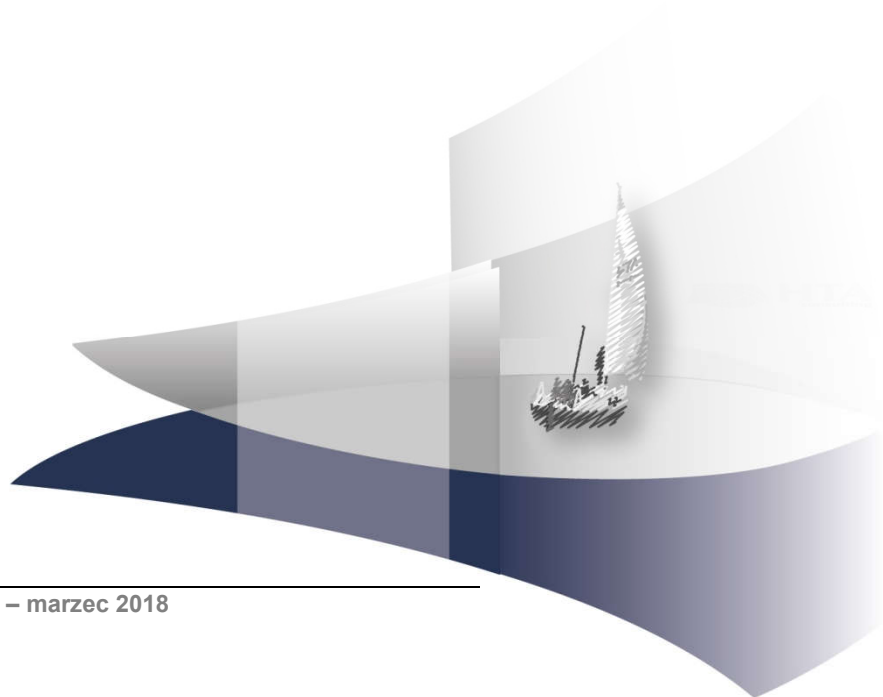


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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

Wersja 3.0



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

Aktualizację projektu zakończono: 27 marzec 2018

Kierownik projektu aktualizowanego: [REDACTED]

Autorzy aktualizacji:

[REDACTED] Aktualizacja danych, aktualizacja arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] Opracowanie tekstu analizy

Kierownik projektu oryginalnego: [REDACTED]

Autorzy projektu oryginalnego:

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

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B, Warszawa 02-676

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

2.11.5. Koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV.....	34
2.11.6. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego.....	34
2.12. Analiza wrażliwości	34
3. WYNIKI ANALIZY	35
3.1. Populacja docelowa	35
3.2. Wydatki – scenariusz aktualny.....	35
■ [redacted]	36
■ [redacted]	36
■ [redacted]	37
■ [redacted]	37
■ [redacted]	37
■ [redacted]	38
3.5. Podsumowanie.....	38
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	40
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	40
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	40
5. PODSUMOWANIE	43
6. WNIOSKI	45
7. Dyskusja	46
8. OGRANICZENIA.....	49
9. BIBLIOGRAFIA	51
10. SPIS ELEMENTÓW	53
10.1. Spis tabel	53
10.2. Spis wykresów	54
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	55
ANEKS A.....	57
A.1. Analiza wrażliwości	57
A.2. Wyniki analizy wrażliwości	58
■ [redacted]	58
■ [redacted]	59
A.2.3. Podsumowanie	59
A.3. Oszacowanie populacji ogólnej.....	60

A.3.1.	Oszacowanie liczby dzieci do 2. roku życia w Polsce	60
A.3.2.	Dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV	61
A.3.3.	Dzieci poniżej 2 roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną.....	63
A.3.4.	Dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca	65
A.3.5.	Podsumowanie populacji ogólnej	67
A.4.	Dane źródłowe	67
A.4.1.	Dane populacyjne	67

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AVSD	Wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (<i>Atrioventricular Septal Defect</i>)
BDCPA	Dwukierunkowe zespolenie sposobem Glenna
BPD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
CAVSD	Całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (<i>Common Atrioventricular Septal Defect</i>)
CHD	Wrodzona choroba serca (<i>Congenital Heart Disease</i>)
EUROCAT	Europejski Nadzór Wad Wrodzonych (<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>)
hsCHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (<i>Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease</i>)
KROK	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych
MBTS	Zmodyfikowane zespolenie Blalock-Taussing
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAB	Przewężenie tętnicy płucnej (<i>Pulmonary Arterial Banding</i>)
PAVSD	Atrezja zastawki tętnicy płucnej z ubytkiem międzykomorowym
PL	Program Lekowy
PRWWR	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
RSV	Syncytialny Wirus Oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RVOT	Zwężenie drogi odpływu prawej komory
TAPVC	Całkowite nieprawidłowe połączenie żył płucnych (<i>Total Anomalous Pulmonary Venous Connection</i>)

TISS System punktacji interwencji terapeutycznych
(*Therapeutic Intervention Scoring System*)

VSD Ubytek przegrody międzykomorowej
(*Ventricular Septal Defect*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® (paliwizumab) w postaci płynnej, w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*hemodynamically significant congenital heart disease*, hsCHD).

■ Metodyka

W ramach analizy oceniono wprowadzenie preparatu Synagis® w populacji docelowej, którą stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z:

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Uwzględniono 3 pełne sezony zakażeń, jest to wystarczający czas by osiągnąć stabilizację sprzedaży preparatu w populacji docelowej. W analizie założono, że preparat Synagis® w postaci płynnej będzie finansowany od października 2018 roku w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca w ramach części B Wykazu Leków Refundowanych (WLR), a kryteriami kwalifikacji do PL będzie kliniczne potwierdzenie istotnej hemodynamiczności wrodzonej wady serca jako: sinicznej wady serca lub niewydolności serca lub nadciśnienia płucnego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z [REDAKTOWANE]. W analizie uwzględniono koszty profilaktyki RSV (kwalifikacja do programu lekowego, koszt paliwizumabu i jego podania), koszty leczenia zakażeń RSV oraz ich powikłań.

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

■ Wyniki

Szacowana liczebność populacji docelowej – dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (zdefiniowaną jako sinicza wada serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne) wynosi [REDACTED] osób dla pierwszego roku analizy i [REDACTED] dla każdego kolejnego roku analizowanego horyzontu czasowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Obecnie brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV. Sposobem uzyskania kontroli nad zakażeniem RSV jest jedynie profilaktyka polegająca na immunizacji biernej. Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce RSV jest preparat Synagis®.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie analizowanej metody profilaktycznej może też przyczynić się do poprawy jakości życia dzieci oraz

ich opiekunów ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV i brak długoterminowych powikłań zakażenia tym wirusem, a także terminowe wykonanie zaplanowanych operacji kardiochirurgicznych.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® (paliwizumab) w postaci płynnej, w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*hemodynamically significant congenital heart disease*, hsCHD) z:

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

1.2. Problem zdrowotny

Syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) 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 [1, 2].

Wrodzone choroby serca (*congenital heart disease*, CHD) to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności występujące od chwili urodzenia [3]. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się sinicze i niesinicze wady serca. Sinicze wady serca są przyczyną niedotlenienia organizmu [4].

O hemodynamicznie istotnej CHD mówimy, gdy zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie.

Do hemodynamicznie istotnych CHD należą:

- sinicze wady serca,
- nadciśnienie płucne,
- niewydolność serca [4].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [5].

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Postępowanie farmakologiczne

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RS, jedynym sposobem uzyskania kontroli nad zakażeniem RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka.

Jedyną formą profilaktyki jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RSV. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anty-RSV jest w niej zbyt niski [5].

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

Paliwizumab pierwotnie był produkowany w formie liofilizowanej. Skuteczność tej formulacji jest powszechnie uznana, jednakże podanie preparatu wymaga wcześniejszego rozpuszczenia w sterylnej wodzie. W 2004 roku agencja FDA dopuściła do obrotu paliwizumab w formie płynnej. Postać płynna preparatu jest gotowa do podania co ułatwia jego stosowanie i eliminuje ryzyko błędu podczas przygotowania roztworu. W randomizowanym badaniu II fazy wykazano biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej paliwizumabu [6].

