenia astmy (szczegóły w rozdziale 3.8.4).

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

3.6.1. Użyteczności w pierwszej fazie modelu

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie PubMed (w tym Medline [47]) oraz CEA Registry [48]. Szczegółowy opis przeszukania oraz charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie (rozdział A.1.2).

Wartości użyteczności zastosowane w obliczeniach zaczerpnięto z publikacji Greenough 2004 [3], w której użyteczności oszacowano na podstawie wyników ankiet wypełnianych przez rodziców 190 dzieci. Analiza obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży:

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

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, hospitalizowanych przynajmniej raz z powodu zakażenia wirusem RS oraz hospitalizowanych z innych przyczyn. Jakość życia została oszacowana za pomocą kwestionariusza HUI2 [3] oraz HUI3. Skala HUI2 umożliwia pomiar stanu zdrowia poprzez ocenę czucia, mobilności, emocji, poznania, dbania o siebie i bólu, podczas gdy HUI3 mierzy stan zdrowia poprzez ocenę wzroku, słuchu, mowy, ruchu, zręczności, emocji, poznania i bólu. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004 [3]

Kwestionariusz	RSV mediana [zakres]	Brak RSV mediana [zakres]	Różnica <i>p-value</i>
HUI 2	0,88 [0,16; 1,00]	0,95 [0,03; 1,00]	0,0088
HUI 3	0,93 [-0,05; 1,00]	0,97 [-0,32; 1,00]	NS

NS – różnica nieistotna statystycznie

W analizie dzieciom z historią hospitalizacji związanych z RSV przypisano wartość użyteczności z grupy pacjentów hospitalizowanych przynajmniej raz z powodu zakażenia RSV. Dla pacjentów, u których nie przeprowadzono hospitalizacji związanych z RSV użyteczności stanu zdrowia określono w oparciu o wartości oszacowanie dla grupy pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn. Podejście takie przyjmowane było również w innych analizach ekonomicznych dotyczących zakażeń RSV [49–53].

Zgodnie z informacją zamieszczoną w badaniu Greenough 2004 [3] kwestionariusz HUI2 został opracowany celem zastosowania go w badaniach nad populacją dzieci, zaś HUI3 nad populacją dorosłych. W związku z tym użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza HUI2 zostały wykorzystane w analizie podstawowej, natomiast użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza HUI3 wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz US). Wartości użyteczności dla dzieci

niehospitalizowanych prezentowane w publikacji Greenough 2004 [3] przypisano dzieciom między 1. a 18. rokiem życia. Wartości użyteczności dla dzieci hospitalizowanych ze względu na przebyte do 1. roku życia zakażenie RSV przypisano dzieciom w okresie obniżonej użyteczności. Po upływie horyzontu czasu obniżenia użyteczności dla dzieci z historią hospitalizacji przypisano użyteczności takie, jak w przypadku dzieci niehospitalizowanych.

Badanie Greenough 2004 obejmowało dzieci w wieku 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia. Takie założenie przyjmowane było w innych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w których przyjęto, że wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się przez 16 lat. [51, 52, 54] W związku z tym w analizie podstawowej założono, że wpływ hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 5. roku życia. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 16. roku życia, a po upływie okresu obniżonej użyteczności pacjenci wracają do pełnego zdrowia (scenariusz UD).

W publikacji Greenough 2004 wartości użyteczności przedstawione zostały w postaci mediany, wartości minimalnej i maksymalnej oraz liczebności grup. W celu przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości dokonano oszacowania parametrów rozkładu wartości użyteczności zgodnie z rozkładem beta. Wartości mediany przyjęto jako wartości średnie użyteczności, natomiast odchylenie standardowe obliczono zgodnie z publikacją Higgins 2008 [55] za pomocą formuły:

$$SD = \sqrt{N} \times \frac{(\text{wartość maksymalna} - \text{wartość minimalna})}{5,15},$$

gdzie N jest liczebnością grupy, a wartość 5,15 stanowi 99% przedział ufności rozkładu normalnego. Używając tak oszacowanych parametrów, część wyliczonych wartości alfa i beta rozkładu beta miała wartości negatywne, co oznacza, że rozkład beta dla danych wartości parametrów nie istnieje. Zgodnie z opracowaniem Briggs 2006 [56] przyjęto więc podejście alternatywne, w którym na podstawie wartości użyteczności oszacowano wartości spadków użyteczności, zaś wartość błędu standardowego przyjęto na poziomie 10% wartości średniej (przy przyjęciu wartości średniej na poziomie mediany). Korzystając z oszacowanych parametrów, w probabilistycznej analizie wrażliwości losowano wartości spadków użyteczności z rozkładu log-normalnego, przyjmując górne ograniczenie wylosowanych wartości równe 1. Wylosowane wartości spadków użyteczności przekształcano na wartości użyteczności używane w modelu do dalszych obliczeń.

W pierwszej fazie modelu dokonano korekty wartości użyteczności w przypadku dzieci, które urodziły się w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS i zostały zakwalifikowane do profilaktyki w trakcie tego sezonu (taką samą korektę przypisano dzieciom z ramienia BPP). Przy wyznaczaniu korekty wartości użyteczności dla tych dzieci, uwzględniono krótszy czas ich przebywania w sezonie (fazie modelu) w stosunku do pełnej długości fazy (12 miesięcy). W związku z tym, dzieciom w kolejnych miesiącach sezonu zakażeń wirusem RS wartości użyteczności pomniejszono o 1/12. W przypadku dzieci

urodzonych przed danym sezonem zakażeń wirusem RS przyjęto użyteczność równą jeden. Użyteczność dla całej populacji otrzymującej profilaktykę w danym sezonie zakażeń wirusem RS oszacowano, ważąc powyższe użyteczności (oszacowane dla każdego miesiąca życia dziecka) odsetkiem dzieci, które dożyły do momentu podania pierwszej dawki PLV (takie same odsetki dzieci dożywających uwzględniono w ramieniu BPP). Obliczenia wykonano w dwóch scenariuszach: dziecko przedwcześnie urodzone zostaje wypisane ze szpitala oraz dostanie pierwszą dawkę leku po osiągnięciu wagi co najmniej 1,9 kg (analiza podstawowa) lub co najmniej 1,8 kg (analiza wrażliwości). Ze względu na konstrukcję analizy BIA, powyższe obliczenia przeprowadzono osobno dla populacji dzieci urodzonych ≤ 28 . tygodniem wieku ciążowego, w populacji dzieci urodzonych w 28. tygodniu wieku ciążowego, w populacji dzieci urodzonych w 29.–32. tygodniu wieku ciążowego i w populacji dzieci z BDP. Szczegółowe tabele obliczeniowe służące do wyznaczenia wartości użyteczności w pierwszym cyklu modelu, przedstawiono w pliku obliczeniowym w zakładce *Uzytecznosc*.

Uwzględniając oszacowane wartości użyteczności dla dzieci w pierwszej fazie modelu, dla trzech subpopulacji oraz ich rozkład w populacji docelowej wyznaczono wartość redukcji użyteczności uwzględnioną w analizie podstawowej. Poniżej zaprezentowano uzyskane wartości redukcji użyteczności w pierwszej fazie modelu (Tabela 22).

Tabela 22.
Redukcja użyteczności w pierwszej fazie modelu z podziałem na subpopulacje BIA

Scenariusz	Populacja	Średnia	SD
Scenariusz podstawowy: kryterium wagowe kwalifikacji 1,9 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	0,93	0,12
	Populacja docelowa	0,93	0,11
Scenariusz alternatywny: kryterium wagowe kwalifikacji 1,8 kg	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone <28. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tyg. ciąży	0,93	0,11
	Dzieci poniżej 1. roku życia z BPD	0,93	0,12
	Populacja docelowa	0,93	0,11

3.6.2. Użyteczności w drugiej fazie modelu

Wartości użyteczności od 1. do 18. roku życia przyjęto na podstawie badania raportowanego w publikacji Greenough 2004 [3].

W modelu dzieciom, które były hospitalizowane z powodu RSV lub nie były hospitalizowane w ciągu 1. roku życia przypisano wartości użyteczności, które raportowano w badaniu Greenough 2004 dla

dzieci hospitalizowanych z powodu RSV oraz hospitalizowanych z innych przyczyn skorygowane o wyznaczoną redukcję użyteczności związaną z urodzeniami w trakcie sezonu RSV. Bezpośrednie dane z badania Greenough 2004 bez uwzględnienia redukcji użyteczności przypisano dzieciom od 1. do 5. roku życia (w analizie wrażliwości do 16. roku życia). Dzieciom od 5. (16.) roku życia do 18. roku życia przypisano użyteczności dzieci hospitalizowanych z innych przyczyn raportowanych w badaniu Greenough 2004 (niezależnie od historii hospitalizacji związanej z RSV).

3.6.3. Użyteczność dorosłej populacji Polski

W analizie założono, że po upływie okresu obniżonej użyteczności pacjenci wracają do pełnego zdrowia, a użyteczność ich stanu zdrowia jest taka sama, jak użyteczność pacjentów niehospitalizowanych. Od 19. roku życia przyjęto, że użyteczność populacji ogólnej jest równa użyteczności osób dorosłych dla populacji Polski. Średnią użyteczność osób dorosłych wyliczono na podstawie wartości użyteczności uzyskanych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-3L, zamieszczonych w publikacji Golicki 2015 [32]. Dane zaczerpnięte z publikacji zamieszczono poniżej (Tabela 23).

Wartość średnią użyteczności dla dorosłej populacji Polski wynoszącą 0,932 obliczono jako średnią ważoną wartości użyteczności w poszczególnych latach, ważonych liczebnościami i proporcją płci dla kolejnych lat dla populacji Polski, zaczerpniętymi z publikacji GUS [24, 57]. Dane GUS dotyczące liczebności i proporcji płci w kolejnych latach zamieszczono w aneksie (Tabela 70).

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia dla dorosłej populacji Polski – na podstawie Golicki 2015 [32]

Przedział wiekowy	Wartości użyteczności - średnia (SE)	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975 (0,004)	0,960 (0,006)
25-34	0,966 (0,004)	0,958 (0,004)
35-44	0,946 (0,005)	0,942 (0,004)
45-54	0,916 (0,007)	0,891 (0,010)
55-64	0,852 (0,010)	0,870 (0,007)
65-74	0,831 (0,014)	0,802 (0,012)
75+	0,767 (0,019)	0,712 (0,019)
Ogółem	0,932 (0,072)	

3.7. Śmiertelność

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

- publikacji Alan 2016 [58], Sampalis 2003 [59], Sheridan-Pereira 2016 [60] oraz przeglądów systematycznych Welliver 2010 [61], Checchia 2011 [62] i Szabo 2013 [63], w których analizie poddano częstość występowania zgonów związanych z hospitalizacją z powodu RSV,
- danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 roku dotyczących miesięcznych wartości śmiertelności dzieci w pierwszym roku życia [38],
- tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2015 [64] zawierających prawdopodobieństwo zgonu kobiet i mężczyzn oraz przeciętne dalsze trwanie życia w kolejnych latach.

W analizie dla wszystkich dzieci uwzględniono śmiertelność naturalną. Dodatkowo w pierwszej fazie modelu u dzieci z historią hospitalizacji związanej z ciężkimi powikłaniami RSV doliczono dodatkowe ryzyko zgonu. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis zastosowanych danych.

3.7.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

W niniejszej analizie uwzględniono ryzyko zgonu związane z występowaniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury (szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeszukania znajdują się w aneksie – rozdział A.1.3) zidentyfikowano publikacje Alan 2016 [58], Sampalis 2003 [59], Sheridan-Pereira 2016 [60] oraz trzy przeglądy systematyczne: Welliver 2010 [61], Checchia 2011 [62] i Szabo 2013 [63].

W przeglądzie Welliver 2010 [61] analizowano śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w tym dzieci urodzonych przedwcześnie oraz dzieci z CLD lub BPD. Pierwszorzędowym punktem końcowym w przeglądzie Checchia 2011 [62] była ocena wpływu profilaktyki paliwizumabem na śmiertelność związaną z RSV u dzieci wysokiego ryzyka, w tym wcześniaków (<32. tyg. ciąży) i dzieci z CLD. Z kolei celem przeglądu Szabo 2013 [63] była ocena śmiertelności wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów były dzieci urodzone przedwcześnie oraz dzieci z BPD. W publikacji Alan 2016 [58] analizowaną populację stanowiły dzieci przyjęte na oddział intensywnej terapii w trakcie sezonu zakażeniem RSV w Turcji. Wśród badanych znalazły się dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, a także z dysplazją oskrzelowo-płucną. W publikacji Sampalis 2003 [59] badaniem objęto 2415 dzieci urodzonych między 32. a 35. wGA hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS. Natomiast w publikacji Sheridan-Pereira 2016 [60] analizą objęto 65 hospitalizowanych dzieci zakażonych RSV, urodzonych między 32. a 36. wGA.

Łącznie zidentyfikowano 18 niepowtarzających się badań, w których raportowano dane o śmiertelności wśród dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży oraz 12 artykułów, gdzie badaną populację stanowiły dzieci z BPD lub CLD hospitalizowane w związku z zakażeniem wirusem RS. Zestawienie wyników poszczególnych badań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.
Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – dzieci urodzone przedwcześnie

Publikacja	Liczebność populacji	Śmiertelność
Alan 2016 [58]	50	4,00%
Berger 2009 [65]	59	1,69%
Buckingham 2001 [66]	15	13,33%
Er ksson 2002 [67]	108	0,93%
Kanra 2005 [68]	69	0,00%
Kristensen 1998 [69]	47	0,00%
Meert 1989 [70]	56	0,00%
Meert 1990 [71]	132	0,00%
Navas 1992 [72]	378	0,00%
Pedraz 2003 [26]	286	9,79%
Sampalis 2003 [59]	2415	8,12%
Sheridan-Pereira 2016 [60]	65	0,00%
Simon 2007 [73]	356	0,28%
Tatochenko 2010 [74]	13	0,00%
Thorburn 2009 [75]	73	4,11%
Thwaites 2004 [76]	30	3,33%
Tsolia 2003 [77]	35	5,71%
Wang 1995 [78]	148	3,38%
Średnia		5,58%

Tabela 25.
Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – dzieci z BPD/CLD

Publikacja	Liczebność populacji	Śmiertelność
Alan 2016 [58]	11	0,00%
Berger 2009 [65]	24	4,17%
Chidekel 1997 [79]	13	23,08%
Deshpande 2003 [80]	10	0,00%
Eriksson 2002 [67]	49	2,04%
Kanra 2005 [68]	7	0,00%
La Via 1993 [81]	15	0,00%
Meert 1989 [70]	19	10,53%
Navas 1992 [72]	200	3,50%
Simon 2007 [73]	50	8,00%
Subramanian 1998 [82]	42	2,38%
Wang 1995 [78]	79	5,06%
Średnia		4,43%

Średnią śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV ważoną wielkością próby w poszczególnych badaniach oszacowano osobno dla wcześniaków oraz dzieci z BPD/CLD, odpowiednio na poziomie 5,58% oraz 4,43% (Tabela 24, Tabela 25). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą śmiertelność wcześniaków, niż dzieci z BPD/CLD. Należy jednak zauważyć, że w większości włączonych do analizy publikacji, w których oceniano śmiertelność zarówno wcześniaków, jak i dzieci z BPD/CLD, raportowano wyższe ryzyko zgonu u pacjentów z BPD niż u wcześniaków. Ponadto nie w każdej uwzględnionej publikacji oceniono ryzyko zgonu w obu analizowanych grupach dzieci, bądź nie było możliwości jednoznacznego określenia tych wielkości. W związku z powyższym do dalszej analizy przyjęto średnią śmiertelność oszacowaną łącznie dla wcześniaków i dzieci z BPD, wynoszącą 5,26% (Tabela 26). Wartość odchylenia standardowego oszacowano z wykorzystaniem wzoru:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum[(X_i - \bar{X})^2 * N_i]}{\sum N_i}}$$

gdzie: X_i -śmiertelność oszacowana w poszczególnych publikacjach, \bar{X} - średnia śmiertelność z analizowanych publikacji ważona liczbą pacjentów w danym badaniu, N_i - liczba pacjentów w poszczególnych publikacjach.