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 [7].

1.3.2. Status refundacyjny

Aktualnie w Polsce paliwizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD [8].

Paliwizumab jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego (PL) „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P27.1) u dzieci urodzonych przedwcześnie (w 28 tygodniu ciąży lub wcześniej) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną” [8].

W ramach PL podawane jest maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (dawka jednorazowa 15 mg/kg m.c.), w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV trwającym od 1 października do 30 kwietnia. Immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo i należy ją rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia.

Kwalifikację do udziału w PL zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka.

Kryteria kwalifikacji do PL:

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

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

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

1.4. Interwencja oceniana

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 κ , skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV. Paliwizumab otrzymywany jest metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego [9].

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16 [9].

Postać farmaceutyczna

- Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.
- Roztwór do wstrzykiwań.

Biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej paliwizumabu oceniano w randomizowanym badaniu II fazy zaprojektowanym w układzie naprzemiennym (*cross-over*), do którego kwalifikowano dzieci w wieku do 6 mies. urodzone do 35 tyg. ciąży, bez dysplazji oskrzelowo-płucnej. Pacjenci otrzymywali jedną dawkę paliwizumabu w postaci płynnej lub liofilizowanej, a po 30 dniach otrzymywali kolejną dawkę paliwizumabu w postaci alternatywnej. Łącznie do badania zakwalifikowano 153 dzieci, z czego 75 do grupy otrzymującej paliwizumab w sekwencji: postać płynna \rightarrow postać liofilizowana (grupa A) oraz 78 do grupy: postać liofilizowana \rightarrow postać płynna (grupa B). Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała biorównoważność obu postaci paliwizumabu. Poziom paliwizumabu

w surowicy (*through level*) był porównywalny w obu grupach i wynosił 51,7 i 49,1 µg/ml w 30 dniu oraz 84,8 i 87,2 µg/ml w 60 dniu, odpowiednio w grupie A i B. Stosunek średniej geometrycznej poziomu paliwizumabu w surowicy w postaci płynnej do liofilizowanej wynosił 1,040 [0,998; 1,083], a zatem mieścił się w predefiniowanym zakresie (0,8–1;25), świadczącym o biorównoważności obu postaci [6].

Mechanizm działania

Paliwizumab wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A [9].

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.[9]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg m.c., podawana raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV. Pierwszą dawkę należy podać, w miarę możliwości, przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Zaleca się podawać kolejne dawki co miesiąc, przez cały sezon zakażeń RSV [9].

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego, zalecane jest podanie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg m.c., jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu zakażeń RSV [9].

Zaleca się podawanie paliwizumabu we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie zaleca się podawania do mięśnia pośladkowego, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną [9].

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należy: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne humanizowane przeciwciała monoklonalne [9].

Działania niepożądane

Tabela 1.
Częstość działań niepożądanych paliwizumabu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	wysypka, gorączka
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	odczyn w miejscu podania, bezdech
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	trombocytopenia, drgawki, pokrzywka
Częstość nieznaną	anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgon)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi [9].

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, w związku z tym produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu [9].

W przypadku umiarkowanego do ciężkiego, ostrego zakażenia lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie [9].

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Synagis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 13 sierpnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r [9].

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [8].

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis® (AbbVie Ltd) [10].

1.5. Założenia analizy

■ Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane ■
■
■
■

- Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w drugim sezonie zakażeń RSV, w którym Synagis® będzie finansowany ze środków publicznych w rozważanej populacji (sezon 2019/2020), stąd analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (trzy pełne sezony zakażeń RSV).
- Założono, że pierwsza dawka preparatu, zgodnie z ChPL [9], podawana jest od października do kwietnia (jednocześnie zakładając, że sezon zakażeń RSV trwa od października do kwietnia).

■ Na podstawie danych ■ założono, że operacja serca u niemowląt z hsCHD wykonywana jest w ■

- Założono, że w przypadku, gdy operacja serca dziecka z hsCHD przeprowadzana jest w sezonie podawania leku po pierwszym październiku i przed 30-tym kwietnia, a pacjent przed operacją otrzymał mniej niż 5 dawek leku, to zgodnie z zaleceniami z ChPL dostanie jedną dawkę leku po operacji.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Synagis® w CHD, jego sprzedaż w tym wskazaniu będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Cenę zbytu netto preparatu Synagis® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w latach 2018-2021.
- W analizie uwzględniono koszty związane z profilaktyką zakażeniami RSV oraz leczeniem RSV i powikłań.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ze względu na brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii.

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

Tabela 2.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej	[1]
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	ChPL [9]
	Średnia waga dziecka	[12]
Koszty	Leki, profilaktyka RSV, leczenie RSV, leczenie powikłań RSV	Wyniki analizy CUA (przy zastosowaniu rocznego horyzontu czasowego i stopy dyskontowej dla kosztów wynoszącej 0%) [13]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Synagis®, a następnie na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 2.5).
2. Na podstawie założeń dotyczących kwalifikacji do programu oszacowano ile dzieci zostanie włączonych do programu w kolejnych miesiącach.
3. Na podstawie przyjętej liczby dawek dla pacjentów kwalifikujących się do programu oszacowano średnią liczbę dawek przyjmowanych przez dziecko z populacji docelowej przez cały sezon.
4. Przyjmując dane z rejestru [redacted] oraz dane z publikacji Knirsch 2010 [12] dotyczące urodzeniowej wagi dzieci z CHD, operowanych w ciągu pierwszego roku życia oszacowano średnią masę ciała dziecka rozpoczynającego profilaktykę.
5. Dla średniej liczby dawek oraz średniej początkowej masy ciała oszacowanej dla populacji docelowej, skorzystano z oszacowanych w analizie ekonomicznej [13] średnich rocznych kosztów profilaktyki i leczenia zakażeń RSV (szczegóły rozdział 2.11),
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w sezonach 2018/2019, 2019/2020 oraz 2020/2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Synagis® u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w sezonach 2018/2019, 2019/2020 oraz 2020/2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Synagis® ze środków publicznych w populacji pacjentów z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Synagis® oraz sposób finansowania leczenia RSV (lecznictwo szpitalne) i brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny + pacjenci).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (trzy sezony zakażeń RSV: 2018/2019, 2019/2020 i 2020/2021) przy założeniu, że Synagis® będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od października 2018 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [14] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lata od wprowadzenia nowej technologii.

Ze względu na definicję populacji docelowej (dzieci poniżej 1 roku życia), liczba osób kwalifikujących się do programu jest ściśle związana z liczbą nowonarodzonych dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Dostępne dane wskazują na stałą w czasie chorobowość CHD. Należy zatem spodziewać się, że liczba osób kwalifikujących się do programu lekowego będzie utrzymywać się na jednakowym poziomie od pierwszych sezonów zakażeń RSV. Na podstawie dokonanych oszacowań, przy założeniu o stałej rocznej liczbie urodzeń, po rozpoczęciu finansowania preparatu, już od pierwszego sezonu zakażeń populacja dzieci kwalifikujących się do programu powinna być stała w czasie. Z tego i powyższych względów, trzyletni horyzont czasowy wydaje się być odpowiedni, gdyż w pełni odzwierciedli poziom wydatków NFZ związanych z pozytywną decyzją dotyczącą finansowania analizowanej technologii.

2.5. Populacja ogólna (rejestracyjna)

Synagis® jest wskazany zgodnie z zapisami CHPL [9] w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

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

Populacja dzieci, u których może być zastosowany paliwizumab jest trudna do oszacowania ze względu na wiele czynników. Oszacowania wielkości poszczególnych grup wysokiego ryzyka zakażenia wirusem RS przedstawiono w aneksie. Wynika z nich, iż do profilaktyki preparatem Synagis® w danym sezonie zakażeń, na podstawie powyższych wskazań, może być zakwalifikowanych nawet [REDACTED] osób (szczegóły w rozdziale A.3.5).

W rzeczywistości liczba ta będzie znacznie mniejsza. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka dzieci z przeciwwskazaniami do leczenia paliwizumabem, dodatkowo w oszacowaniu założono śmiertelność na poziomie przeciętnej śmiertelności w całej populacji, podczas gdy w przypadku dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej, bądź dzieci z BPD lub hemodynamicznie istotną CHD śmiertelność ta jest na wyższym poziomie. Ponadto, według charakterystyki produktu leczniczego w przypadku populacji dzieci z BPD pacjenci winni być leczeni w okresie poprzednich 6. miesięcy z powodu BPD, natomiast oszacowana populacja obejmuje wszystkie dzieci poniżej drugiego roku życia z BPD. Z tego powodu wyznaczona wielkość populacji ogólnej może być przeszacowana.

2.6. Populacja stosująca obecnie preparat Synagis®

Synagis® jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”. Do programu mogą być włączone dzieci urodzone do 28. tygodnia ciąży, bądź dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną”.

W celu wyznaczenia populacji, w której Synagis® jest obecnie stosowany, posłużono się danymi na temat liczby osób leczonych w programach lekowych raportowanych w sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2017 [15] (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba osób i wykonanych świadczeń w programie lekowym B.40.

Rok	Na koniec półrocza	Liczba osób
2017	I półrocze	1 271
2017	II półrocze	2 375

W pierwszym półroczu 2017 roku w programie leczonych było 1 271 dzieci, a w drugim półroczu zostało włączonych 1 104 dzieci. Zatem roczna populacja aktualnie stosująca preparat Synagis® wynosi około 2 375 osoby.

2.7. Populacja docelowa

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

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

W celu wyznaczenia populacji docelowej przeszukano niesystematycznie zasoby Internetu oraz przeanalizowano dane z dostępnych rejestrów:

[Redacted text]

- Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych przekazywanych do europejskiego nadzoru wad wrodzonych (EUROCAT).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konserwatywnie przyjęto założenie, że liczba operacji będzie równa liczbie operowanych niemowląt. Zatem liczba noworodków z istotną hemodynamicznie wadą serca, które potencjalnie mogłyby przyjmować Synagis® wynosi około [REDACTED]. W związku z faktem, że określono liczbę noworodków z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z sinicznymi wadami serca, niewydolnością serca oraz nadciśnieniem płucnym, nie uwzględniając dodatkowych warunków z kryterium włączenia tj, jawnej niewydolności serca utrzymującej się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanego i ciężkiego wtórnego nadciśnienia płucnego oraz sinicznych wad serca z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej, wyznaczona populacja może być szersza od wskazanej we wniosku. Należy nadmienić, że ewentualne zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego.

2.7.2. Dane Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych

Działalność Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) sięga roku 1997, cały kraj został objęty rejestrem w roku 2007. Dane z PRWWR są sukcesywnie przekazywane do EUROCAT – konsorcjum zrzeszające rejestry europejskie [20].

Rejestr ten gromadzi dane dotyczące częstości i rodzajów wad wrodzonych na terenie Polski, w szczególności wrodzonych wad serca. Do PRWWR zgłaszane są dzieci, u których w okresie od urodzenia do ukończenia 2 roku życia rozpoznano wadę rozwojową, dzieci z wadami martwo urodzone oraz te, u których wadę rozpoznano prenatalnie.

W chwili obecnej dane dotyczące wrodzonych wad serca obejmują okres do 2011 roku dla polski oraz do 2015 dla Wielkopolski.. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę dzieci (urodzenia żywe) wpisanych

do rejestru w okresie 2007–2011 (od momentu włączenia do rejestru całego kraju) z wrodzoną wadą serca.

Tabela 5.
Liczba dzieci z wrodzoną wadą serca – dane PRWWR [20]

2007	2008	2009	2010	2011	Średnia
2 277	2 293	2 203	2 131	2 185	2 218

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że liczba dzieci z CHD jest relatywnie stała w czasie ze średnią 2 218 przypadków rocznie. Większość z tych dzieci nie będzie jednak spełniać kryteriów włączenia do programu lekowego ze względu na fakt, iż do programu włączane są wyłącznie wady siniczne z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej lub z jawną niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub z umiarkowanym i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym.

W celu wyznaczenia populacji docelowej niniejszej analizy należy wykluczyć dzieci z wadą nieistotną hemodynamicznie (zgodnie z definicją przyjętą w analizie), dzieci po przebytej operacji serca oraz uwzględnić ew. zgony przed rozpoczęciem sezonu zakażeń. Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących odsetka hsCHD oszacowanie populacji na podstawie danych z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych okazało się niemożliwe. Jediną informacją dotyczącą odsetka hsCHD była publikacja Feltes 2005 [21], gdzie oszacowano, że około 37,5% wrodzonych wad serca stanowią wady istotne hemodynamicznie. Jednak definicja istotnej hemodynamiczności przyjęta w badaniu różni się od definicji przyjętej w analizie, gdzie hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca określa się jako wady siniczne z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej lub z jawną niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub z umiarkowanym i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym. Według kryteriów opisanych w publikacji Feltes 2005 pacjenci z hsCHD to pacjenci z sinicznymi CHD, pojedynczą fizjologią komory lub wymagającymi leczenia niesinicznymi CHD. Stąd też w celu oszacowania populacji docelowej nie zdecydowano się na korzystanie z tych danych.

2.7.3. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wielkość populacji docelowej oszacowano na poziomie około [redacted] osób. Ze względu na fakt, iż w scenariuszu prognozowanym preparat finansowany będzie od października 2018 roku, zgodnie z założeniami analizy niemowlęta urodzone [redacted] na początku października 2018 roku będą miały wykonaną operację i będą się również kwalifikować do PL. Stąd w pierwszym roku analizy wielkość populacji docelowej włączonej do PL to [redacted] pacjentów, natomiast w kolejnych latach analizowanego horyzontu czasowego populacja niemowląt włączonych do PL będzie utrzymywać się na poziomie [redacted] pacjentów. Różnica wynika z faktu, iż dzieci urodzone [redacted], w przypadku refundacji preparatu w sezonie ich urodzenia rozpoczęłyby

profilaktykę w sezonie urodzenia, jednak jeśli lek będzie refundowany od kolejnego sezonu, rozpoczną profilaktykę później (w kolejnym sezonie). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opinie ekspertów przytoczone w ramach analizy weryfikacyjnej poprzedniego wniosku dotyczącego refundacji Synagisu® w populacji dzieci z hsCHD [22].

Tabela 6.
Liczebność populacji docelowej (dokonano zaokrąglenia wyników w górę do całych jednostek)

Scenariusz	Wielkość populacji docelowej	
	Sezon 2018/2019	Kolejne sezony
Wariant podstawowy	■	■
Wariant maksymalny	■	■
Wariant minimalny	■	■

Oszacowanie maksymalnej liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym, ponieważ każdy pacjent w populacji docelowej generuje dodatkowe koszty dla NFZ. Zatem oszacowany wpływ na budżet płatnika jest oszacowaniem maksymalnym i w rzeczywistości wydatki będą prawdopodobnie niższe.

2.8. Rozpowszechnienie preparatu Synagis® w populacji docelowej

Obecnie w Polsce paliwizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD, dlatego w scenariuszu aktualnym założono, że zużycie preparatu w populacji docelowej wynosi 0 opakowań. Natomiast ze względu na ciężkie powikłania związane z zakażeniami wirusem RSV wśród populacji dzieci z hsCHD [5] założono, że wszystkie dzieci kwalifikujące się do programu zostaną objęte leczeniem.

2.9. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu

W ramach projektu PL w przypadku dzieci kwalifikujących się na podstawie istotnej hemodynamicznie wrodzonej wady serca podawane jest maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (dawka jednorazowa 15 mg/kg m.c.), w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV trwającym od 1 października do 30 kwietnia, a po ewentualnej operacji wady serca w trakcie sezonu, jednorazowo podawana jest jedna dawka leku. Immunizację paliwizumabem należy rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia.