Tabela 26.
Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

Publikacja	Liczebność populacji	Śmiertelność
Alan 2016 [58]	61	3,28%
Berger 2009 [65]	397	0,50%
Buckingham 2001 [66]	17	29,41%
Chidekel 1997 [79]	13	23,08%
Deshpande 2003 [80]	53	0,00%
Er ksson 2002 [67]	157	1,27%
Kanra 2005 [68]	76	0,00%
Kristensen 1998 [69]	48	0,00%
La Via 1993 [81]	15	0,00%
Meert 1989 [70]	75	10,53%
Meert 1990 [71]	132	0,00%
Navas 1992 [72]	578	1,21%
Pedraz 2003 [26]	286	9,79%
Sampalis 2003 [59]	2415	8,12%
Sheridan-Pereira 2016 [60]	65	0,00%
Simon 2007 [73]	406	1,23%
Subramanian 1998 [82]	42	2,38%
Tatochenko 2010 [74]	14	0,00%
Thorburn 2009 [75]	73	4,11%

Publikacja	Liczebność populacji	Śmiertelność
Thwaites 2004 [76]	37	5,41%
Tsolia 2003 [77]	35	5,71%
Wang 1995 [78]	227	3,96%
Średnia (SD)		5,26% (0,04)

Wyniki wybranych do analizy badań wskazują, że ryzyko zgonu związanego z hospitalizacją z powodu RSV wynosi od 0% do 29%. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze MOR1 i MOR2, w których przyjęto odpowiednio minimalną (0,0%) i maksymalną (29,41%) wartość ryzyka zgonu dzieci hospitalizowanych uzyskaną w wyniku dokonanego przeglądu literatury.

3.7.2. Śmiertelność naturalna

3.7.2.1. Śmiertelność do pierwszego roku życia

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w populacji dzieci do 1. roku życia urodzonych ≤ 32 tyg. wieku ciążowego ani dzieci z BPD (bez względu na wiek ciążowy), które nie były hospitalizowane. W związku z tym w celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w analizie wykorzystano wartości śmiertelności naturalnej populacji Polski, zaczerpnięte z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego dla 2014 roku [57].

Ryzyko zgonu dzieci niehospitalizowanych do pierwszego roku życia oszacowano na podstawie liczby dzieci urodzonych w poszczególnych tygodniach wieku ciążowego oraz liczby zgonów (Tabela 27 - Tabela 28).

Tabela 27.
Liczba żywych urodzeń w poszczególnych tygodniach wieku ciążowego [57]

Wiek ciążowy (tydzień)	Liczba urodzeń	Wiek ciążowy (tydzień)	Liczba urodzeń
≤ 22	161	34	3 379
23	219	35	5 620
24	257	36	11 036
25	282	37	22 935
26	346	38	60 323
27	438	39	101 668
28	519	40	110 592
29	574	41	47 113
30	780	42	5 648
31	995	43	18
32	1534	≥ 44	0

Wiek ciążowy (tydzień)	Liczba urodzeń	Wiek ciążowy (tydzień)	Liczba urodzeń
33	2 056	nie określono	8
Łącznie		376 501	

Tabela 28
Struktura liczby zgonów ze względu na miesiąc życia pacjentów [57]

Miesiąc życia	Liczba zgonów
0	1 084
1	152
2	89
3	52
4	54
5	39
6	25
7	20
8	21
9	17
10	13
11	17

Dziecko może dostać pierwszą dawkę paliwizumabu podczas wypisu ze szpitala, czyli zgodnie z protokołem postępowania klinicznego po osiągnięciu minimalnej masy ciała 1,9 kg oraz gdy systematycznie przybiera na masie ciała, a stan kliniczny dziecka nie budzi zastrzeżeń. W modelu założono, że dziecko otrzymujące pierwszą dawkę paliwizumabu jest zdrowe, więc podczas szacowania ryzyka zgonu w pierwszym roku życia nie uwzględniono podwyższonego ryzyka zgonu w okresie noworodkowym.

Przyjęty w modelu parametr ryzyka zgonu w pierwszym roku życia oszacowano jako stosunek sumy zgonów dzieci w pierwszym roku życia bez uwzględnienia okresu noworodkowego (miesiąc 0, Tabela 28) do łącznej liczby żywych urodzeń (Tabela 27) pomniejszonej o liczbę zgonów w okresie noworodkowym. Błąd standardowy oszacowano zgodnie z rozkładem dwumianowym. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Ryzyko zgonu w pierwszym roku życia

Populacja	Średnia	ŚE
<32 tyg. wieku ciążowego + BPD	0,13%	5,95E-05

3.7.2.2. Śmiertelność po pierwszym roku życia

Na podstawie badania Sigurs 2010 [46] przyjęto, że długotrwałe powikłania RSV utrzymują się do 18. roku życia. W związku z tym w celu wyznaczenia śmiertelności pacjentów od 1. do 18. roku życia skorzystano z tablic trwania życia GUS z 2015 roku [64]. Wyznaczone średnie prawdopodobieństwo zgonu dla obu płci łącznie (z uwzględnieniem proporcji kobiet i mężczyzn) zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Śmiertelność naturalna pacjentów do 18. roku życia [24]

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
1	0,03%	10	0,01%
2	0,02%	11	0,01%
3	0,01%	12	0,01%
4	0,01%	13	0,02%
5	0,01%	14	0,02%
6	0,01%	15	0,02%
7	0,01%	16	0,03%
8	0,01%	17	0,04%
9	0,01%	18	0,05%

W analizie przyjęto, że po przekroczeniu maksymalnego czasu utrzymywania się powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS, pacjenci żyją średnio 58,99 lat, co odpowiada przeciętnej dalszej długości trwania życia dla 19. roku życia [64]. Po tym czasie wszyscy pacjenci przechodzą do stanu zgon. Wartość przeciętnej dalszej długości trwania życia dla 19. roku życia użytą w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Przeciętna dalsza długość trwania życia dla 19. roku życia [24]

Wiek	Przeciętna dalsza długość trwania życia
19	58,99

3.8. Koszty

W kolejnych rozdziałach przedstawiono przyjęte w analizie założenia dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie.

W analizie nie uwzględniono kosztu kwalifikacji do profilaktyki 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.

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

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 WAST50 dla analizy przeprowadzonej dla opakowania zawierającego 50 mg paliwizumabu, oraz WAST100 dla opakowania zawierającego 100 mg paliwizumabu. Średnie zużycie przy uwzględnieniu pełnych opakowań leku oszacowano zgodnie z metodyką zastosowaną w przypadku średniej masy ciała podczas podania leku (patrz rozdz. 3.1.5). Szczegóły kalkulacji zawarto w zakładce *Wastage* w pliku obliczeniowym dołączonym do analizy.

3.8.2. Koszty podania

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

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [83]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt podania paliwizumabu

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

3.8.3. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji

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

Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 71/2016/DZOS Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia

Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [84].

Pacjenci niewymagający pobytu na OAiIT

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na OAiIT będą hospitalizowani w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 71/2016/DZOS Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [84], liczba dni finansowana wspomnianą grupą wynosi 17. Wyniki badania IMPact-RSV 1998 [30] wskazują, że średnia długość hospitalizacji na oddziale ogólnopediatricznym wynosi 7,6 dni. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku hospitalizacji na oddziale ogólnopediatricznym płatnik publiczny nie będzie dopłacał ponad ryczałt finansowany uwzględnioną grupą JGP (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii

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

Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii

Koszty pobytu na oddziale ogólnopediatricznym oraz na OAiIT oszacowano w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Wycena pobytu na OAiIT zależna jest od osiąganego przez pacjentów wyniku w skali TISS-28 (*Therapeutic Intervention Scoring System*). Na potrzeby analizy założono konserwatywnie, że pacjenci z infekcją wirusem RS osiągają 16 punktów skali TISS-28, tj. wartość, dla której wycena jednego dnia pobytu na OAiIT jest najniższa. Na podstawie badania IMPact-RSV 1998 [30] założono, że średnia długość pobytu na OAiIT wynosi 10,3 dni.

Całkowity koszt hospitalizacji pacjenta wymagającego pobytu na OAiIT przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na OAiIT

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni	Wartość hospitalizacji
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52 zł	3 120,00 zł	-	3 120,00 zł
5.53.01.0004016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	13,85	52 zł	720,20 zł	10,3	7 418,06 zł

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni	Wartość hospitalizacji
Łączny koszt						10 538,06 zł

3.8.4. Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa

W analizie podstawowej konserwatywnie nie uwzględniono kosztów długoterminowych powikłań RSV (por. rozdział 3.5). Koszty długoterminowych powikłań RSV uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz A1, A2).

W celu wyznaczenia kosztów leczenia astmy oskrzelowej po zakażeniu wirusem RS w populacji docelowej analizy dokonano wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Przeszukiwanie ograniczono do danych zebranych w populacji polskiej. Odnaleziono 1 publikację spełniającą wskazane kryteria - Nowak 2008 [85], na podstawie której dokonano dalszej analizy.

W publikacji Nowak 2008 [85] wyznaczono średnie koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci w Polsce. Retrospektywnej analizy kosztów bezpośrednich dokonano na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Alergologii Dziecięcej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w 2004 r. Definicje zaostrzenia oparto na wytycznych GINA 2002. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną 40 pacjentów (w tym 26 chłopców) hospitalizowanych w 2004 roku, których średni wiek wynosił 10 lat. Koszty bezpośrednie zawarte w publikacji Nowak 2008 przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [85]

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Koszty farmakoterapii	144,71 zł	103,72 zł	185,69 zł
Koszty sprzętu medycznego	34,41 zł	30,57 zł	38,24 zł
Koszty badań laboratoryjnych w ASK	259,64 zł	232,94 zł	286,34 zł
Koszty badań diagnostycznych w ASK	82,88 zł	68,63 zł	97,14 zł
Koszty badań diagnostycznych poza ASK	127,48 zł	90,20 zł	164,77 zł
Koszty pozostałe	1 889,25 zł	1 677,02 zł	2 101,48 zł
Łączne koszty bezpośrednie	2 540,40 zł	2 273,52 zł	2 807,28 zł

CI – przedział ufności

Koszty bezpośrednie leczenia zaostrzeń astmy zaktualizowano do cen z 2015 roku przy pomocy wskaźnika wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2005–2015 [86]. Wykorzystane do dalszych analiz koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy u dzieci przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [85]

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

CI – przedział ufności

Wyznaczone w publikacji Nowak 2008 [85] koszty bezpośrednie to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano zatem badań obserwacyjnych zawierających średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono zostało retrospektywne obserwacyjne badanie Price 2012 przeprowadzone w Wielkiej Brytanii [87]. Do badania włączono pacjentów w wieku 4–80 lat, którzy jako pierwszy lek z grupy leków kontrolujących otrzymali beklometazon, a ich pierwszy lek ratunkowy stanowił salbutamol. Celem badania było porównanie efektywności stosowania tego samego typu inhalatorów ze stosowaniem inhalatorów różnego rodzaju podczas leczenia astmy lekami kontrolującymi i ratunkowymi. Badaniem objęto 8880 pacjentów, z których 3428 używało tego samego rodzaju inhalatora do aplikacji obydwu leków oraz 5452 dokonywało inhalacji dwoma różnymi urządzeniami. Wyniki zebrano przed przepisaniem oraz rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*). W publikacji Price 2012 [87] uzyskano następujące dane o liczbie pacjentów w zależności od liczby zaostrzeń astmy (Tabela 41):

Tabela 41.
Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [87]

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

ICS – kortykosteroidy wziewne

Na podstawie publikacji Price 2012 [87] wyznaczono średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy na poziomie średniej dla pacjentów będących rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego. Koszty leczenia przypadające na 1 zaostrzenie przyjęto na podstawie publikacji Nowak 2008 [85]. W publikacji Nowak 2008 uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych podczas leczenia zaostrzenia astmy. W związku z tym, koniecznym było uwzględnienie dodatkowo kosztów leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy. Przyjęto, że w leczeniu astmy stosowane będą leki kontrolujące, nie uwzględniono leków stosowanych doraźnie. Ze względu na populację docelową niniejszej analizy, którą stanowią dzieci poniżej 1. roku życia, do analizy wybrano te leki refundowane, które zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi mogą być stosowane u dzieci od 6. miesiąca życia. Wybrane preparaty zawierają dwie substancje czynne: budesonid lub flutykazon.

Ceny detaliczne i koszty odpowiednich leków wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. [21]. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Flutykazon						
FLIXOTIDE	250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	56,64 zł	59,47 zł	30,55 zł
FLIXOTIDE	50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	27,00 zł	28,35 zł	12,22 zł
FLIXOTIDE	125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	29,16 zł	30,62 zł	15,27 zł
FLIXOTIDE	125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	58,32 zł	61,24 zł	30,55 zł
FLIXOTIDE	250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	112,78 zł	118,42 zł	61,09 zł
Flutixon	125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	33,26 zł	34,92 zł	30,55 zł
Flutixon	250 µg	120 kaps.	5909990938025	122,26 zł	128,37 zł	122,18 zł
Flutixon	125 µg	120 kaps.	5909990938001	61,13 zł	64,19 zł	61,09 zł
Flutixon	250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889	61,41 zł	64,48 zł	61,09 zł
Budezonid						
Nebbud	0,25 mg/2 ml	20 amp. a 2 ml	5909991107925	52,92 zł	55,57 zł	65,63 zł
Pulmicort	0,125 mg/ml	20 poj. a 2 ml	5909990445615	64,13 zł	67,34 zł	65,63 zł
Nebbud	0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	45,90 zł	48,20 zł	57,52 zł
Pulmicort	0,25 mg/ml	20 poj. a 2 ml	5909990445714	57,34 zł	60,21 zł	57,52 zł
Nebbud	0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	66,37 zł	69,69 zł	81,16 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	5909991233099	66,42 zł	69,74 zł	81,16 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	5909991269784	65,77 zł	69,06 zł	80,53 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj. a 2 ml	5909990445813	81,42 zł	85,49 zł	81,16 zł

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego oraz pacjenta wymienionych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków za okres 07.2015–06.2016 [88, 89]. Wyniki oszacowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [dawki] 07.2015-06.2016	Kwota refundacji 07.2015-06.2016	Średni koszt dawki	
					Pacjenta	NFZ
FLIXOTIDE	5909990851515	30,55 zł	696 000	332 475,48 zł	0,31 zł	1,57 zł
FLIXOTIDE	5909990851317	12,22 zł	10 460 640	808 166,26 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [dawki] 07.2015-06.2016	Kwota refundacji 07.2015-06.2016	Średni koszt dawki	
					Pacjenta	NFZ
FLIXOTIDE	5909990851416	15,27 zł	2 018 460	416 519,78 zł		
FLIXOTIDE	5909990851423	30,55 zł	4 516 500	1 051 869,07 zł		
FLIXOTIDE	5909990851522	61,09 zł	1 177 440	571 999,12 zł		
Flutixon	5909990785858	30,55 zł	1 986 060	929 923,87 zł		
Flutixon	5909990938025	122,18 zł	10 177 020	9 673 557,92 zł		
Flutixon	5909990938001	61,09 zł	4 153 020	1 972 929,45 zł		
Flutixon	5909990785889	61,09 zł	6 146 430	5 857 019,06 zł		
Nebbud	5909991107925	65,63 zł	2 675 759	8 352 850,88 zł		
Pulmicort	5909990445615	65,63 zł	2 106 879	6 580 096,37 zł		
Nebbud	5909991005696	57,52 zł	12 600 936	34 231 410,48 zł		
Pulmicort	5909990445714	57,52 zł	6 420 451	17 491 624,66 zł		
Nebbud	5909991005733	81,16 zł	4 599 141	16 698 329,81 zł		
Pulmicort	5909991233099	81,16 zł	25 180	91 351,88 zł		
Pulmicort	5909990445813	81,16 zł	1 559 477	5 865 199,21 zł		
Pulmicort	5909991269784	80,53 zł	0	0,00 zł		

W niniejszej analizie przyjęto, iż koszt leczenia astmy stanowi koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Całkowite roczne koszty leczenia astmy uwzględniające średnią roczną liczbę zaostrzeń zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 44). Ze względu na fakt, iż tylko w przypadku leczenia astmy przewlekłej dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, koszty z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów ujęto w ramach analizy wrażliwości (scenariusz A2).

Tabela 44.
Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS

Kategoria kosztowa	Koszty NFZ	Koszty NFZ + pacjent
Roczny koszt leczenia zaostrzeń	681,75 zł	681,75 zł
Przewlekłe leczenie astmy - koszty leków	572,49 zł	686,30 zł
Koszty całkowite	1 254,24 zł	1 368,05 zł

*przyjęto, że 1 rok=365,25 dni

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- Analizę oparto na modelu matematycznym, w którym porównano stosowanie profilaktyki RSV paliwizumabem do braku profilaktyki. Populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 28 . tyg. ciąży lub z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tygodniem ciąży.
- Model został podzielony na trzy fazy. Pierwsza faza zaczyna się na początku sezonu zakażeń i obejmuje okres jednego roku do początku sezonu zakażeń w następnym roku. W modelu założono, że pierwsza faza odpowiada pierwszemu rokowi życia dziecka i uwzględnia jeden sezon zakażeń RSV. Druga faza obejmuje okres od 1. do 18. roku życia. Trzecia faza modelu obejmuje okres dorosłości od 19. roku życia do horyzontu przewidywanej długości życia zaczerpniętej z tablic trwania życia w 2015 roku, opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [64].
- Pierwszą fazę modelu skonstruowano w postaci drzewa decyzyjnego, uwzględniając możliwość występowania ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS wymagających hospitalizacji. Uwzględniono śmiertelność naturalną dzieci oraz śmiertelność dzieci hospitalizowanych z powodu zakażeń wirusem RS.
- W modelu przyjęto, że profilaktyką objęte zostaną wszystkie dzieci urodzone przed sezonem zakażeń wirusem RS i spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.
- W modelu założono, że dzieci otrzymują paliwizumab w sezonie zakażeń wirusem RS na początku każdego miesiąca. Uwzględniono maksymalną możliwą liczbę podań paliwizumabu na dziecko, biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego (minimalnie 3, maksymalnie 5 dawek w zależności od momentu kwalifikacji) oraz kryterium wagowe wypisu noworodka ze szpitala po urodzeniu.
- W celu oszacowania średniej masy ciała dziecka podczas podania, średniej liczby dawek paliwizumabu otrzymanych przez dziecko oraz korekty wartości użyteczności uwzględniającej dzieci włączone do profilaktyki w trakcie sezonu przyjęto następujące założenia:
 - założono równomierny rozkład urodzeń dzieci w ciągu roku,
 - założono długość miesiąca wynoszącą $1/12$ roku,
 - wszystkie parametry, do szacowania których korzystano z proporcji dzieci urodzonych w poszczególnych miesiącach roku do momentu rozpoczęcia profilaktyki oraz do momentu każdego kolejnego podania paliwizumabu, skorygowano o spadek liczebności dzieci w poszczególnych miesiącach z powodu śmiertelności naturalnej. Wartości śmiertelności miesięcznej dzieci w pierwszym roku życia oszacowano na podstawie danych opublikowanych przez GUS za rok 2014 [38],
 - dla dzieci objętych profilaktyką od początku sezonu przyjęto pełną wartość użyteczności, natomiast dla dzieci włączonych do profilaktyki w trakcie sezonu wartość użyteczności obniżono proporcjonalnie o $1/12$ dla każdego miesiąca, który upłynął od początku sezonu do momentu

- włączenia dziecka do profilaktyki; analogiczne skalowanie czasu przeprowadzono w ramieniu BPP,
- średnią liczbę podań paliwizumabu oszacowano przy uwzględnieniu proporcji dzieci w kolejnych miesiącach życia podczas każdego podania,
 - średnią masę ciała dzieci poddanych profilaktyce oszacowano przy uwzględnieniu proporcji oraz masy ciała dzieci w kolejnych miesiącach życia podczas każdego podania; wartości masy ciała dzieci w kolejnych miesiącach życia oszacowano korzystając z siatek centylowych przyrostu masy ciała dzieci urodzonych w poszczególnych tygodniach ciąży zaczerpniętych z publikacji Bocca-Tjeertes 2012 [39],
 - w modelu przyjęto, że dzieci są zakwalifikowane do profilaktyki tylko po osiągnięciu masy ciała co najmniej 1900 g (1800 g w analizie wrażliwości),
 - powyższe założenia uwzględniają włączanie pacjentów w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS oraz spadek liczebności pacjentów związany ze śmiertelnością, nie było więc konieczności przeprowadzenia dodatkowej korekty połowy cyklu w pierwszej fazie modelu.
- W modelu uwzględniono współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich oszacowany na podstawie danych NFZ.
 - W celu oszacowania efektywności profilaktyki paliwizumabem w modelu uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji na oddziale pediatrycznym oraz OAiT. Wartości częstości oraz długości hospitalizacji na oddziale pediatrycznym oraz OAiT dla grupy wcześniaków i dzieci z BPD oszacowano na podstawie wyników badań obserwacyjnych oraz badań randomizowanych.
 - W modelu nie szacowano wpływu profilaktyki paliwizumabem na częstość zakażeń wirusem RS w kolejnych latach życia pacjenta.
 - Na koniec pierwszej fazy modelu obliczono spadek liczebności dzieci w ramieniu PLV oraz BPP, uwzględniając śmiertelność naturalną dzieci przedwcześnie urodzonych oszacowaną na podstawie wartości opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [38].
 - W przypadku dzieci hospitalizowanych uwzględniono dodatkową śmiertelność, oszacowaną na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych. Oszacowany odsetek dzieci hospitalizowanych i niehospitalizowanych, które przeżyły na koniec pierwszej fazy modelu w ramieniu PLV i BPP został użyty do modelowania kohorty w drugiej fazie modelu.
 - Drugą fazę modelu skonstruowano jako model Markowa. Obejmuje ona dzieci w przedziale wiekowym od 1. roku życia do uzyskania przez dziecko pełnoletności w 18. roku życia, długość cyklu w modelu ustalono na 12 miesięcy. U dzieci tych modelowane jest przeżycie i zgon, dodatkowo w analizie wrażliwości u części dzieci przez ustalony okres czasu występują długoterminowe powikłania zakażenia RSV w postaci astmy.
 - Odsetek dzieci dożywających w pierwszym cyklu drugiej fazy modelu oszacowano uwzględniając proporcję dzieci żywych na koniec pierwszej fazy modelu oraz proporcję płci dzieci nowo narodzonych oszacowaną na podstawie danych zaczerpniętych z GUS za rok 2015 [38].

W kolejnych latach przeżycie skorygowano zgodnie z tablicami trwania życia w 2015 roku, opublikowanymi przez GUS [64]. Liczbę zgonów szacowano na koniec cyklu, a przyjętą w modelu wartość odsetka dzieci żyjących w każdym cyklu oszacowano przy uwzględnieniu korekty połowy cyklu.

- W analizie uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z przebytych w pierwszej fazie modelu zakażeń wirusem RS wymagających hospitalizacji. Wartości użyteczności dla dzieci hospitalizowanych i niehospitalizowanych w skali HUI2 oraz horyzont czasowy obniżenia użyteczności związany z przebytą hospitalizacją wynoszący 5 lat przyjęto na podstawie wyników badania Greenough 2004 [3]. Czas obniżenia użyteczności testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Po czasie obniżenia użyteczności do momentu ukończenia 18. roku życia dla wszystkich żyjących dzieci przyjęto wartość użyteczności dzieci niehospitalizowanych w skali HUI2.
- W trzeciej fazie modelu oszacowano sumaryczną wartość QALY wszystkich pacjentów od 19. roku życia do czasu przewidywanej dalszej długości trwania życia, zaczerpniętej z tablic trwania życia w 2015 roku, opublikowanych przez GUS [64]. Średnią wartość użyteczności dla populacji polskiej oszacowano korzystając z wartości użyteczności w skali EQ-5D dla przedziałów wiekowych zaczerpniętych z publikacji Golicki 2015 [32].
- Uwzględniono koszty:
 - stosowania profilaktyki RSV – koszty paliwizumabu oraz koszty podania leku,
 - hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV - w przypadku JGP: P04 koszt hospitalizacji do 17 dni na oddziale pediatrycznym jest stały, więc dla przyjętych wartości długości hospitalizacji nie stanowi czynnika różnicującego dla obu ramion,
 - hospitalizacji na OAiIT,
 - długoterminowych powikłań (astma) wynikających z zakażeń wirusem RS – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości w drugiej fazie modelu.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:

 - dawkowania leku – 15 mg/kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz aktualnym programem lekowym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., Poz. 27) [90],
 - średniej masy ciała pacjentów w trakcie kolejnych podań paliwizumabu,
 - średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV.
- Koszt hospitalizacji na oddziale pediatrycznym (w ramach grupy JGP: P04) i na OAiIT (za osobodzień) liczono osobno, zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku).
- Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej w analizie uwzględniono próg opłacalności w wysokości 130 002 zł.

4.2. Zasada działania

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o matematyczny model, podzielony na trzy następujące po sobie fazy.

Pierwszą fazę zaimplementowano w postaci drzewa decyzyjnego. Na początku symulacji kohorcie pacjentów nalicza się koszt profilaktyki zakażeń RSV paliwizumabem, obejmujący uśredniony jednostkowy koszt leku ponoszony w ciągu kolejnych podań leku, wyliczony jako średnia dawka leku podana na średnią masę ciała pacjentów oszacowaną dla średniej liczby podań na dziecko. Następnie w modelu założono, że w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS część pacjentów będzie wymagała hospitalizacji w wyniku ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV. Na koniec pierwszej fazy modelu grupa pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych została pomniejszona stosownie do ryzyka zgonu dla populacji ogólnej, oszacowanego na podstawie danych opublikowanych przez GUS za rok 2014 [57]. Dodatkowo grupa pacjentów hospitalizowanych została pomniejszona stosownie do ryzyka zgonu dla dzieci hospitalizowanych.

W drugiej fazie modelu w kolejnych cyklach rocznych naliczano śmiertelność naturalną zgodnie z tablicami trwania życia. U pacjentów z historią hospitalizacji związanej z RSV naliczano obniżenie użyteczności (przez założony, stały czas). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono występowanie długoterminowych powikłań zakażenia RSV (astma) z różną częstością u pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych z powodu RSV.

W trzeciej fazie modelu dla pacjentów przyjęto oczekiwaną dalszą długość życia zgodnie z polskimi danymi GUS wraz z naliczeniem użyteczności w oparciu o normy polskie.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany został z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel®. Pozwala on na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 45).

Tabela 45.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<i>Introduction</i>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
<i>Description</i>	Prezentacja graficzna struktury drzewa decyzyjnego zaimplementowanego w analizie.

Arkusz	Charakterystyka
<i>Settings</i>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu bezpośrednio na arkuszu w wybranych polach bądź w oknie formularza wywoływanego przyciskiem <i>Model settings</i> . Przywrócenie wartości domyślnych następuje poprzez aktywację przycisku <i>Default</i> . Na arkuszu umieszczono przyciski umożliwiające przeprowadzenie wyłącznie analizy deterministycznej (przycisk <i>Deterministic (DET)</i>), probabilistycznej (przycisk <i>Probabilistic (PSA)</i>) bądź deterministycznej i probabilistycznej (<i>DET + PSA</i>).
<i>Parameters</i>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów użytych w modelu, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „ <i>Settings</i> ”.
<i>ParametersA</i>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów tablicowych użytych w modelu, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „ <i>Settings</i> ”.
<i>Clinical data</i>	Zestawienie danych dotyczących punktów końcowych związanych z ciężkimi powikłaniami zakażenia RSV.
<i>Population parameters</i>	Zestawienie danych źródłowych o charakterystyce i prawdopodobieństwie przeżycia populacji docelowej.
<i>Cost data</i>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
<i>Utilities</i>	Zestawienie wartości użyteczności wykorzystanych w analizie.
<i>Deterministic Results</i>	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
<i>PSA Results</i>	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
<i>Detailed results</i>	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
<i>Simulations</i>	Tabela przedstawiająca szczegółowe, łączne zestawione wyniki analizy deterministycznej i poszczególne wyniki analizy PSA.
<i>Weight_Doses</i>	Obliczenia średniej liczby podań oraz średniej masy ciała w momencie podania paliwizumabu.
<i>Utility_Correction</i>	Obliczenia redukcji użyteczności w pierwszej fazie modelu związanej z różnym czasem rozpoczynania profilaktyki paliwizumabem.
<i>Growth_Charts</i>	Wartości siatek centylogowych oszacowane na podstawie publikacji Bocca-Tjeertes 2012.
<i>Growth_Charts_28-32</i>	Wartości siatek centylogowych oszacowane na podstawie publikacji Bocca-Tjeertes 2012, dla dzieci urodzonych w przedziale 28–32 tyg. ciąży.
<i>Growth_Charts_25-27_33-41</i>	Wartości siatek centylogowych oszacowane na podstawie publikacji Bocca-Tjeertes 2012, dla dzieci urodzonych w przedziale 25–27 oraz 33–41 tyg. ciąży.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 5 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Population parameters* – ustawienia dotyczące cech populacji docelowej:
 - *Inclusion criteria based on initial body weight* – kryterium minimalnej masy ciała kwalifikującej dziecko do profilaktyki paliwizumabem,
 - *Body weight [kg] (SA only)* – średnia masa ciała dzieci podczas podania paliwizumabu,
 - *Number of doses (SA only)* – średnia liczba dawek paliwizumabu, które otrzymuje dziecko podczas sezonu zakażeń wirusem RS,
 - *Number of omitted doses due to hospitalization* – średnia wartość zmniejszonej liczby dawek paliwizumabu w przypadku dzieci hospitalizowanych,
 - *Compliance* – współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich;
- *Effectiveness parameters* – umożliwia wybranie dodatkowych czynników ryzyka wpływających na ryzyko hospitalizacji:

- *Probability of Hospitalization – Palivizumab arm* – prawdopodobieństwo hospitalizacji wynikłej z ciężkich powikłań zakażenia wirusem RS w ramieniu paliwizumabu,
- *OR changing Probability of Hospitalization - Palivizumab vs No Prophylaxis* – iloraz szans dla prawdopodobieństwa hospitalizacji wynikłej z ciężkich powikłań zakażenia RSV dla porównania paliwizumabu z brakiem profilaktyki,
- *Duration of ICU stay per hospitalized child - Palivizumab arm* – czas trwania hospitalizacji w OAiT na dziecko hospitalizowane ogółem w ramieniu paliwizumabu,
- *Duration of ICU stay per hospitalized child – No Prophylaxis arm* – czas trwania hospitalizacji w OAiT na dziecko hospitalizowane ogółem w przypadku braku profilaktyki RSV,
- *Costs parameters* – umożliwia ustalenie kosztów jednostkowych:
 - *Palivizumab pack size [mg]* – wybór wielkości opakowania paliwizumabu, dla którego przeprowadzana jest analiza,
 - *Ex-factory price – per pack* – wybór bądź ustawienie ceny zbytu netto jednego opakowania paliwizumabu,
 - *Wholesale price* – wyliczona wartość ceny hurtowej jednego opakowania paliwizumabu,
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 - *Max wholesale price for hospital* – maksymalna wartość ceny hurtowej jednego opakowania paliwizumabu,
 [REDACTED]
 [REDACTED]
- *Mortalities and Utilities* – umożliwia określenie wartości parametrów dotyczących śmiertelności i użyteczności:
 - *Mortality - not related to RSV hospitalization* – śmiertelność w trakcie trwania sezonu RSV niezwiązana z występowaniem RSV,
 - *Mortality - RSV hospitalization related* – śmiertelność w trakcie hospitalizacji wynikłej z powodu ciężkich powikłań zakażenia wirusem RS,
 - *Utility values* – wybór wartości użyteczności dla pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych na podstawie wartości HUI2 i HUI3 zamieszczonych w publikacji Greenough 2004,
 - *Time horizon of utility decrease [years]* – czas naliczania obniżonej użyteczności w konsekwencji hospitalizacji związanych z ciężkimi powikłaniami zakażenia RSV w latach.
- *Long-term complications due to RSV infection* – umożliwia określenie wartości następujących parametrów związanych z występowaniem i kosztami długotrwałych powikłań RSV:
 - *Duration of sequelae affecting costs [years]* – horyzont czasowy kosztów związanych z występowaniem długoterminowych powikłań RSV (wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV),

- *Perspective of analysis* – perspektywa analizy, płatnika publicznego lub płatnika publicznego i pacjenta.

Dodatkowo, na arkuszu znajduje się przycisk *Model settings* uruchamiający okno dialogowe umożliwiające ustawienie parametrów modelu:

- *Basic options* – umożliwia ustawienie wartości podstawowych parametrów modelu:
 - *Time horizon [in years]* – horyzont czasowy prowadzonych analiz,
 - *Costs discount rate* – stopa dyskontowa poniesionych kosztów,
 - *Effects discount rate* – stopa dyskontowa użyteczności stanów zdrowia.
- *Probabilistic sensitivity analysis options* – umożliwia ustawienie wartości parametrów modelu do analizy probabilistycznej:
 - *CEAC settings* – parametry związane z krzywą akceptowalności:
 - *Maximum cost per QALY gained* – górne ograniczenie wykresu krzywej akceptowalności,
 - *Interval for QALY threshold* – podział skali wykresu krzywej akceptowalności,
 - *Incremental cost per QALY threshold* – wysokość progu opłacalności na dzień zakończenia analizy,
 - *Other settings* – pozostałe parametry modelu do analizy probabilistycznej:
 - *Random generator seed* – wartość ziarna generatora liczb pseudolosowych,
 - *Number of simulations in PSA* – liczba symulacji analizy probabilistycznej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 51.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Populacja i interwencja			
BW1	Minimalna masa ciała kwalifikująca dziecko do profilaktyki (1,9 kg)	1,8 kg	Rozdz. 3.1.1
BW2	Średnia masa ciała w momencie podania (5,26 kg)	90% bazowej wartości (4,74 kg)	Rozdz. 3.1.5
BW3		110% bazowej wartości (5,79 kg)	Rozdz. 3.1.5
DOS1	Średnia liczba podań paliwizumabu (4,69)	4,83	Rozdz. 3.2.1
DOS2	Liczba dawek zmniejszona w grupie dzieci hospitalizowanych (0,22)	0	Rozdz. 3.2.2
Efektywność			
EF1	Czas trwania hospitalizacji na OAiIT dla dzieci dla ramienia komparatora (0,52)	1,2	Rozdz. 3.4
EF2	Częstość hospitalizacji dla pacjentów stosujących paliwizumab (2,11%), OR dla częstości hospitalizacji (0,27), czas hospitalizacji na OAiIT (1,2)	4,79% / 0,42 / 2,78	Rozdz. 3.4
EF3	Zmiana wartości OR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki (0,27)	0,42	Rozdz. 3.4
Śmiertelności i użyteczności			
MOR1	Ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych (5,26%)	0,00%	Rozdz. 3.7.1
MOR2		29,41%	Rozdz. 3.7.1
US	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,97, RSV – 0,93	Rozdz. 3.6.1
UD	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (5 lat)	16 lat	Rozdz. 3.6.1
Dane kosztowe			
A1	Uwzględnienie długoterminowych powikłań RSV (brak uwzględnienia)	Uwzględnione z perspektywy NFZ	Rozdz. 3.5
A2		Uwzględnione z perspektywy NFZ i pacjentów	Rozdz. 3.5, rozdz. 3.8.4

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
WAST50	Koszty paliwizumabu na podstawie średniego zużycia	Koszty paliwizumabu z uwzględnieniem niezużytej części opakowania (tylko opakowanie 50 mg)	Rozdz. 3.8.1
WAST100		Koszty paliwizumabu z uwzględnieniem niezużytej części opakowania (tylko opakowanie 100 mg)	
Dyskontowanie			
DIS1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
DIS2		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
DIS3		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	

6.2. Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed (w tym Medline). Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele charakteryzujące się zgodnością populacji (dzieci urodzone ≤ 32 . tyg. wieku ciążowego oraz dzieci z BPD bez względu na wiek ciążowy), w których jednym z raportowanych punktów końcowych były QALY.

Zidentyfikowano 6 publikacji prezentujących modele spełniające powyższe kryteria: Ravasio 2006 [49], Chirico 2009 [50], Nuijten 2007 [91], Nuijten 2009 [51], Nuijten 2010 [52], Wang 2008 [53].

Populacje docelowe w wybranych do walidacji konwergencji publikacjach stanowiły przedwcześnie urodzone dzieci oraz dzieci z BPD lub CLD zakażone wirusem RS. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone w postaci drzewa decyzyjnego. Struktura wszystkich zidentyfikowanych modeli jest niemal identyczna do struktury modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. W każdym z modeli porównano paliwizumab z brakiem profilaktyki RSV, a źródło danych o użytecznościach stanowiło badanie Greenough 2004 [3]. We wszystkich analizach poza Ravasio 2006 uwzględniono dożywni horyzont czasowy.

Analizę kosztów-użyteczności Ravasio 2006 [49] oraz Chirico 2009 [50] przeprowadzono dla dzieci urodzonych przed 33wGA, między 33 a 35wGA oraz dzieci z BPD. Prawdopodobieństwo hospitalizacji przyjęto na podstawie badania Simoes 2002 [92], natomiast śmiertelność pacjentów podczas hospitalizacji z powodu RSV na podstawie Sampalis 2003 [59]. Wartości obu parametrów są wyższe od przyjętych w niniejszej analizie. Wyniki niniejszej analizy porównano z wynikami dla łącznej populacji (<35wGA + BPD).

Tabela 54.
Wyniki modelu Chirico 2009 [50] – walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
				Chirico 2009	Wyniki analizy
PLV vs BPP	4,0%	5,6%	3%	0,159	■

Tabela 55.
Wyniki modelu Ravasio 2006 [49] – walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
				Ravasio 2006	Wyniki analizy
PLV vs BPP	4,0%	5,6%	3%	0,166	■

W publikacji Nuijten 2007 [91] populację docelową analizy stanowiły trzy grupy pacjentów, zakażonych wirusem RS: dzieci urodzone poniżej 35wGA, dzieci z BPD oraz z CHD. Wyniki dla wcześniaków oraz dzieci z BPD przedstawiono łącznie. Przyjęto odmienne założenia w zakresie śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. ■

Zaistniałe różnice mogą wynikać z wykorzystania przez autorów publikacji danych z brytyjskiego rejestru, natomiast w niniejszej analizie korzystano z badań prowadzonych w wielu krajach. Należy zauważyć, że autorzy publikacji przyjęli, iż śmiertelność podczas hospitalizacji związana z zakażeniem RSV wynosi 8,11% na podstawie badania Sampalis 2003 [59]. Badanie to obejmowało dzieci urodzone między 32. a 35 wGA, zatem nie obejmowało dzieci stanowiących populację docelową niniejszej analizy. W niniejszej analizie publikacja Sampalis 2003 została uwzględniona jako jedna z wielu raportujących wartość dla analizowanego parametru. Ponadto w analizie Nuijten 2007 [91] prawdopodobieństwo hospitalizacji w ramieniu paliwizumabu przyjęto na podstawie randomizowanego badania IMPact. W niniejszej analizie wartość ta została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości, gdyż w analizie podstawowej wykorzystano dane z badań obserwacyjnych. Takie podejście pozwala na oszacowanie rzeczywistego zużycia zasobów przy stosowaniu analizowanych interwencji oraz możliwych do uzyskania efektów w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tabela 56.
Wyniki modelu Nuijten 2007 [91] – walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
				Nuijten 2007	Wyniki analizy
PLV vs BPP	8,11%	4,79%	3,5%	0,18	■
			0%	0,42	■

W publikacji Nuijten 2009 [51] oraz Nuijten 2010 [52] populację docelową analizy stanowiły dzieci z grupy wysokiego ryzyka, zakażone wirusem RS: dzieci urodzone przedwcześnie (<32wGA lub <35wGA), dzieci z BPD oraz z CHD. Założenia obu analiz dotyczące śmiertelności podczas hospitalizacji z powodu RSV są identyczne z założeniami przyjętymi w Nuijten 2007 [91]. Różnice występują w przypadku wysokości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, a także prawdopodobieństwa hospitalizacji – w Nuijten 2010 prawdopodobieństwa hospitalizacji przyjęto na podstawie badania IRIS, zaś w w Nuijten 2009 na podstawie badania IMPact. Po wprowadzeniu wartości parametrów odpowiadających wartościom przyjętym przez Nuijten 2009 [51] oraz Nuijten 2010 [52] uzyskano odmienne wyniki inkrementalne w zakresie QALY (Tabela 57, Tabela 58).

Powodem zaistniałych różnic może być wykorzystanie danych z lokalnych rejestrów (Hiszpania, Holandia), podczas gdy w niniejszej analizie korzystano z danych międzynarodowych. Przyjęta przez autorów obu publikacji śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV dotyczy dzieci urodzonych między 32 a 35wGA, więc nie obejmuje populacji docelowej niniejszej analizy. Z kolei prawdopodobieństwo hospitalizacji w ramieniu PLV przyjęte w niniejszej analizie zostało oszacowane na podstawie badań obserwacyjnych Hervas 2012 [25], Pedraz 2003 [26], Paes 2012 [27], dzięki czemu pozwala na oszacowanie rzeczywistego zużycia zasobów w ramach praktyki klinicznej. (w przeciwieństwie do wykorzystania danych z badania randomizowanego, co miało miejsce w publikacji Nuijten 2009). W analizie Nuijten 2010, co prawda wykorzystano dane z obserwacyjnego badania IRIS (dane opublikowane w Pedraz 2003 [26]), jednakże jest to badanie zrealizowane na pacjentach hiszpańskich. W przypadku analizy Nuijten 2010 wykorzystanie danych dotyczących wyłącznie hiszpańskich pacjentów jest zasadne ze względu na przeprowadzenie przez autorów analizy z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego. W warunkach polskich należy wziąć pod uwagę również inne dostępne dane.

Tabela 57.
Wyniki modelu Nuijten 2009 [51] – walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
				Nuijten 2009	Wyniki analizy
PLV vs BPP	8,11%	4,79%	1,5%	0,49	■
			0%	1,03	■

Tabela 58.
Wyniki modelu Nuijten 2010 [52]– walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
				Nuijten 2010	Wyniki analizy
PLV vs BPP	8,11%	3,95%	3%	0,27	■
			0%	0,42	■

W publikacji Wang 2008 [53] populację docelową stanowili pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, zakażeni wirusem RS: wcześniaki z lub bez CLD oraz dzieci z CHD. Założenia przyjęte w Wang 2008 są zbliżone do założeń niniejszej analizy, różnice występują w zakresie śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV – w analizie Wang 2008 przyjęto wyższą wartość parametru. Ponadto podobnie jak w wyżej wymienionych analizach prawdopodobieństwo hospitalizacji zaczerpnięto z badania IMpact, podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto wartość oszacowaną na podstawie badań obserwacyjnych. Uzyskana w modelu Wang 2008 [53] różnica w zakresie QALY jest zbliżona do wyników niniejszej analizy.