Kryteria kwalifikacji do PL:

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

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

Immunizację paliwizumabem należy rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

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

2.10. Zużycie zasobów

W celu oszacowania zużytych zasobów oraz ich kosztu skorzystano z modelu analizy ekonomicznej. Koszty oszacowano przy oszacowanej w niniejszej analizie średniej liczbie dawek i średniej wadze dziecka w trakcie podania pierwszej dawki preparatu.

Na podstawie danych [REDACTED] przyjęto założenie, że u dziecka z hsCHD średnio w [REDACTED] życia wykonywana jest korekcja wady serca. Stąd jeśli dziecko w miesiącach od października danego roku do kwietnia kolejnego roku nie jest starsze niż [REDACTED], to otrzymuje dawkę preparatu Synagis®, lecz łącznie nie więcej niż 5 dawek. Dodatkowo jeśli operacja wady serca z użyciem krążenia pozaustrojowego dziecka zostanie przeprowadzona w okresie od 1 października do 30 kwietnia, to po operacji zaleca się podanie jeszcze jednej dawki preparatu. W analizie konserwatywnie założono, że wszystkie operowane w tym okresie niemowlęta, u których łączna liczba podanych przed operacją dawek preparatu nie jest większa niż 5, po operacji dostają jeszcze jedną dawkę.

2.10.1. Liczba urodzeń ze względu na miesiąc kalendarzowy

Korzystając z danych GUS [23] dotyczących liczby żywych urodzeń ze względu na miesiąc urodzenia w 2016 roku oszacowano odsetki urodzeń dla każdego miesiąca.

Tabela 7.
Liczba i odsetki urodzeń w 2016 roku ze względu na miesiąc kalendarzowy [23]

Miesiąc urodzenia	Liczba urodzeń	Odsetek
Styczeń	31 001	8,1%
Luty	29 247	7,7%
Marzec	32 280	8,4%
Kwiecień	31 130	8,1%
Maj	30 353	7,9%

Miesiąc urodzenia	Liczba urodzeń	Odsetek
Czerwiec	31 627	8,3%
Lipiec	33 993	8,9%
Sierpień	33 894	8,9%
Wrzesień	35 223	9,2%
Październik	32 125	8,4%
Listopad	30 779	8,1%
Grudzień	30 605	8,0%

Przyjęto założenie, że rozkład urodzeń ze względu na miesiąc urodzenia niemowląt z hsCHD jest taki sam jak w populacji ogólnej. Na tej podstawie oszacowano liczbę urodzeń dzieci z hsCHD w każdym miesiącu roku kalendarzowego (Tabela 8).

Tabela 8.
Oszacowana liczba urodzeń dzieci z hsCHD w kolejnych miesiącach roku kalendarzowego (wariant podstawowy)

Miesiąc urodzenia	Liczba urodzeń
Styczeń	■
Luty	■
Marzec	■
Kwiecień	■
Maj	■
Czerwiec	■
Lipiec	■
Sierpień	■
Wrzesień	■
Październik	■
Listopad	■
Grudzień	■

2.10.2. Średnia liczba dawek

Na podstawie danych KROK przyjęto założenie, że u dziecka z hsCHD średnio w [REDACTED] życia wykonywana jest korekcja wady serca. [REDACTED] roku nie jest starsze niż [REDACTED], to otrzymuje profilaktykę preparatem Synagis®, lecz łącznie nie więcej niż 5 dawek. Dodatkowo jeśli operacja wady serca z użyciem krążenia pozaustrojowego dziecka zostanie przeprowadzona w okresie od [REDACTED] [REDACTED], to po operacji zaleca się podanie jeszcze jednej dawki preparatu. W analizie konserwatywnie założono, że wszystkie operowane w tym okresie niemowlęta, u których łączna liczba

podanych przed operacją dawek preparatu nie jest większa niż 5, po operacji dostają jeszcze jedną dawkę. Nie została określona minimalna liczba dawek jaką powinien otrzymać noworodek w trakcie profilaktyki, dlatego założono, że nawet dzieci urodzone w marcu i kwietniu mogą po urodzeniu rozpocząć profilaktykę paliwizumabem, choć wiadome jest, że w trakcie danego sezonu otrzymają dwie lub jedną dawkę. Dodatkowo w analizie przyjęto, że dziecko może profilaktykę rozpocząć w sezonie urodzenia i jeśli nie dostało 5 dawek, kontynuować w kolejnym sezonie do otrzymania maksymalnie 5 dawek. [REDACTED]

Podsumowując, dla populacji docelowej dopasowano dzień urodzenia. Dawki naliczano tylko w okresie od 1 października do 30 kwietnia (nie naliczano ich od 1 maja do 30 września). Dawki w sezonie były naliczane dzieciom w wieku do [REDACTED], a gdy dziecko osiągnęło ten wiek - przy założeniu, że w tym momencie była wykonana operacja - jeśli nadal trwał sezon zakażeń i przed operacją podano dziecku mniej niż 5 dawek, to doliczano jedną dodatkową dawkę po operacji. Liczba dawek jaka zostanie podana dziecku zależy od miesiąca jego urodzenia np. dzieci urodzone na początku sezonu mogą dostać 5 dawek, natomiast dzieci urodzone w lutym mogą dostać maksymalnie 3 dawki. Aby zrozumieć ideę naliczania dawek rozpatrzmy naliczanie dla dzieci urodzonych w maju. Noworodki urodzone do 26 maja włącznie osiągną [REDACTED] w październiku, a więc wtedy zostanie przeprowadzona operacja i podana jedna dawka leku przed operacją i jedna po – łącznie [REDACTED] dawki. Natomiast dzieci urodzone [REDACTED] osiągną [REDACTED] dni w listopadzie i dostaną 2 dawki leku przed operacją w październiku i listopadzie, a potem jeszcze jedną dawkę po operacji – łącznie 3 dawki. Aby oszacować liczbę dawek policzono średnią ważoną liczebnością populacji urodzonej w danym terminie.

Na podstawie powyższych założeń oraz rozkładu urodzeń w 2016 roku ze względu na dzień i miesiąc urodzenia (Tabela 45) oszacowano średnią liczbę dawek dla dziecka w zależności od jego miesiąca urodzenia. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oszacowania. (Tabela 9)

Tabela 9.
Średnia liczba dawek podana dziecku z hsCHD w zależności od miesiąca urodzenia i od sezonu zakażeń RSV

Miesiąc urodzenia	Liczba dawek
Styczeń	1
Luty	2
Marzec	1
Kwiecień*	2
Maj	2
Czerwiec	2
Lipiec	2
Sierpień	1
Wrzesień	1
Październik	1
Listopad	1
Grudzień	1

Na podstawie rozkładu urodzeń według miesięcy oszacowano średnią liczbę dawek podawaną dziecku. Ze względu na fakt, iż nie wszystkie dzieci dostaną zalecaną liczbę dawek, zgodnie z analizą ekonomiczną założono, że [redacted] dzieci dostanie o jedną dawkę preparatu mniej niż jest to zalecane w ramach PL. Założenie to jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w badaniu opisanym w publikacji Feltes 2003 [24], z której korzystano, 92% badanych przyjęło przewidzianą liczbę dawek. Stąd różnica pomiędzy przyjętymi a planowanymi dawkami mogła być większa niż jeden.

Ze względu na fakt, iż niemowlęta urodzone [redacted] na początku października 2018 roku będą miały wykonaną operację i będą się również kwalifikować do PL w pierwszym sezonie analizy (dla tych dzieci średnia liczba dawek wynosi [redacted]), stąd średnia liczba dawek przypadająca na pacjenta w pierwszym sezonie będzie wynosić [redacted]. Natomiast już w kolejnych sezonach [redacted].

Dodatkowo, ze względu na brak innych danych dotyczących ilości dawek jaką średnio przyjmują dzieci z hsCHD poddawane w profilaktyce RSV w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono przypadki, gdy wszystkie dzieci z populacji docelowej otrzymają [redacted] dawki, bądź, zgodnie z badaniem Feltes 2003 [24] oraz podstawowym wariantem analizy ekonomicznej [13], około [redacted] dawki preparatu.