Tabela 59.
Wyniki modelu Wang 2008 [78] – walidacja konwergencji

Porównanie	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Prawdopodobieństwo hospitalizacji (PLV)	Ryzyko hospitalizacji (PLV vs BPP)	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
					Wang 2008	Wyniki analizy
PLV vs BPP	4%	4,79%	0,4519	3,5%	0,0520	■
				0%	0,1496	■

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

1. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej, zatem wszystkie ograniczenia tej analizy są ograniczeniami niniejszego opracowania.
2. W scenariuszu podstawowym modelu nie uwzględniono powtórnych hospitalizacji i związanych z nimi kosztów z powodu zakażeń wirusem RS w kolejnych latach życia dziecka.
3. W oszacowaniu zużycia PLV na pacjenta przyjęto, że wszystkie dzieci zakwalifikowane do profilaktyki przyjmują maksymalną liczbę dawek paliwizumabu, ograniczoną jedynie śmiertelnością naturalną dzieci oraz liczbą miesięcy pozostałą od momentu rozpoczęcia profilaktyki do końca sezonu zakażeń wirusem RS (minimum 3 podania). W kolejnym kroku uwzględniono oszacowany współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, wynikający z niepełnego przestrzegania reżimu przyjmowania kolejnych dawek. Z powodu braku dostępnych informacji dotyczących poszczególnych czynników wpływających na przestrzeganie reżimu profilaktyki, oszacowana wartość może się różnić od wartości uzyskanej w praktyce klinicznej.
4. W celu zachowania spójności osiąganego efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów z wynikami badania IMPact-RSV, w przypadku dzieci hospitalizowanych uwzględniono redukcję dawki paliwizumabu.
5. W celu oszacowania odsetka dzieci kwalifikowanych do profilaktyki w poszczególnych miesiącach życia przyjęto równomierny rozkład urodzeń wcześniaków we wszystkich miesiącach w ciągu roku, pominięto więc możliwość wystąpienia sezonowości urodzeń wcześniaków. Wartość odsetka dzieci kwalifikowanych do profilaktyki w poszczególnych miesiącach życia pośrednio wpływa na oszacowanie średniej masy ciała, średniej liczby podań i korektę użyteczności w pierwszym roku życia. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości średniej masy ciała i liczby podań na oszacowane wyniki.
6. Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tyg. ciąży (hospitalizowanych z powodu RSV/hospitalizowanych z innych przyczyn). Użyteczność dla dzieci niehospitalizowanych oszacowano na podstawie wartości dla dzieci hospitalizowanych z powodów innych, niż RSV. W rzeczywistości użyteczność dzieci niehospitalizowanych z powodu RSV może być wyższa od uwzględnionej w niniejszej analizie.
7. Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 5 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat, uzyskanych za pomocą kwestionariusza HUI 2, natomiast brak jest dostępnych danych dotyczących spadku użyteczności w krótszym lub dłuższym horyzoncie czasowym. W rzeczywistości horyzont czasowy spadku użyteczności może być inny, niż przyjęty w niniejszej analizie. Dodatkowo, instrument HUI 2 oceniający użyteczność dzieci składa się z części dla dziecka oraz opiekuna (rodzic) lub osoby nadzorującej (lekarz), stąd uzyskane wartości stanowią tylko przybliżoną wartość użyteczności dla dzieci. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.

8. Ze względu na brak dostępnych wartości HUI 2 dotyczących użyteczności osób dorosłych, w celu oszacowania średniej wartości użyteczności osób dorosłych populacji Polski skorzystano z wartości EQ-5D zaczerpniętych z badania Golicki 2015. Biorąc pod uwagę, że kwestionariusze HUI 2 oraz EQ-5D mierzą wartości użyteczności za pomocą odmiennie sformułowanych pytań, uzyskane wartości dla tych samych stanów zdrowia mogą się różnić. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dzieci poniżej 1. roku życia urodzonych ≤ 28 . tyg. ciąży lub z BDP oraz dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzonych między 29. a 32. tyg. ciąży.

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

Dane na temat skuteczności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z BPD zostały zaczerpnięte z badań obserwacyjnych. Pozwoliło to na oszacowanie rzeczywistego zużycia zasobów przy stosowaniu analizowanych w niniejszej analizie interwencji. Wykorzystanie danych z badań obserwacyjnych pozwoliło, ze względu na charakter uwzględnionych punktów końcowych, na oszacowanie efektów możliwych do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia uwzględniające dane zawarte w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych.

Z uwagi na brak polskich danych, w celu oszacowania masy ciała dzieci przedwcześnie urodzonych oraz noworodków otrzymujących profilaktykę RSV skorzystano z siatek centylogowych (prezentowanych w publikacji Bocca-Tjeertes 2012 [39]) dotyczących dzieci urodzonych pomiędzy 25. a 41. tygodniem ciąży. W związku z tym w analizie przyjęto, iż dzieci urodzone pomiędzy 22. a 24. tyg. ciąży mają taką samą masę ciała, jak dzieci urodzone w 25. tyg. ciąży, natomiast dzieci urodzone pomiędzy 42. a 44. tyg. ciąży mają taką samą masę ciała jak dzieci urodzone w 41. tyg. ciąży. Średnią masę ciała dzieci w momencie podania PLV w kolejnych miesiącach życia oszacowano przy założeniu równomiernego rozkładu urodzeń w ciągu całego roku. Podejście takie zostało podyktowane brakiem alternatywnych danych.

W analizie przyjęto konserwatywne założenie o nieuwzględnieniu występowania powikłań długoterminowych po infekcji RSV wymagającej hospitalizacji. Dostępne dane, z uwagi na niską jakość badań, nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie związku pomiędzy występowaniem długoterminowych powikłań a zakażeniem RSV.

W analizie uwzględniono śmiertelność związaną z ciężkimi powikłaniami RSV oraz śmiertelność naturalną w podziale na śmiertelność do pierwszego roku życia oraz śmiertelność po pierwszym roku życia. Ryzyko zgonu związane z występowaniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oszacowano na podstawie danych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury. Z uwagi na fakt, iż w odnalezionych publikacjach wartości ryzyka zgonu związanego z hospitalizacją z powodu RSV wynosiły od 0 do 29%, w modelu przyjęto wartość średnią z wybranych badań, ważoną wielkością próby. Śmiertelność naturalną dzieci do pierwszego roku życia oszacowano na podstawie danych GUS za 2014 rok.

W celu oszacowania śmiertelności po pierwszym roku życia wykorzystano dane zawarte w tablicach trwania życia GUS z 2015 roku. Ponieważ na podstawie badania Sigurs 2010 [46] w modelu przyjęto, iż długotrwałe powikłania RSV utrzymują się do 18. roku życia, wartości śmiertelności oszacowane na podstawie tablic trwania życia wykorzystano do oszacowania proporcji osób przeżywających w przedziale od 2. do 18. roku życia. W analizie przyjęto, że po przekroczeniu maksymalnego czasu utrzymywania się powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS, pacjenci żyją średnio 58,99 lat, co odpowiada przeciętnej dalszej długości trwania życia dla 19. roku życia.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z badania Greenough 2004. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, które były hospitalizowane w związku z RSV w pierwszych 2 latach życia. Badanie to stanowi jedyne zidentyfikowane źródło danych o użytecznościach dla rozróżnionych w analizie stanów zdrowia. W chwili przeprowadzania badania wiek dzieci, u których oceniano użyteczność, wynosił 5 lat, niemniej jednak możliwe, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia. W analizie podstawowej przyjęto, iż okres wpływu ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na jakość życia pacjentów wynosi 5 lat. Wartość tą testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, który został oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet na podstawie danych NFZ. Porównanie rzeczywistego zużycia leku wyznaczonego na podstawie danych NFZ ze zużyciem teoretycznym wyznaczonym przy zastosowaniu metodyki niniejszej analizy wskazuje na bardzo podobne wartości zużycia leku w populacji docelowej. W związku z tym w obliczeniach przyjęto pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich (a zatem współczynnik *compliance* zastosowany w obliczeniach wynosi 100%).

Wyniki inkrementalne w zakresie QALY uzyskane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizach ekonomicznych (poza Wang 2008) są kilkukrotnie wyższe niż w niniejszej analizie. Tym samym w porównaniu do wyników niniejszej analizy wskazują na uzyskiwanie znacznie większych korzyści zdrowotnych w przypadku stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu. Przyczyną tak dużej różnicy w wynikach są odmienne założenia w zakresie śmiertelności w okresie prowadzenia profilaktyki RSV oraz prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu RSV. Ponadto zaistniałe różnice mogą wynikać z wykorzystania przez autorów publikacji danych z lokalnych rejestrów, podczas gdy w niniejszej analizie korzystano z różnych dostępnych danych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza przeprowadzona została jednak przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń dotyczących liczby stosowanych dawek paliwizumabu oraz występowania długoterminowych powikłań po infekcji RSV wymagającej hospitalizacji, które mogą wpływać na niedoszacowanie opłacalności paliwizumabu.

11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza kliniczna. Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną. HTA Consulting 2016.
2. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-pozomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (12.4.2016).
3. Greenough A, Alexander J, Burgess S, i in. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89(7):673–678.
4. 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.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, i in. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*. 2008; 371(9606):75–84.
6. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005; 112 Suppl 1:1–3.
7. Wcześniactwo. <http://pediatria.mp.pl/choroby/noworodek/show.html?id=79079> (11.4.2016).
8. 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 (11.4.2016).
9. Belino-Studzińska P, Pancer K. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62:767–775.
10. Swapnil Subhash Bawage PMT. Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology*. 2013; 2013:595768.
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. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2012; 1(3):8–12.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). <http://www.cdc.gov/rsv/index.html> (11.4.2016).
14. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, i in. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2009; 98(1):123–126.
15. 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.
16. 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).
17. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, i in. Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski*. 2011; 68(1):63–67.
18. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young*. 2005; 15(3):256–265.
19. 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 (11.4.2016).
20. Charakterystyka produktu leczniczego - Paliwizumab. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (25.8.2016).
22. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf.

23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (15.6.2016).
24. GUS. Trwanie życia w 2014 r. Zakład Wydawnictw Statystycznych http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/9/1/trwanie_zycia_w_2014r.pdf.
25. Hervás D, Reina J, Yañez A, i in. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012; 31(8):1975–1981.
26. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, i in. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003; 22(9):823–827.
27. Paes B, Mitchell I, Li A, i in. A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012; 31(10):2703–2711.
28. Paes B, Lanctôt K. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants less than 32 weeks gestational age in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2013; 55(5):564–567.
29. EMA. EPAR - scientific discussion for the approval of Synagis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000257/WC500056731.pdf.
30. FDA. Palivizumab - annotated clinical review of biological license application. BLA number: 97-1359. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>.
31. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *PEDIATRICS*. 1998; 102(3):531–537.
32. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015; 125(1–2):18–26.
33. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.9.2016).
34. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (5.12.2016).
35. Helwich E. Profilaktyka zakażeń RSV Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka (red). *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. Warszawa 2015.
36. Protokół postępowania klinicznego. Wypis noworodka do domu. <http://www.neonatologia.ump.edu.pl/pliki/Wypis-noworodka-z-oddz-po%C5%82.pdf> (9.5.2016).
37. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤32. tygodniem ciąży oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną. HTA Consultitng 2016.
38. GUS. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (25.8.2016).
39. 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.
40. Inkscape Project. *Inkscape*.
41. FDA. IMPact-RSV Clinical Review. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>.
42. Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, i in. Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants--four seasons' experience. *Przegląd Lekarski*. 2009; 66(1–2):34–38.
43. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Piquier D, i in. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89(6):562–567.
44. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, i in. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 13 Suppl 2:S9-15.

45. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(8):820–826.
46. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, i in. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65(12):1045–1052.
47. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (4.9.2014).
48. Cost-Effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (23.5.2016).
49. Ravasio R, Lucioni C, Chirico G. Cost-effectiveness analysis of palivizumab versus no prophylaxis in the prevention of respiratory syncytial virus infections among premature infants, with different gestational ages. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2006; 8(2):105–117.
50. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2009; 35(1):4.
51. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*. 2009; 12(4):291–300.
52. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2010; 11(1):105–115.
53. Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2008; 12(36):iii, ix–x, 1-86.
54. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31(1):e1-8.
55. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration (red). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England ; Hoboken, NJ 2008.
56. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
57. GUS. Rocznik demograficzny 2015. Zakład Wydawnictw Statystycznych http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5515/3/9/1/rocznik_demograficzny_2015.pdf.
58. Alan S, Erdevė O, Cakir U, i in. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2016; 29(13):2186–2193.
59. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(5 Suppl):S150-156.
60. Sheridan-Pereira M, Murphy J, Sloan J, i in. Respiratory Syncytial Virus Preterm (32-36 Completed Weeks of Gestation) Risk Estimation Measure for RSV Hospitalization in Ireland: A Prospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35(1):19–24.
61. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, i in. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(9):2175–2181.
62. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, i in. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011; 12(5):580–588.
63. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, i in. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 13 Suppl 2:S1-8.
64. GUS. Trwanie życia w 2015 r. Zakład Wydawnictw Statystycznych <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html> (25.8.2016).
65. Berger TM, Aebi C, Duppenhaler A, i in. Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001-2005). *Infection*. 2009; 37(2):109–116.
66. Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, i in. Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2001; 2(4):318–323.
67. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Ostlund M, i in. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2002; 91(5):593–598.

68. Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G, i in. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2005; 47(4):303–308.
69. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998; 17(11):996–1000.
70. Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, i in. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatric Pulmonology*. 1989; 7(3):167–170.
71. Meert K, Heidemann S, Abella B, i in. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Critical Care Medicine*. 1990; 18(12):1357–1359.
72. Navas L, Wang E, de Carvalho V, i in. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *The Journal of Pediatrics*. 1992; 121(3):348–354.
73. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, i in. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *European Journal of Pediatrics*. 2007; 166(12):1273–1283.
74. Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology*. 2010; 2:221–227.
75. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2009; 94(2):99–103.
76. Thwaites R, Piercy J. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United Kingdom. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). Supplement*. 2004; 93(444):23–25.
77. Tsoia MN, Kafetzis D, Danelatou K, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *European Journal of Epidemiology*. 2003; 18(1):55–61.
78. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *The Journal of Pediatrics*. 1995; 126(2):212–219.
79. Chidekel AS, Rosen CL, Bazy AR. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997; 16(1):43–47.
80. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88(12):1065–1069.
81. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, i in. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clinical Pediatrics*. 1993; 32(8):450–454.
82. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, i in. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998; 17(2):110–115.
83. NFZ. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html> (25.8.2016).
84. Zarządzenie Nr 71/2016/DZOS Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712016dsoz,6514.html> (6.7.2016).
85. Nowak A, Kosmęda A, Boznański A. Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci. *Pediatrya Polska*. 2008; 83(1):39–44.
86. Główny Urząd Statystyczny / Wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> (5.4.2016).
87. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, i in. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2012; 4(4):184–191.
88. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do grudnia 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (9.5.2016).
89. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2016 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html> (25.8.2016).
90. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (30.3.2016).

91. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(1):55–71.
92. Simoes EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respiratory Research*. 2002; 3 Suppl 1:S26-33.
93. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, i in. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (4):CD006602.
94. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, i in. P170 A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the UK. *Thorax*. 2011; 66(Suppl 4):A136–A137.
95. Bos JM, Rietveld E, Moll HA, i in. The use of health economics to guide drug development decisions: Determining optimal values for an RSV-vaccine in a model-based scenario-analytic approach. *Vaccine*. 2007; 25(39–40):6922–6929.
96. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2005; 90(4):F286-289.
97. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2011; 165(6):498–505.
98. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, i in. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *The Journal of Infection*. 2006; 52(1):2–8.
99. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics*. 1999; 104(3 Pt 1):419–427.
100. Lee SL, Etches P, Robinson JL. Net cost of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis during the 1998/99 season in northern Alberta. *Paediatrics & Child Health*. 2001; 6(8):525–532.
101. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, i in. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22(11):1357–1369.
102. Marchetti A, Lau H, Magar R, i in. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clinical Therapeutics*. 1999; 21(4):752–766.
103. Meissner HC, Kimberlin DW. RSV immunoprophylaxis: does the benefit justify the cost? *Pediatrics*. 2013; 132(5):915–918.
104. Oncel MY, Mutlu B, Kavurt S, i in. Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost-effectiveness study from Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2012; 54(4):344–351.
105. Prescott WA, Doloresco F, Brown J, i in. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *PharmacoEconomics*. 2010; 28(4):279–293.
106. Resch B. Palivizumab in preventing respiratory syncytial virus-related hospitalization in high-risk infants. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2008; 8(6):529–538.
107. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, i in. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2009; (95):493–498.
108. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, i in. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *European Journal of Pediatrics*. 2003; 162(4):237–244.
109. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002; 156(12):1251–1255.
110. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, i in. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002; 38(4):352–357.
111. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, i in. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013; 3(1):18.
112. Bont L, Steijn M, van Aalderen W, i in. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis Journal*. 2004; 5(23):414–417.
113. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, i in. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14:.
114. Elhassan NO, Sorbero MES, Hall CB, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006; 160(10):1070–1076.
115. Gold M, Franks P, Erickson P. Assessing the health of the nation. The predictive validity of a preference-based measure and self-rated health. *Medical Care*. 1996; 34(2):163–177.
116. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, i in. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *The European Respiratory Journal*. 1997; 10(10):2285–2294.
117. Greenough A, Alexander J, Boit P, i in. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax*. 2009; 64(6):490–495.
118. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, i in. Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(5):987–996.

119. Leidy NK, Margolis MK, Marcin JP, i in. The Impact of Severe Respiratory Syncytial Virus on the Child, Caregiver, and Family During Hospitalization and Recovery. *Pediatrics*. 2005; 115(6):1536–1546.
120. Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, i in. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012; 30(31):4691–4700.
121. Neovius K, Buesch K, Sandström K, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2011; 100(10):1306–1314.
122. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(5):997–1018.
123. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, i in. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *The Journal of Pediatrics*. 2007; 151(1):34–42, 42.e1.
124. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(4):749–760.
125. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2011; 15(5):iii–iv, 1-124.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [12]	13
Tabela 2.	Rozkład subpopulacji zdefiniowanych w analizie w populacji docelowej	27
Tabela 3.	Liczba urodzeń dzieci w roku 2015 z podziałem na płeć – na podstawie GUS	27
Tabela 4.	Rozkład dzieci względem wieku ciążowego w obrębie wyróżnionych subpopulacji	28
Tabela 5.	Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤28. tyg. ciąży	30
Tabela 6.	Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 1. roku życia urodzone w 28. tyg. ciąży	30
Tabela 7.	Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. tyg. a 32. tyg. ciąży	31
Tabela 8.	Średnie masy ciała oraz odsetki populacji w poszczególnych miesiącach kwalifikacji - dzieci z BPD poniżej 1. roku życia	31
Tabela 9.	Średnia masa ciała dzieci włączonych do profilaktyki zakażeń wirusem RS	32
Tabela 10.	Średnia masa ciała dzieci włączonych do profilaktyki zakażeń wirusem RS – populacja docelowa	33
Tabela 11.	Średnia liczba podań w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS	34
Tabela 12.	Liczba dzieci otrzymujących poszczególną liczbę podań paliwizumabu z badania IMpact-RSV [30]	35
Tabela 13.	Średnia liczba podań w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS – populacja docelowa	35
Tabela 14.	Liczba osób w zależności od wystąpienia hospitalizacji i liczby podań [41]	35
Tabela 15.	Liczba osób w zależności od liczby podań – badanie IMpact-RSV [41]	36
Tabela 16.	Odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem w populacji dzieci poddanych profilaktyce RSV	37
Tabela 17.	Wartość OR dla porównania PLV vs BPP – odsetek pacjentów hospitalizowanych wśród pacjentów ogółem	38
Tabela 18.	Parametry efektywności interwencji z badania IMpact-RSV [31] – analiza wrażliwości	39
Tabela 19.	Wartość OR dla porównania PLV vs BPP – odsetek pacjentów hospitalizowanych z badania IMpact-RSV [31]	39
Tabela 20.	Parametry efektywności wykorzystane w analizie	40
Tabela 21.	Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004 [3]	41
Tabela 22.	Redukcja użyteczności w pierwszej fazie modelu z podziałem na subpopulację BIA	43
Tabela 23.	Użyteczności stanów zdrowia dla dorosłej populacji Polski – na podstawie Golicki 2015 [32]	44
Tabela 24.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – dzieci urodzone przedwcześnie ..	46
Tabela 25.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – dzieci z BPD/CLD	46
Tabela 26.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV	47
Tabela 27.	Liczba żywych urodzeń w poszczególnych tygodniach wieku ciążowego [57]	48
Tabela 28.	Struktura liczby zgonów ze względu na miesiąc życia pacjentów [57]	49
Tabela 29.	Ryzyko zgonu w pierwszym roku życia	49
Tabela 30.	Śmiertelność naturalna pacjentów do 18. roku życia [24]	50
Tabela 31.	Przeciętna dalsza długość trwania życia dla 19. roku życia [24]	50
Tabela 32.	Parametry cenowe preparatu Synagis®	51
	51
	51
	52
Tabela 36.	Koszt podania paliwizumabu	52
Tabela 37.	Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	53
Tabela 38.	Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na OAIIT	53

Tabela 39.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [85].....	54
Tabela 40.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [85]	55
Tabela 41.	Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [87]	55
Tabela 42.	Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie	56
Tabela 43.	Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu	56
Tabela 44.	Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS	58
Tabela 45.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	62
	66
	67
	67
	69
	70
Tabela 51.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	72
	74
	75
Tabela 54.	Wyniki modelu Chirico 2009 [50] – walidacja konwergencji.....	78
Tabela 55.	Wyniki modelu Ravasio 2006 [49] – walidacja konwergencji.....	78
Tabela 56.	Wyniki modelu Nuijten 2007 [91] – walidacja konwergencji.....	78
Tabela 57.	Wyniki modelu Nuijten 2009 [51] – walidacja konwergencji.....	79
Tabela 58.	Wyniki modelu Nuijten 2010 [52]– walidacja konwergencji.....	79
Tabela 59.	Wyniki modelu Wang 2008 [78] – walidacja konwergencji	80
Tabela 60.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [23]	96
Tabela 61.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji .	99
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie PubMed [47]	99
Tabela 63.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne	102
Tabela 64.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia ..	103
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed.....	103
Tabela 66.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie CEA Registry [48].....	104
Tabela 67.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	105
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie PubMed	106
Tabela 69.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych.....	108
Tabela 70.	Tablica trwania życia dla populacji Polski w roku 2015 – na podstawie GUS [64].....	114

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu – pierwsza faza (pierwszy rok)	18
Rysunek 2.	Struktura modelu – druga faza (lata 2–18).....	19
Rysunek 3.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	101
Rysunek 4.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia.....	105

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 60.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [23]

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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.	Rozdział 3 (str. 26)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str.66)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 5.3 (str.68) Rozdział 6 (str.72)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział A.1.1 (str. 99)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.2.1 (str.66) Rozdział 5.2.2 (str.67)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.2.1 (str.66) Rozdział 5.2.2 (str.67)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.2.1 (str.66) Rozdział 5.2.2 (str.67)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3 - Tabela 44
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 59)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	-
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	-
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	-
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.10 (str.22)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.1.2 (str.103)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 51
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 51
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2 (str.73)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 5 (str.66)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 5 (str.66)
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6 (str.20)
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział A.1.1 (str. 99) Rozdział A.1.2 (str.103) Rozdział A.3 (str. 108)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11 (str.88)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie PubMed [47] (w tym Medline). Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowiły dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży bądź dzieci z BPD, zakażone wirusem RS, zaś ocenianą interwencję stanowiła profilaktyka paliwizumabem. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja - paliwizumab • Populacja dzieci z urodzonych <32. tygodnia ciąży lub z dysplazją oskrzelowo-płucną zakażonych wirusem RS • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych • Interwencja inna niż paliwizumab • Populacja rasy innej niż kaukaska • Jedynie dane dotyczące kosztów

Strategia przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 62).

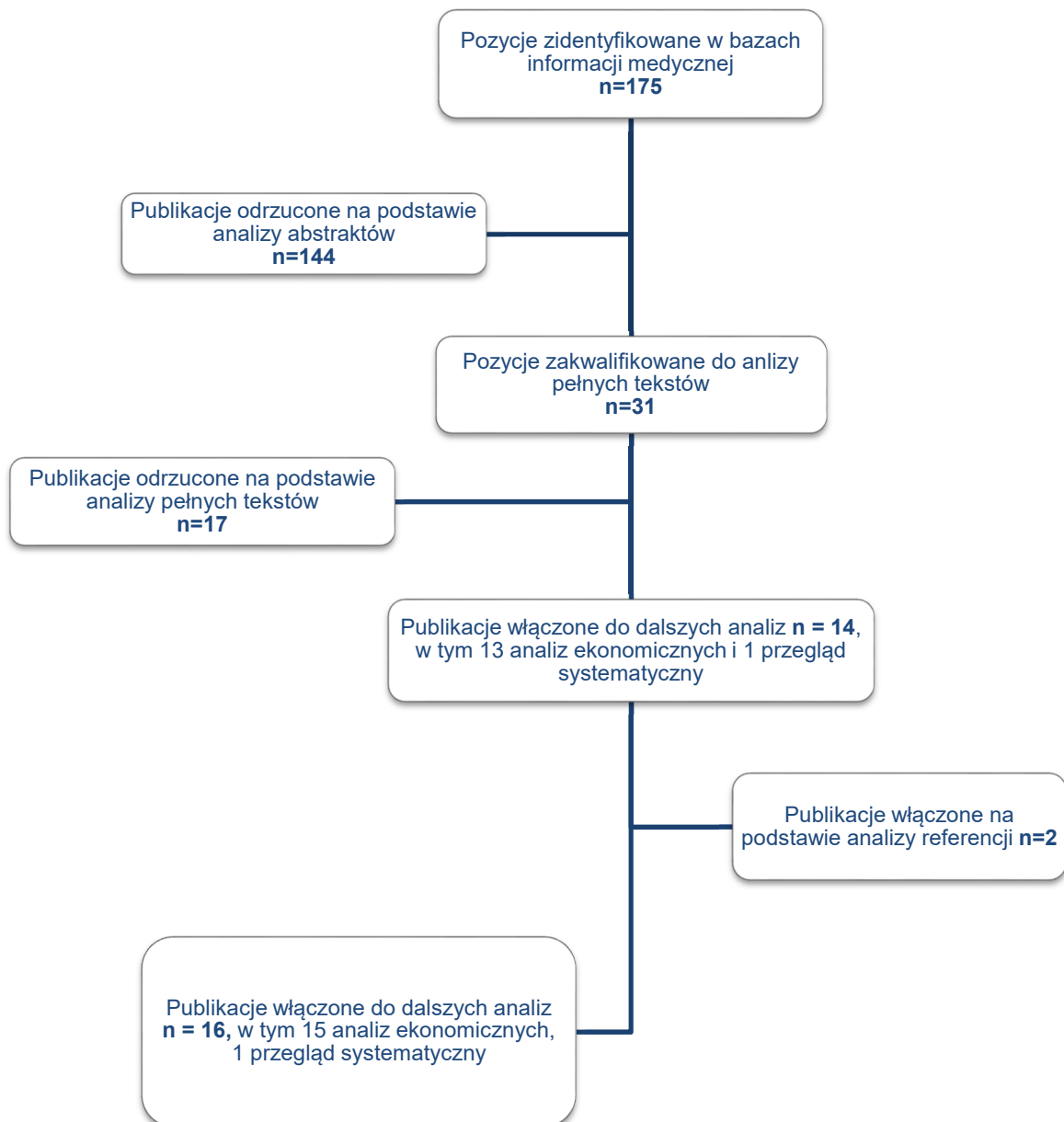
Tabela 62.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie PubMed [47]

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Synagis	831
#2	palivizumab	821
#3	MEDI 493	823
#4	((monoclonal OR passive) AND (antibody OR ant bodies OR antibod*))	295 641
#5	immunoprophylaxis OR immunoprophyla*	202 571
#6	„passive immunization”	18 158
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	475 885
#8	„respiratory syncytial virus”	11 507
#9	RSV	9 375
#10	(RS AND (virus OR viruses))	1 865
#11	„respiratory syncytial pneumovirus”	7 416

Lp.	Zapytanie	Wynik
#12	„severe respiratory tract infection”	39
#13	„acute lower respiratory infection” OR ALRI	410
#14	„lower respiratory tract illness” OR LRTI	1 057
#15	„Viral Bronchiolitis”	1 533
#16	„Viral Pneumonia”	5 353
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	23 293
#18	„Premature Birth” [Mesh]	8 774
#19	„Infant, Premature” [Mesh]	46 239
#20	((preterm OR prematurity OR premature OR prematurely) AND (deliver* OR birth* OR infant* OR infancy OR baby OR babies OR neonat* OR newborn* OR infant* OR children))	125 808
#21	Neonate*	77 007
#22	early gestation*	2 499
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #22	188 068
#24	„bronchopulmonary dysplasia” [Mesh] OR BPD	9 071
#25	„chronic lung disease” OR CLD	6 581
#26	#24 OR #25	15 042
#27	cost* OR „cost effectiveness” OR „cost utility” OR „cost minimization” OR „cost minimisation” OR „cost consequence” OR „cost benefit” OR model OR economic OR economical	2 543 195
#28	#7 AND #17 AND (#23 OR #26) AND #27	175
Data przeszukania: 18 sierpnia 2016 r.		

Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów w wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej zamieszczono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 175 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej. Na podstawie analizy abstraktów odrzucone zostały 144 publikacje. Z 31 przeczytanych pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 14 pozycji, z czego 1 zawierała przegląd literatury dotyczący modeli ekonomicznych [93], zaś 13 stanowiło analizy ekonomiczne. Z odnalezionego przeglądu Andabaka 2013 [93] na potrzeby niniejszej analizy wyodrębniono te publikacje, które nie zostały wcześniej odnalezione w ramach wykonanego przez nas wyszukiwania systematycznego. Dodatkowo do dalszej analizy włączono 2 publikacje: Bentley 2011 [94] i Ravasio 2006 [49].

Łącznie 17 publikacji zostało odrzuconych po przeczytaniu pełnych tekstów. W tabeli poniżej (Tabela 63) przedstawiono odrzucone pozycje wraz z powodem ich odrzucenia.

Tabela 63.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bos 2007 [95]	Brak danych o efektach zdrowotnych
2	Embleton 2005 [96]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
3	Hampp 2011 [97]	Brak danych o efektach zdrowotnych
4	Harkensee 2006 [98]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
5	Joffe 1999 [99]	Populacja dzieci <32 tyg. wieku ciążowego, które potrzebują podawania tlenu przez co najmniej 28 dni
6	Lee 2001 [100]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych
7	Lofland 2000 [101]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych
8	Marchetti 1999 [102]	Koszty profilaktyki w zależności od redukcji wskaźnika hospitalizacji
9	Meissner 2013 [103]	Komentarz do publikacji
10	Oncel 2012 [104]	Analiza kosztowa
11	Paes 2013 [28]	List do edytora
12	Prescott 2010 [105]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
13	Resch 2008 [106]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
14	Rietveld 2009 [107]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych
15	Roeckl-Wiedmann 2003 [108]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych
16	Shireman 2002 [109]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych
17	Vogel 2002 [110]	Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych

Ostatecznie w analizie uwzględniono 16 artykułów, z czego 15 stanowiło analizy ekonomiczne. Spis włączonych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem zamieszczono w rozdziale A.3 (Tabela 69).

A.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów zakażonych wirusem RS w zależności od ich stanu klinicznego, w sposób systematyczny również przeszukano bazę PubMed [47] (w tym Medline) oraz CEA Registry [48]. W szczególności celem przeszukiwania było odnalezienie publikacji, w których badaną populację stanowiły dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży bądź dzieci z BPD, zakażone wirusem RS oraz gdzie oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla interwencji i komparatora. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dzieci urodzonych <32. tygodnia ciąży lub z dysplazją oskrzelowo-płucną zakażonych wirusem RS • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów. • Populacja rasy innej niż kaukaska • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.

Strategia wyszukiwania wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z wirusem RS oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono poniżej (Tabela 65, Tabela 66, Rysunek 4).

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

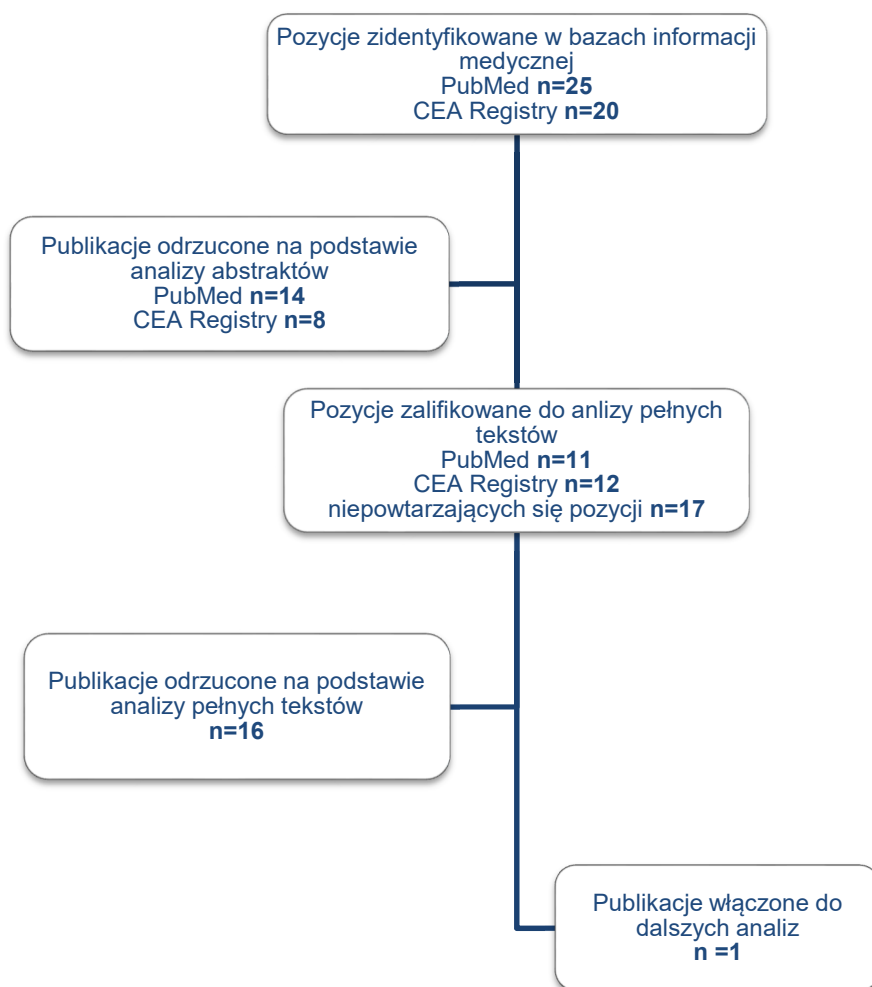
Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	„respiratory syncytial virus”	11 507
#2	RSV	9 375
#3	(RS AND (virus OR viruses))	1 865
#4	„respiratory syncytial pneumovirus”	7 416
#5	„severe respiratory tract infection”	39
#6	„acute lower respiratory infection” OR ALRI	410
#7	„lower respiratory tract illness” OR LRTI	1 057
#8	„Viral Bronchiolitis”	1 533
#9	„Viral Pneumonia”	5 353
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	23 293
#11	„Premature Birth” [Mesh]	8 774
#12	„Infant, Premature” [Mesh]	46 239
#13	((preterm OR prematurity OR premature OR prematurely) AND (deliver* OR birth* OR infant* OR infancy OR baby OR babies OR neonat* OR newborn* OR infant* OR children))	125 808
#14	Neonate*	77 007
#15	early gestation*	2 499

Lp.	Zapytanie	Wynik
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	188 068
#17	„bronchopulmonary dysplasia” [Mesh] OR BPD	9 071
#18	„chronic lung disease” OR CLD	6 581
#19	#17 OR #18	15 042
#20	utility OR utilities	148 687
#21	„quality of life” OR QoL OR HRQOL OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR tto OR „time trade off” OR „standard gamble”	242 511
#22	#20 OR #21	384 411
#23	#10 AND (#16 OR #19) AND #22	25
Data przeszukania: 18 sierpnia 2016 r.		

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie CEA Registry [48]

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	respiratory syncytial virus	19
2	RSV	17
	Łącznie niepowtarzających się pozycji	20
Data przeszukania: 30 sierpnia 2016		

Rysunek 4.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia



W wyniku przeszukiwania bazy medycznej PubMed [47] oraz CEA Registry [48] w kierunku odnalezienia wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia badanej populacji zidentyfikowano odpowiednio 25 i 20 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Po przeanalizowaniu abstraktów odrzuconych zostało 14 publikacji odnalezionych w bazie PubMed oraz 8 z bazy CEA Registry. Do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 17 niepowtarzających się artykułów. Ostatecznie w wyniku analizy włączona została 1 publikacja: Greenough 2004 [3]. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z przyczyną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Andabaka 2013 [93]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
2	Bentley 2013 [111]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
3	Bont 2004 [112]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
4	Chirico 2009 [50]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
5	Díez-Domingo 2014 [113]	Przegląd systematyczny, tylko publi kacja oceniająca jakość życia pacjentów ze świszczącym oddechem po zakażeniu wirusem RS
6	EIHassan 2006 [114]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Gold 1996 (populacja ogólna) [115] oraz Juniper 1997 (astma) [116]
7	Greenough 2009 [117]	Jakość życia pacjentów na podstawie Greenough 2004 [3]
8	Mahadevia 2012 [118]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Leidy 2005 (astma) [119]
9	Meijboom 2012 [120]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Bont 2004 [112], Greenough 2004 [3]
10	Neovius 2011 [121]	Jakość życia pacjentów na podstawie Greenough 2004 [3]
11	Nuijten 2007 [91]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
12	Nuijten 2009 [51]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
13	Nuijten 2010 [52]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
14	Resch 2008 [106]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
15	Resch 2012 [54]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004 [3]
16	Weiner 2012 [122]	Użyteczności na podstawie Leidy 2005 (astma) [119]

A.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności związanej z hospitalizacją pacjentów z infekcją RSV oraz w populacji dzieci poniżej 1. roku życia urodzonych przed 32. tyg. ciąży i dzieci z BPD, dokonano przeszukania bazy PubMed [47] (w tym Medline). Zastosowana strategia wyszukiwania przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	mortality OR "death rate" OR fatality OR SMR OR "standardized mortality ratio" OR HR OR "hazard ratio" OR "survival rate" OR "risk of death"	1 219 704
#2	RSV OR "respiratory syncytial virus" OR RS virus OR "respiratory syncytial pneumovirus" OR "severe respiratory tract infection" OR "acute lower respiratory infection" OR ALRI OR "lower respiratory tract illness" OR LRTI	17 824
#3	preterm OR prematurity OR premature OR prematurely	189 957
#4	deliver* OR birth* OR infant* OR infancy OR baby OR babies OR neonat* OR newborn* OR infant* OR children OR "early gestation"	3 344 353
#5	#3 AND #4	125 970
#6	"bronchopulmonary dysplasia"[Mesh] OR BPD OR "chronic lung disease" OR CLD	15 061
#7	#5 OR #6	136 399
#8	#1 AND #2 AND #7	165
Data wyszukiwania: 25 sierpnia 2016		

W ramach wyszukiwania odnaleziono publikacje Alan 2016 [58], Sampalis 2003 [59], Sheridan-Pereira 2016 [60] oraz trzy przeglądy systematyczne: Welliver 2010 [61], Checchia 2011 [62] i Szabo 2013 [63]. W publikacji Alan 2016 [58] analizowaną populację stanowiły dzieci przyjęte na oddział intensywnej terapii w trakcie sezonu zakażeniem RSV w Turcji. Wśród badanych znalazły się dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, a także z dysplazją oskrzelowo-płucną. W publikacji Sampalis 2003 [59] badaniem objęto 2415 dzieci urodzonych między 32 a 35wGA hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS. Natomiast w publikacji Sheridan-Pereira 2016 [60] analizą objęto 65 hospitalizowanych dzieci zakażonych RSV, urodzonych między 32. a 36. tygodniem ciąży. W przeglądzie Welliver 2010 [61] analizowano śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w tym dzieci urodzonych przedwcześnie oraz dzieci z CLD lub BPD. W ramach przeglądu zidentyfikowano 19 publikacji raportujących śmiertelność dzieci urodzonych do 36. tygodnia ciąży włącznie oraz 10 dotyczących śmiertelności wśród dzieci z CLD lub BPD. Pierwszorzędowym punktem końcowym w przeglądzie Checchia 2011 [62] była ocena wpływu profilaktyki paliwizumabem na śmiertelność związaną z RSV u dzieci wysokiego ryzyka, w tym wcześniaków (<32. tyg. ciąży) i dzieci z CLD. Śmiertelność dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży oraz dzieci z CLD raportowano łącznie w 4 publikacjach włączonych do przeglądu Checchia 2011. Z kolei celem przeglądu Szabo 2013 [63] była ocena śmiertelności wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów były dzieci urodzone przedwcześnie oraz dzieci z BPD. W przeglądzie Szabo 2013 [63] wyodrębniono 20 badań przeprowadzonych na dzieciach urodzonych poniżej 37. tygodnia wieku ciążowego i 9, w których populację docelową stanowiły dzieci z BPD.

Łącznie zidentyfikowano 18 niepowtarzających się badań, w których raportowano dane o śmiertelności wśród dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży oraz 12 artykułów, gdzie badaną populację stanowiły dzieci z BPD lub CLD hospitalizowane w związku z zakażeniem wirusem RS.

A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów uwzględnionych w obliczeniach przy wybranych ustawieniach znajduje się na zakładkach *Parameters* oraz *ParametersA* w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 69
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Bentley 2011 [94]	Dzieci z (1) CLD; urodzone (2) <29wGA; (3) 29-32wGA; (4) 33-35wGA	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	bd	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) dzieci z CLD ICUR=£19 168/QALY; (2) dzieci <29wGA ICUR=£18 174/QALY; (3) dzieci 23-32wGA ICUR=£ 1 185/QALY (4) dzieci 33-35wGA ICUR powyżej proggu opłacalności
Bentley 2013 [111]	Dzieci urodzone < 35wGA; dzieci < 2. roku życia z CLD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) Dzieci z CHD: koszty 636108£ vs 449120£, QALY=25,97 vs 25,91, ICUR=33 216£/QALY; (2) dzieci z CLD: koszty 569491£ vs 440816£, QALY=26,13 vs 26,06, ICUR=19 168£/QALY; (3) dzieci <29 wGA: koszty 367776£ vs 354226£, QALY=26,23 vs 26,19, ICUR=3 845£/QALY; (4) dzieci 29-32 wGA: koszty 353668£ vs 2620,43£, QALY=26,23 vs 26,20, ICUR=30 205£/QALY; (5) dzieci 33-35 wGA: koszty 318079£ vs 73621£, QALY=26,23 vs 26,20, ICUR=99 056£/QALY.

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Chirico 2009 [50]	Dzieci z (1) BPD; (2) urodzone <33wGA; (3) urodzone między 33-35wGA	drzewo decyzyjne na podstawie Simoes 2007 [123]	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatka publicznego	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) dzieci z BPD: koszty 6 517,26€ vs 6 003,79€; QALY=29,173 vs 28,985; LY=29,813 vs 29,694; ICUR=2 731,81€/QALY; 4 332,29€/LY (2) dzieci <33 wGA: koszty 5 819,65€ vs 4 429,13€; QALY=29,209 vs 29,060; LY=29,849 vs 29,771; ICUR=9 280€/QALY; 17 885,86€/LY (3) dzieci 33-35wGA: koszty 6 199,79€ vs 3 979,70€; QALY=29,214 vs 29,065; LY=29,854 vs 29,776; ICUR=14 937,32€/QALY; 28 417,08€/LY (4) cała populacja: koszty 6 244,2€ vs 4 867,7€; QALY=29,202 vs 29,043; LY=29,842 vs 29,754; ICUR=8 676,74€/QALY; ICUR=15 568,65€/LY
EIHassan 2006 [114]	Dzieci urodzone między 26-32wGA	model Markowa (1) dla pacjentów z astmą; (2) dla pacjentów bez astmy	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatka publicznego	roczny horyzont w modelu bez astmy, 8 letni horyzont w modelu z astmą	bd	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) dzieci 26wGA różnica QALY 0,006; ICUR=830 152\$/QALY; (2) dzieci 27wGA różnica QALY 0,0042; ICUR=129 5781\$/QALY; (3) dzieci 28wGA różnica QALY 0,0042; ICUR=1 500 351\$/QALY; (4) dzieci 29-30wGA różnica QALY0,0036; ICUR=675 780\$/QALY; (5) dzieci 31wGA: różnica QALY 0,0023; ICUR=121 2497\$/QALY; (6) dzieci 32wGA: różnica QALY 0,0018; ICUR=1 855 000\$/QALY.
Mahadevia 2012 [118]	Wcześnieiki bez BPD lub CHD: (1) <32wGA i <=6mCA; (2) 32-34wGA i <= 3mCA z dodatkowym czynnikiem ryzyka (RF); (3) 32-35 wGA i <= 6mCA z dwoma RF (4) 32-35wGA i <=6 mCA z <=1 RF	drzewo decyzyjne (model z Weiner 2012 [122])	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatka publicznego	dożywotni	bd	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci <32 wGA i <=6mCA; QALY=30,907 vs 30,869, strategia dominująca; (2) Dzieci 32-34 wGA i <3 mCA z 2009 AAP RFs: QALY=30,909 vs 30,865, ICUR=44 774\$/QALY; (3) dzieci 32-35 wGA i <6mCA z 2006 AAP RFs: QALY=30,909 vs 30,865, ICUR=79 477\$/QALY; (4) dzieci 32-35 wGA i <6mCA z <=1 RFs: QALY=30,911 vs 30,9, ICUR=464 476\$/QALY.