2.10.3. Średnia waga dziecka przy pierwszym podaniu paliwizumabu

Na podstawie danych [redacted] dotyczących średniej wagi niemowląt poddawanych [redacted], gdy dziecko waży [redacted].

W analizie skorzystano również z danych z publikacji Knirsch 2010 [12], gdzie przedstawiono charakterystykę 107 pacjentów Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Zurychu, u których w pierwszym roku życia, w okresie od 1 sierpnia 2004 roku do 31 stycznia 2006 roku przeprowadzono operację CHD na otwartym sercu. Celem badania była ocena czynników wpływających na zaburzenia wzrostu i rozwoju nerwowego u niemowląt poddanych operacji na otwartym sercu. Średnia urodzeniowa masa ciała analizowanej populacji wynosiła 2 985 g. Przy założeniach, że dziecko z hsCHD ma masę urodzeniową na poziomie 2 985 g, natomiast w [REDACTED] życia waży [REDACTED] oszacowano, iż średni miesięczny przyrost masy dziecka od urodzenia do operacji wynosi około [REDACTED]. Na tej podstawie oszacowano również przeciętną wagę noworodka z hsCHD w kolejnych miesiącach.

Tabela 10.
Średnią wagę dziecka z hsCHD w pierwszych 12 miesiącach

Wiek [miesiące]	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Waga [kg]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie rozkładu urodzeń oraz dawkowania oszacowano średnią wagę dziecka przy podaniu pierwszej dawki preparatu, jako [REDACTED] w sezonie zakażeń od października 2018 oraz [REDACTED] w kolejnych sezonach zakażeń.

2.11. Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.11.2. Koszty profilaktyki RSV

2.11.2.1. Kwalifikacja do programu lekowego

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

2.11.2.2. Koszty paliwizumabu

Regulacje dotyczące kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej przedstawiono w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku:

Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.

Obecnie preparat Synagis® refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1073.0 - Palivizumab. Ponieważ w grupie tej refundowane są te same opakowania, których dotyczy niniejsza analiza, zatem kwalifikują się one do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. Zatem w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama. Lek dostępny będzie dla pacjentów bezpłatnie. Ze względu na zachowanie proporcji ceny w zależności od wielkości opakowania, bez względu na to które opakowanie będzie wyznaczało limit finansowania w grupie, limit finansowania będzie równy cenie hurtowej danego opakowania.

Urzędową cenę zbytu dla opakowań preparatu Synagis® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę zbytu netto i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. [REDACTED]

Tabela 11.
Parametry cenowe preparatu Synagis®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	
100 mg				
50 mg				

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 125/2017/DGL [25] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z powyższym w analizie podstawowej rzeczywisty koszt dawki leku zużytej w jednym podaniu określono przy uwzględnieniu faktycznej wielkości zużytej dawki.

Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania paliwizumabu oraz masy ciała pacjentów (determinującej wielkość stosowanych dawek leku) przedstawiono w rozdziale 2.10.

2.11.3. Koszty podania preparatu

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 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [26]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
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	108,16	1 zł	108,16 zł

2.11.4. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji

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

Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [27].

Pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani w ramach grupy JGP: P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych, której wycena podstawowa obejmuje do 17 dni. W analizie przyjęto, że w przypadku hospitalizacji na oddziale ogólnym płatnik publiczny nie będzie dopłacał ponad ryczałt finansowany uwzględnioną grupą JGP (Tabela 13).

Tabela 13.
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	3 375	1 zł	3 375 zł

Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

W analizie przyjęto, że pacjenci wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT), a następnie na oddziale ogólnym w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Wycena pobytu na oddziale OAIIT zależna jest od osiąganego przez pacjentów wyniku w skali TISS-28 (*Therapeutic Intervention Scoring System*, system punktacji interwencji terapeutycznych). Na potrzeby analizy założono konserwatywnie, że pacjenci z infekcją wirusem RS wraz ze współwystępowaniem wrodzonej wady serca osiągają 16 punktów skali TISS-28, tj. wartość, dla której wycena jednego dnia pobytu na oddziale OAIIT jest najniższa. Na podstawie badania Feltes 2003 [24] założono, że średnia długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15,2 dni.

Całkowity koszt hospitalizacji pacjenta wymagającego pobytu na oddziale intensywnej terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni	Wartość hospitalizacji
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	3 375	1 zł	3 375 zł	-	3 375 zł
5.53.01.0006016	Leczenie w OAIIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	749,01	1 zł	749,01 zł	15,2	11 909,26 zł
RAZEM						15 284,26 zł

2.11.5. Koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV

Średni koszt leczenia RSV oraz powikłań dla jednego pacjenta został oszacowany na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

2.11.6. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących aktualnych wydatków płatnika publicznego dokonano oszacowania rocznych wydatków na podstawie oszacowanej wielkości populacji oraz kosztów oszacowanych w modelu analizy ekonomicznej. Na tej podstawie roczne koszty związane z leczeniem RSV wynoszą około [REDACTED]

Tabela 15.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem RSV

Kategoria	Wartość
Leczenie RSV	[REDACTED]
Hospitalizacje na oddziale pediatrycznym	[REDACTED]
Hospitalizacje na OIOM	[REDACTED]

2.12. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej,
- liczba przyjmowanych dawek preparatu Synagis®.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku Synagis w formie wstrzyknięć domięśniowych, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania Synagis® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym profilaktykę RSV. W związku z tym ośrodki, w których obecnie prowadzeni są pacjenci leczeni w ramach aktualnego programu lekowego profilaktyki zakażeń RSV będą w stanie prowadzić również terapię produktem Synagis® u pacjentów z istotną hemodynamicznie wadą serca. Dodatkowo, ze względu na specyficzne potrzeby medyczne dzieci z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca, immunizacja będzie mogła być prowadzona w referencyjnych ośrodkach w zakresie kardiologii dziecięcej w całym kraju.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Synagis® w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wadą serca.

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem zapobiegania ciężkim powikłaniom zakażeń RSV jest profilaktyka. Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RSV. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski.

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.

Niemowlęta z hsCHD są szczególnie podatne na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji. Dodatkowo śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37% [5]. Wprowadzenie rozważanej metody terapeutycznej może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV, brak długoterminowych powikłań w związku z zakażeniem tym wirusem, a także terminowe wykonanie zaplanowanych operacji kardiochirurgicznych.

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji preparatu dotknie nie tylko pacjentów stosujących rozważaną technologię ale również ich opiekunów, którzy w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy. Wiąże się to ze zmniejszeniem skutków ekonomicznych dla pracodawcy związanych z absencją chorobową (konieczność współfinansowania zasiłku chorobowego, obniżenie wydajności pracy, konieczność znalezienia zastępstwa). Dodatkowo, oprócz korzyści ekonomicznych, należy wspomnieć o korzyściach dla rodziców i opiekunów dzieci związanych z redukcją stresu oraz poprawą ogólnej jakości życia.

Tabela 25.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Synagis® ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Brak grup
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak takich grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do profilaktyki RSV dla grupy wysokiego ryzyka zagrożonej zakażeniami.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych u dzieci.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może też przyczynić się do poprawy jakości życia ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV i brak długoterminowych powikłań zakażenia tym wirusem a także terminowe wykonanie zaplanowanych operacji kardiochirurgicznych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ze względu na aktualny status refundacyjny paliwizumabu ryzyko niezaakceptowania profilaktyki praktycznie nie występuje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak
Możliwość wywołania lęku	Brak
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Brak
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Brak
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Tak (Zgoda rodzica)
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Brak
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Brak

5. PODSUMOWANIE

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych w części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® w postaci płynnej w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z:

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, sposobem uzyskania kontroli nad zakażeniem RSV jest jedynie profilaktyka polegająca na immunizacji biernej. Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce RSV jest preparat Synagis®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może też przyczynić się do poprawy jakości życia dzieci oraz ich opiekunów ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV i brak długoterminowych powikłań zakażenia tym wirusem, a także terminowe wykonanie zaplanowanych operacji kardiochirurgicznych.