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Neovius 2011 [121]	Szwedzkie niemowlęta urodzone <29 wGA	kohortowy model Markowa	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, Społeczeństwa	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: LY=30,584 vs 30,511, QALY=27,069 vs 26,967, ICUR/LY=275 907 SEK, ICUR/QALY=195 420 SEK.
Nuijten 2007 [91]	(1) Wcześnieiki z BPD (2) dzieci z CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki (1) Wcześnieiki z BPD: QALY=26,71, LY=0,11, ICUR/LY=22 826£, ICUR/QALY=16 720£; (2) Dzieci z CHD: QALY=25,29, LY=0,58, ICUR/LY=7 002£, ICUR/QALY=6 664£.
Nuijten 2009 [51]	(1) Wcześnieiki, z/bez BPD (2) dzieci z CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 4%; efekty 1,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektyw płatnika publicznego:</u> (1) Wcześnieiki z/bez BPD: różnica QALY=0,27; ICUR=20236€/QALY; (2) wcześnieiki z CHD: różnica QALY=0,84; ICUR=7067€/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) wcześnieiki z/bez BPD: ICUR=11336€/QALY, (2) wcześnieiki z CHD: strategia dominująca.

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Nuijten 2010 [52]	Dzieci <6mCA urodzone <32wGA i	drzewo decyzyjne (model z Nuijten 2007 [91])	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Z perspektywy płatn ka publicznego</u> koszty bezpośrednie bez kosztów powikłań ICUR=18,872€/LYG; ICUR=12,814€/QALY koszty bezpośrednie z kosztami powikłań ICUR=9,570€/LYG; ICUR=6,498€/QALY <u>Z perspektywy społecznej</u> całkowita koszty (z kosztami pośrednimi) strategia dominująca
Ravasio 2006 [49]	Dzieci urodzone przedwcześnie	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	14 lat	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) dzieci z BPD: Koszty € 8 831,59 vs € 8 154,23; QALY=29,140 vs 28,909; LY=29,811 vs 29,688; ICUR=€ 2 937,84/QALY; ICUR=€ 5 537,03?LY (2) <33wGA: Koszty € 7 886,76 vs € 6 012,96; QALY=29,208 vs 29,057; LY=29,948 vs 29,768; ICUR=€ 12 452,72/QALY; ICUR=€23 413,52/LY (3) 33-35wGA: Koszty € 8 307,91 vs €5 472,92; QALY=29,218 vs 29,067; LY=29,853 vs 29,773 ICUR=€18 790,96/QALY; ICUR=€ 35 255,90/LY (4) cała populacja: Koszty € 8 131,14 vs € 6 386,92; QALY=29,196 vs 29,030; LY=29,842 vs 29,754; ICUR=€ 10 524,21/QALY; € 19 813,08/LY

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Resch 2008 [124]	Dzieci urodzone <35wGA z BPD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki</p> <p><u>Perspektywa płatnika publicznego</u> bez kosztów powikłań: (1) dzieci <35wGA ICUR=29558€/LY, ICUR=20704€/QALY; (2) dzieci BPD: ICUR=45369€/LY, ICUR=31867€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICUR=12091€/LY, ICUR=11390€/QALY.</p> <p><u>z kosztami powikłań:</u> (1) dzieci <35wGA: ICUR=20615€/LY, ICUR=14439€/QALY; (2) dzieci BPD: ICUR=30853€/LY, ICUR=21672€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICUR=10355€/LY, ICUR=9754€/QALY.</p> <p><u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) dzieci <35wGA ICUR=6600€/LY, ICUR=4623€/QALY; (2) dzieci BPD: ICUR=22410€/LY, ICUR=15741€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICUR=974€/LY, ICUR=917€/QALY.</p>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Resch 2012 [54]	(1) Dzieci urodzone ≤ 36 wGA; (2) dzieci < 33 wGA; (3) 33-35wGA; (4) dzieci z BPD; (5) dzieci z CHD	drzewo decyzyjne (Nuijten 2007 [91])	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> <u>z kosztami powikłań (astma)</u> (1) Dzieci ≤ 36wGA: ICUR=34956€/LY, ICUR=26 212€/QALY; (2) dzieci < 33 wGA ICUR=35056€/LY, ICUR=26 392€/QALY; (3) dzieci 33-35wGA: ICUR=35233€/LY, ICUR=24 392€/QALY; (4) dzieci z BPD: ICUR=35611€/LY, ICUR=24 654€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICUR=8956€/LY, ICUR=8484€/QALY. <u>bez kosztów powikłań:</u> (1) dzieci ≤ 36wGA: ICUR=31300€/LY; ICUR=21669€/QALY; (2) dzieci < 33wGA ICUR=31778€/LY, 23833€/QALY; (3) dzieci 33-35 wGA: ICUR=31578€/LY, 21862€/QALY; (4) dzieci: BPD: ICUR=32522€/LY, 22515€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICUR=8253€/LY, ICUR=7818€/QALY.</p>
Wang 2008 [53]	Dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześniaki z/bez CLD, CHD)	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Efekty zdrowotne</u> (1) wcześniaki bez CLD: QALY=26,5163 vs 26,5092; (2) wcześniaki z CLD QALY=26,4346 vs 26,3826; (3) dzieci z CHD QALY: 26,4156 vs 26,3722 <u>Perspektywa płatnika publicznego</u> (1) wcześniaki bez CLD: Koszty: £3564 vs £301; ICUR=£454 100/QALY (2) wcześniaki z CLD Koszty: £4970 vs £2387; ICUR=£63 800/QALY (3) dzieci z CHD Koszty: £4 155 vs £ 697; ICUR: £79 800/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) wcześniaki bez CLD: Koszty: £4069 vs £1628; ICUR=£475 600/QALY (2) wcześniaki z CLD £4970 vs 2387; ICUR=£66 900/QALY (3) dzieci z CHD Koszty: £4 442 vs £ 838; ICUR: £83 200€/QALY</p>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Wang 2011 [125]	Dzieci z grupy wysokiego ryzyka (1) bez CLD\CHD (2) z CLD (3) z siniczą CHD (4) z niesiniczą CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płat ka publicznego	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) dzieci bez CLD Koszty: £3564 vs £301; QALY=26,5163 vs 26,5092 (2) dzieci z CLD Koszty: £3790 vs £475; QALY=26,4346 vs 26,3826 (3) Dzieci z niesiniczą CHD: Koszty: £4 132 vs £847; QALY=26,4187 vs 26,3518 (4) Dzieci z siniczą CHD: Koszty: £4 176 vs £567; QALY: 26,4128 vs 26,3902
Weiner 2012 [122]	Dzieci urodzone: (1) <32wGA i <6mCA; (2) 32-34wGA, <3mCA z jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (RF); (3) 32-35wGA, dzieci < 6mCA z dwoma RF (4) 32-35wGA, < 6mCA z RF<=1	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płat ka publicznego	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci <32wGA i <=6mCA: koszty całkowite: 5 154\$ vs 7 493\$, QALY=30,907 vs 30,861, strategia dominująca; (2) dzieci 32-34wGA, <=3mCA z 1 RF: koszty całkowite: 3 785\$ vs 2 921\$, QALY=30,908 vs 30,854, ICUR= 16037\$/QALY; (3) dzieci 32-35 wGA, <=6 mCA z 2 RF: koszty całkowite: 4 981\$ vs 2 921\$, QALY=30,908 vs 30,854, ICUR=38 244\$/QALY; (4) dzieci 32-35wGA, <6mCA z RF<=1: koszty całkowite: 4 594\$ vs 741\$, QALY=30,911 vs 30,897, ICUR=281 892\$/QALY.

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

* Przedstawiono tylko wyniki zdyskontowane

A.4. Tablica trwania życia dla populacji Polski w roku 2015

Tabela 70.

Tablica trwania życia dla populacji Polski w roku 2015 – na podstawie GUS [64]

Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet	Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety				Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety		
0	0,44%	0,36%	73,58	81,57	1,00	50,02%	51	0,76%	0,29%	25,75	32,04	0,94	51,38%
1	0,03%	0,03%	72,91	80,87	1,00	50,02%	52	0,83%	0,32%	24,95	31,13	0,94	51,50%

Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet	Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety				Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety		
2	0,02%	0,02%	71,93	79,89	1,00	50,02%	53	0,92%	0,35%	24,15	30,23	0,93	51,64%
3	0,01%	0,01%	70,95	78,90	1,00	50,02%	54	1,01%	0,39%	23,37	29,33	0,93	51,78%
4	0,01%	0,01%	69,96	77,91	1,00	50,02%	55	1,10%	0,43%	22,60	28,44	0,92	51,95%
5	0,01%	0,01%	68,96	76,92	1,00	50,02%	56	1,20%	0,48%	21,85	27,56	0,92	52,12%
6	0,01%	0,01%	67,97	75,92	1,00	50,02%	57	1,32%	0,53%	21,11	26,69	0,91	52,31%
7	0,01%	0,01%	66,97	74,93	1,00	50,02%	58	1,43%	0,58%	20,38	25,83	0,90	52,52%
8	0,01%	0,01%	65,98	73,93	1,00	50,02%	59	1,56%	0,64%	19,67	24,98	0,89	52,74%
9	0,01%	0,01%	64,99	72,94	0,99	50,02%	60	1,69%	0,70%	18,98	24,14	0,88	52,98%
10	0,01%	0,01%	63,99	71,95	0,99	50,02%	61	1,84%	0,77%	18,29	23,31	0,87	53,24%
11	0,01%	0,01%	63,00	70,95	0,99	50,03%	62	1,98%	0,83%	17,63	22,48	0,86	53,52%
12	0,02%	0,01%	62,01	69,96	0,99	50,03%	63	2,14%	0,91%	16,97	21,67	0,85	53,82%
13	0,02%	0,01%	61,02	68,97	0,99	50,03%	64	2,30%	0,98%	16,33	20,86	0,84	54,14%
14	0,02%	0,02%	60,03	67,98	0,99	50,03%	65	2,46%	1,06%	15,71	20,06	0,82	54,49%
15	0,03%	0,02%	59,04	66,99	0,99	50,03%	66	2,64%	1,15%	15,09	19,27	0,81	54,85%
16	0,04%	0,02%	58,06	66,00	0,99	50,03%	67	2,82%	1,24%	14,48	18,49	0,79	55,24%
17	0,05%	0,02%	57,08	65,01	0,99	50,04%	68	3,01%	1,34%	13,89	17,72	0,78	55,65%
18	0,07%	0,02%	56,11	64,02	0,99	50,05%	69	3,21%	1,44%	13,31	16,95	0,76	56,08%
19	0,08%	0,02%	55,15	63,04	0,99	50,06%	70	3,42%	1,56%	12,73	16,19	0,74	56,54%
20	0,09%	0,02%	54,19	62,05	0,99	50,08%	71	3,66%	1,70%	12,16	15,44	0,73	57,02%
21	0,10%	0,02%	53,24	61,07	0,99	50,10%	72	3,93%	1,85%	11,61	14,70	0,71	57,52%
22	0,10%	0,02%	52,29	60,08	0,99	50,12%	73	4,22%	2,04%	11,06	13,97	0,69	58,06%
23	0,09%	0,02%	51,34	59,10	0,99	50,13%	74	4,55%	2,25%	10,52	13,25	0,67	58,62%

Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet	Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety				Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety		
24	0,10%	0,02%	50,39	58,11	0,99	50,15%	75	4,92%	2,51%	10,00	12,54	0,65	59,21%
25	0,10%	0,02%	49,44	57,12	0,99	50,17%	76	5,34%	2,82%	9,49	11,85	0,62	59,83%
26	0,10%	0,02%	48,49	56,13	0,99	50,19%	77	5,81%	3,18%	9,00	11,18	0,60	60,47%
27	0,11%	0,02%	47,54	55,14	0,99	50,21%	78	6,34%	3,59%	8,53	10,53	0,58	61,15%
28	0,11%	0,03%	46,59	54,16	0,99	50,23%	79	6,91%	4,07%	8,07	9,90	0,55	61,84%
29	0,11%	0,03%	45,64	53,17	0,99	50,25%	80	7,54%	4,61%	7,63	9,30	0,52	62,56%
30	0,12%	0,03%	44,69	52,18	0,99	50,28%	81	8,22%	5,22%	7,21	8,73	0,49	63,30%
31	0,12%	0,03%	43,74	51,20	0,99	50,30%	82	8,94%	5,89%	6,81	8,18	0,46	64,05%
32	0,13%	0,04%	42,79	50,22	0,98	50,32%	83	9,71%	6,62%	6,43	7,66	0,43	64,81%
33	0,14%	0,04%	41,85	49,23	0,98	50,35%	84	10,53%	7,43%	6,07	7,17	0,39	65,58%
34	0,15%	0,04%	40,91	48,25	0,98	50,37%	85	11,40%	8,29%	5,73	6,70	0,36	66,35%
35	0,16%	0,05%	39,97	47,27	0,98	50,40%	86	12,32%	9,23%	5,40	6,26	0,33	67,11%
36	0,18%	0,05%	39,03	46,30	0,98	50,43%	87	13,30%	10,23%	5,09	5,85	0,29	67,87%
37	0,19%	0,06%	38,10	45,32	0,98	50,46%	88	14,34%	11,32%	4,80	5,46	0,26	68,62%
38	0,21%	0,07%	37,17	44,35	0,98	50,50%	89	15,44%	12,49%	4,51	5,09	0,23	69,35%
39	0,23%	0,08%	36,25	43,38	0,98	50,53%	90	16,61%	13,73%	4,25	4,75	0,20	70,08%
40	0,25%	0,08%	35,33	42,41	0,98	50,57%	91	17,88%	15,09%	3,99	4,43	0,17	70,77%
41	0,28%	0,09%	34,42	41,44	0,97	50,62%	92	19,22%	16,53%	3,76	4,12	0,14	71,45%
42	0,31%	0,11%	33,51	40,48	0,97	50,66%	93	20,64%	18,07%	3,53	3,84	0,12	72,10%
43	0,34%	0,12%	32,61	39,52	0,97	50,72%	94	22,13%	19,70%	3,32	3,58	0,10	72,73%
44	0,37%	0,13%	31,72	38,57	0,97	50,77%	95	23,69%	21,42%	3,12	3,33	0,08	73,31%
45	0,42%	0,15%	30,84	37,62	0,97	50,84%	96	25,32%	23,24%	2,93	3,11	0,06	73,87%

Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet	Rok życia	Prawdopodobieństwo zgonu		Przeciętne dalsze trwanie życia		Proporcja dożywających	Proporcja kobiet
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety				Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety		
46	0,46%	0,17%	29,97	36,68	0,96	50,91%	97	27,03%	25,14%	2,76	2,89	0,05	74,38%
47	0,51%	0,19%	29,10	35,74	0,96	50,98%	98	28,80%	27,13%	2,59	2,70	0,03	74,84%
48	0,56%	0,21%	28,25	34,80	0,96	51,07%	99	30,65%	29,20%	2,44	2,52	0,02	75,26%
49	0,62%	0,23%	27,41	33,88	0,95	51,16%	100	32,55%	31,35%	2,29	2,35	0,02	75,61%
50	0,69%	0,26%	26,57	32,95	0,95	51,26%							