7. DYSKUSJA

Wrodzone choroby serca (*congenital heart disease*, CHD) to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności występujące od chwili urodzenia [3]. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się sinicze i niesinicze wady serca. Sinicze wady serca są przyczyną niedotlenienia organizmu [4]. Hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca zdefiniowane są w niniejszej analizie, jako:

- sinicze wady serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%,
- jawna niewydolność serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowane i ciężkie wtórne nadciśnienie płucne.

Zakażenie RSV u tych dzieci może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie. Grupa ta jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji. Dodatkowo śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37% [5].

Ze względu na brak refundacji skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem zapobiegania ciężkim powikłaniom zakażeń RSV jest profilaktyka. Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RSV [5]. Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. Jednak ze względu na brak refundacji tego preparatu we wskazaniu hsCHD, noworodki z tym schorzeniem nie są objęte profilaktyką.

Analiza wpływu na budżet dotyczy określenia przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® (pawilizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (sinicze wady serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%, jawna niewydolność serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowane i ciężkie wtórne nadciśnienie płucne).

W celu oszacowania wielkości populacji noworodków z hsCHD zgodnie z definicją hemodynamicznej istotności przyjętej w analizie skorzystano z danych ██████ za rok 2013, otrzymanych od ██████, który nadzoruje merytorycznie rejestr w odniesieniu do danych dotyczących kardiologii dziecięcej. Rejestr gromadzi informacje o operacjach wykonywanych we wszystkich ośrodkach kardiologii w Polsce – zarówno publicznych, jak i niepublicznych. Stąd, dane te w wiarygodny sposób ilustrują sytuację kardiologii w Polsce. Otrzymane dane dotyczyły

liczby operacji kardiochirurgicznych u noworodków. Profesor wskazał operacje wykonywane u pacjentów z hemodynamicznie istotnymi wadami serca (sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne). Na tej podstawie, przy założeniu, że istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca operowane są w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka oraz iż liczba zabiegów odpowiada liczbie operowanych pacjentów, oszacowano liczebność populacji docelowej na poziomie [REDACTED] osób. W związku z faktem, że określono liczbę noworodków z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z sinicznymi wadami serca, niewydolnością serca oraz nadciśnieniem płucnym, nie uwzględniając dodatkowych warunków z kryterium włączenia tj, jawnej niewydolności serca utrzymującej się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanego i ciężkiego wtórnego nadciśnienia płucnego oraz sinicznych wad serca z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej, wyznaczona populacja może być szersza od wskazanej we wniosku. Należy nadmienić, że ewentualne zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego. Każdy pacjent w populacji docelowej generuje dodatkowe koszty dla NFZ. Zatem oszacowany wpływ na budżet płatnika jest oszacowaniem maksymalnym i w rzeczywistości wydatki będą prawdopodobnie niższe. Dodatkowo podjęto próbę oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. Liczbę dzieci do 1 roku życia oszacowano na podstawie danych GUS, natomiast odsetek dzieci z CHD oszacowano na podstawie danych z rejestru EUROCAT [28]. Jednak jedyną informacją dotyczącą odsetka występowania istotnych hemodynamicznie wad wśród CHD, było oszacowanie hsCHD podane w publikacji Fetles 2005 [21] jako 35-40% spośród dzieci z CHD. Jednak definicja istotnej hemodynamiczności przyjęta w badaniu różni się od definicji przyjętej w analizie, gdzie hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca określa się jako siniczne, niewydolność serca z nadciśnieniem płucnym. Według kryteriów opisanych w publikacji Feltes 2005 pacjenci z hsCHD to pacjenci z sinicznymi CHD, pojedynczą fizjologią komory lub wymagający leczenia z niesinicznymi CHD. Obliczona w ten sposób populacja byłaby przeszacowana, dlatego też nie zdecydowano się na wykorzystanie takiego podejścia.

Ze względu na brak innej alternatywy profilaktyki założono, że wszystkie dzieci kwalifikujące się do PL zostaną objęte immunizacją bierną.

W celu oszacowania zużytych zasobów oraz ich kosztu skorzystano z modelu z analizy ekonomicznej [13]. Koszty wyznaczono przy oszacowanej w niniejszej analizie średniej liczbie dawek i średniej wadze dziecka podczas podania pierwszej dawki preparatu. Zgodnie z danymi z [REDACTED] przyjęto założenie, że u dziecka hsCHD w [REDACTED] życia wykonywana jest korekcja wady serca. Stąd, jeśli dziecko między październikiem danego roku a [REDACTED] kolejnego roku nie jest starsze niż [REDACTED], to otrzymuje w tym czasie 1 dawkę preparatu Synagis®, ale łącznie nie więcej niż 5 dawek. Dodatkowo, jeśli operacja wady serca dziecka zostanie przeprowadzona w okresie od 1 października do 30 kwietnia, a łączna liczba dawek preparatu przed operacją nie jest większa niż 5, to po operacji dziecko jednorazowo otrzymuje 1 dawkę preparatu. W rzeczywistości, jeśli zabieg wykonany jest bez użycia krążenia pozaustrojowego, zgodnie z zapisem PL, nie ma wskazań do podania kolejnej dawki leku po operacji, stąd zużycie może być mniejsze niż oszacowana wartość.

Założenie dotyczące wieku analizowanej populacji na poziomie przeciętnego wieku noworodków, u których wykonywana jest operacja wady serca, jest założeniem konserwatywnym. Populacja docelowa analizy jest bardziej obciążona, co może wiązać się z przeprowadzaniem operacji w młodszym wieku i zmniejszać liczbę dawek, które zostaną przyjęte przez pacjentów. Ze względu na fakt, iż w rzeczywistości stosowanie się do zaleceń może nie być przestrzegane, przyjęto założenie, że ■■■■ dzieci z hsCHD otrzymuje leczenie w maksymalnej liczbie dawek, na jaką pozwala PL, natomiast pozostałe ■■■■ o jedną dawkę mniej niż jest to zalecane w ramach PL. Założenie to jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w badaniu opisanym w publikacji Feltes 2003 [24], z której korzystano, zawarta jest jedynie informacja, że ■■■■ badanych otrzymało przewidzianą liczbę dawek.

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące sposobu oszacowania kosztów ponoszonych na profilaktykę zakażeń RSV i leczenie ich powikłań należy mieć na uwadze, że jedynie założenie o braku noworodków spełniających kryteria włączenia do programu, u których nie zostanie w pierwszym roku życia przeprowadzona operacja wady serca jest założeniem, które może zaniżyć zużycie zasobów, natomiast pozostałe założenia, jak te dotyczące: dawkowania, braku przeciwwskazań do rozpoczęcia czy kontynuowania immunizacji biernej, wieku i średniej wagi dziecka, są założeniami konserwatywnymi. Na tej podstawie należy przypuszczać, iż w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Synagis® rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego będą nie wyższe, niż te oszacowane w analizie.

Ze względu na brak refundacji preparatu Synagis® we wskazaniu hsCHD, noworodki z tym problemem zdrowotnym nie są objęte żadną profilaktyką. Wprowadzenie rozważanej metody terapeutycznej może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV, brak długoterminowych powikłań w związku z zakażeniem tym wirusem, a także terminowe wykonanie zaplanowanych operacji kardiologicznych. Stąd też zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu hsCHD.

8. OGRANICZENIA

- W związku z faktem, że określono liczbę noworodków z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z siniczymi wadami serca, niewydolnością serca oraz nadciśnieniem płucnym, nie uwzględniając dodatkowych warunków z kryterium włączenia, tj. jawnej niewydolności serca utrzymującej się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanego i ciężkiego wtórnego nadciśnienia płucnego oraz sinicznych wad serca z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej, wyznaczona populacja może być szersza od wskazanej we wniosku. Zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego
- Założono, że u wszystkich dzieci z hsCHD (zdefiniowaną, jako: sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne) w pierwszym roku życia przeprowadzana jest operacja serca. Jednak należy mieć na uwadze, iż w mogą zdarzyć się przypadki, gdy dziecko ma hsCHD, natomiast operacja przeprowadzana jest w późniejszym okresie. Na podstawie odnalezionych informacji odsetek ten jest niewielki, więc fakt ten nie powinien w sposób istotny wpłynąć na wielkość analizowanej populacji.
- W analizie przyjęto założenie, że liczba operacji związanych z wadą istotną hemodynamicznie u niemowląt jest równoważna liczbie niemowląt operowanych w związku z tą wadą. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowań w przypadku gdy populacja będzie wynosiła [REDACTED] oraz [REDACTED] rocznie na podstawie opinii ekspertów przedstawionej w analizie weryfikacyjnej poprzedniego wniosku.
- W analizie w ramach operacji hsCHD zdecydowano się przyjąć jedynie zabiegi wskazane przez [REDACTED] opisane w rozdziale 2.7.1. Profesor uznał za zasadne pominięcie bardzo rzadkich procedur (tzn. takich których wykonuje się zaledwie kilka rocznie), ponieważ są miarodajne tylko dla danego roku - dotyczą bardzo rzadkich wad serca. W jego opinii nie zaważy to na wielkości populacji wskazanej do profilaktyki.
- Na podstawie danych z [REDACTED] przyjęto, iż średni wiek dziecka operowanego to [REDACTED] a średnia masy ciała – [REDACTED]. W rzeczywistości zabieg może być wykonany przed lub po osiągnięciu przez dziecko [REDACTED] życia. Ze względu na brak rozkładu wag i wieku wśród operowanych niemowląt niemożliwym było dokładne oszacowanie rozkładu tych parametrów wśród analizowanej populacji. Jednakże celem analizy jest oszacowanie rocznych wydatków ponoszonych na leczenie całej populacji wskazanej we wniosku, w związku z czym przyjęcie dla wszystkich dzieci z hsCHD średniego wieku, w którym przeprowadzana jest operacja jest założeniem konserwatywnym ze względu na fakt, iż noworodki te są bardziej obciążone niż pozostałe, u których wykonywana jest operacja wady serca, więc prawdopodobnie zostają one poddawane zabiegowi wcześniej. Wiek pacjentów poddawanych operacji może zmienić wielkość populacji docelowej, bądź ilość podawanych dawek, wahania te obejmuje analiza wrażliwości.

- W analizie założono, że dzieci przyjmują preparat miesiąc po miesiącu, zakładając stały miesięczny przyrost masy ciała. W przypadku dzieci urodzonych [REDACTED], możliwe jest, że dziecko dostanie pierwszą dawkę zaraz po urodzeniu, natomiast następną dopiero w październiku, co wiąże się ze wzrostem masy ciała, a zatem ze większym zużyciem substancji leczniczej. Jednakże oszacowano, że dla wszystkich dzieci urodzonych w tym okresie różnica w stosowanej ilości preparatu w każdym sezonie to około [REDACTED], a co za tym idzie różnica w rocznych kosztach nie jest istotna. Dodatkowo, dawki otrzymywane przez te niemowlęta w październiku będą otrzymywane w ramach kolejnego sezonu zakażeń, jednak w analizie naliczane są dla sezonu, w którym dziecko rozpoczyna profilaktykę. Ze względu na fakt, iż przyjęto stałą w czasie populację i stały rozkład urodzeń ze względu na miesiąc, poczynając już od sezonu 2019/2020 koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2019 dla dzieci urodzonych w kwietniu 2019 będą takie same jak koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2018, które zostały doliczone do sezonu 2018/2019.
- Przyjęto założenie, że [REDACTED] dzieci z hsCHD otrzymuje leczenie w maksymalnej liczbie dawek, na jaką pozwala PL, natomiast [REDACTED] o jedną dawkę mniej. Założenia te są konserwatywne, gdyż w rzeczywistości opiekunowie prawni mogą nie wyrazić zgody na leczenie, lub u pacjentów mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na humanizowane przeciwciała monoklonalne, co powoduje wykluczenie pacjenta z PL i różnica między liczbą dawek wskazaną zgodnie z wiekiem metrykalnym, a liczbą dawek jakie otrzyma dziecko może być większa niż jeden. Dodatkowo założono, że u wszystkich dzieci, u których operacja wykonana jest w sezonie podawania leku, jeśli łączna liczba dawek podanych przed operacją nie przekracza 4, to podawana jest dodatkowa dawka leku po zabiegu, co zgodnie z programem, w przypadku gdy operacja wykonana jest bez użycia krążenia pozaustrojowego, jest niemożliwe. W związku z niepewnością oszacowania liczby dawek w ramach analizy wrażliwości rozważono przypadki gdy dzieci będą dostawały średnio [REDACTED] dawki oraz gdy będą dostawały około [REDACTED] dawki preparatu.
- Do oszacowań założono, że luty ma 28 dni, podczas gdy w roku 2020 ma on 29 dni. Nie wpływa to jednak istotnie na oszacowania analizy, a znacznie je upraszcza.
- Dane dotyczące częstotliwości występowania BPD pochodzą z badania PREMATURITAS, które zostało przeprowadzone w latach 1998–1999. Postęp w neonatologii, m.in. stosowanie mniej inwazyjnych metod wentylacji, może przyczynić się do zmniejszenia częstotliwości występowania BPD wśród noworodków. Odnaleziono publikację Woynarowska 2008 [29], w której po przebadaniu 244 noworodków w wieku ciążowym 23-28 tygodni w latach 1999-2004 oszacowano, iż częstotliwość występowania BPD w analizowanej grupie to około 76%. W publikacji Kęsiak 2012 [30] przedstawiono wyniki badania obejmującego 139 noworodków z masą urodzeniową poniżej 1 500 g, urodzonych w 2010 roku w Klinice neonatologii w Łodzi. Częstość występowania BPD w tej populacji wynosiła około 32,3%. Stąd też można przypuszczać, iż w rzeczywistości populacja dzieci z BPD jest mniejsza niż oszacowana w analizie, jednak ze względu na brak dokładnych danych zdecydowano się wykorzystać dane z badania PREMATURITAS.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
 2. Swapnil Subhash Bawage PMT. (2013) Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology* 2013:595768.
 3. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
 4. Feltes TF, Sondheimer HM. (2007) Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 7(9):1471–1480.
- [REDACTED]
6. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 3(2):203–214.
 7. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129 (2.6.2016).
 8. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (26.11.2015).
 9. Charakterystyka produktu leczniczego - Paliwizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
 10. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 Marca 2014 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (19.9.2014).
- [REDACTED]
12. Knirsch W, Zingg W, Bernet V, Balmer C, Dimitropoulos A, Prêtre R, Bauersfeld U, Latal B. (2010) Determinants of body weight gain and association with neurodevelopmental outcome in infants operated for congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10(3):377–382.
- [REDACTED]
14. Wytoczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/> (27.3.2018).
 15. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> (8.4.2016).
- [REDACTED]
17. Maruszewski B. (2005) Jakość w medycynie Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2(4):86–87.
 18. Tulloh RMR, Feltes TF. (2005) The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 15(3):274–278.
 19. Kouchoukos K, Blackstone E, Hanley F. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery*. 2013.
 20. Rejestr wrodzonych wad rozwojowych Eurocat. Dostęp: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (27.3.2018).
 21. Feltes TF, Simoes E. (2005) Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch. Dis. Child.* 90(8):875-877-877.
 22. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24). Analiza weryfikacyjna, Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/AWA/205_AWA_OT_4351_36_2016_SYNAGIS_paliwizumab_30_12_BIP.pdf.
 23. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/> (15.7.2014).

24. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, Cardiac Synagis Study Group. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 143(4):532–540.
25. Zarządzenie nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1252017dgl,6704.html>.
26. Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252018dgl,6743.html>.
27. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
28. European Surveillance of Congenital Anomalies. Dostęp: <http://www.eurocat-network.eu/> (23.3.2018).
29. Woynarowska M, Rutkowska M, Szamatulska K. (2008) [Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates]. *Med Wieku Rozwoj* 12(4 Pt 1):933–941.
30. Kęsiak M, Nowiczewski M, Kiciński. Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych w 2010 roku – jest dobrze czy źle? *Postępy neonatologii* (1):9–14.
31. Wcześnieactwo w Polsce. Tendencje, zagrożenia, wyzwania. Dostęp: <http://www.szpitalkarowa.pl/250702.htm> (13.10.2014).
32. Rutkowska M. (2003) Ocena rozwoju dzieci urodzonych przedwcześnie. Dwuletnie, prospektywne badanie kohortowe. *Seminaria z Medycyny Perinatalnej* 8:27.
33. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. Dostęp: <http://www.rejestrwad.pl/index.php> (19.9.2014).
34. Zespół Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. WRODZONE WADY ROZWOJOWE W POLSCE W LATACH 2003-2004. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Dostęp: <http://rejestrwad.pl/upload/file/RWWWR-2010%20part-1.pdf> (19.9.2014).
35. Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia - Trwanie życia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (19.9.2014).
36. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (2.3.2016).

Tabela 34.	Struktura urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2016 roku.....	61
Tabela 35.	Zgony niemowląt w 2016 roku ze względu na wiek ciążowy	62
Tabela 36.	Liczba dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV	63
Tabela 37.	Występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD, <i>Chronic Lung Disease</i>) ze względu na wiek ciążowy dziecka na podstawie badania PREMATURITAS [32]	63
Tabela 38.	Oszacowana liczba niemowląt urodzonych powyżej 35 tygodnia ciąży z BPD	64
Tabela 39.	Liczba dzieci z BPD między 1 a 2 rokiem życia.....	65
Tabela 40.	Częstość występowania CHD w Polsce zaraportowane dla dzieci w wieku do 24 miesięcy [20].....	65
Tabela 41.	Prognozowana liczba dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca	66
Tabela 42.	Liczba dzieci w wieku do 2 lat z istotnymi hemodynamicznie CHD	67
Tabela 43.	Liczebność populacji ze wskazaniami do stosowania preparatu Synagis®.....	67
Tabela 44.	Liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok	67
Tabela 45.	Liczba żywych urodzeń ze względu na dzień i miesiąc urodzenia w 2016 roku	68

10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Populacja ze wskazaniami do stosowania.....	60
Wykres 2	Częstość występowania BPD wśród dzieci ze względu na wiek ciążowy	64

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

Tabela 26.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.5	str.19
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz.2.5	str.19
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.2.8	str.25
3. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.2.8	str.25
4. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.2.11.6	str.34
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 35
6. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 35
7. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3	str. 35
8. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1	str.57

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2	str. 18
10. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3	str. 12
11. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 19
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 19
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.12	str. 34
§ 6.4		
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.11.2.2	str. 31
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.11.2.2	str. 31
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 51
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 2.8	str.25

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

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

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

Tabela 27.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2018/2019	2019/2020	2020/2011	
Wielkość populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■	2.7.1
	Wariant A1	■	■	■	
	Wariant A2	■	■	■	
Liczba przyjmowanych dawek	Wariant B0	■	■	■	2.10.2
	Wariant B1	■	■	■	
	Wariant B2	■	■	■	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2. Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

A.2.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

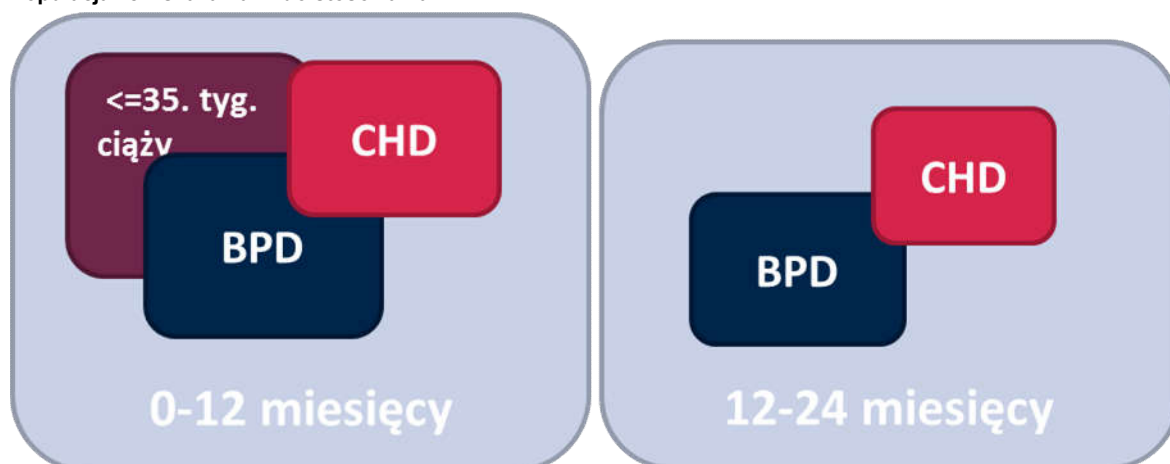
A.3. Oszacowanie populacji ogólnej

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

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

Ponieważ powyższe wskazania mogą się nakładać, więc przy szacowaniu populacji ogólnej należało fakt ten uwzględnić. W pierwszej kolejności oszacowano populację dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej będących w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu zakażeń. Następnie, na podstawie danych dotyczących chorobowości BPD oszacowano ile z pozostałych dzieci może zakwalifikować się do przyjęcia immunizacji biernej ze względu na wskazanie w BPD. Na końcu spośród dzieci, które nie kwalifikowały się na podstawie dwóch pierwszych punktów oszacowano liczbę pacjentów z hemodynamicznie istotnymi CHD. (Wykres 1)

Wykres 1.
Populacja ze wskazaniami do stosowania



A.3.1. Oszacowanie liczby dzieci do 2. roku życia w Polsce

W celu oszacowania liczby dzieci poniżej 2. roku życia skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [23] dotyczących liczby ludności Polski z podziałem na wiek w latach 1995–

2016 (Tabela 44). Do szeregu czasowego liczby ludności Polski w wieku 0 oraz 1 rok dopasowano regresję liniową i oszacowano liczbę ludności w tych przedziałach wiekowych w latach 2017–2021 (Tabela 32).

Tabela 32.
Prognozowana liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok w latach 2017-2021

Rok	0	1
2018	368 477	370 200
2019	367 318	368 603
2020	366 160	367 005
2021	365 001	365 408

Dodatkowo, by uwzględnić wiek metrykalny dzieci skorzystano z danych GUS dotyczących żywych urodzeń według miesięcy w Polsce w 2016 roku. Na ich podstawie oszacowano udziały urodzeń dla każdego miesiąca roku wśród urodzeń w całym roku kalendarzowym. (Tabela 33)

Tabela 33.
Urodzenia żywe według miesięcy w 2016 roku

Miesiąc	Sty	Lut	Mar	Kwi	Maj	Cze	Lip	Sie	Wrze	Paź	Lis	Grud
Liczba	31 001	29 247	32 280	31 130	30 353	31 627	33 993	33 894	35 223	32 125	30 779	30 605
Udział	8,1%	7,7%	8,4%	8,1%	7,9%	8,3%	8,9%	8,9%	9,2%	8,4%	8,1%	8,0%

A.3.2. Dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV

W celu wyznaczenia populacji dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej skorzystano z danych GUS dotyczących struktury urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2016 roku (Tabela 34).

Tabela 34.
Struktura urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2016 roku

Wiek urodzeniowy	Liczba	Udział
44 tyg. i więcej	0	0,00%
43	3	0,00%
42	2 880	0,75%
41	38 533	10,08%
40	106 359	27,82%
39	111 077	29,06%
38	68 773	17,99%
37	25 847	6,76%

Wiek urodzeniowy	Liczba	Udział
36	11 740	3,07%
35	5 975	1,56%
34	3 565	0,93%
33	2 022	0,53%
32	1 448	0,38%
31	990	0,26%
30	753	0,20%
29	543	0,14%
28	451	0,12%
27	367	0,10%
26	273	0,07%
25	220	0,06%
24	214	0,06%
23	149	0,04%
22 tyg. i mniej	70	0,02%

Ponieważ sezon zakażeń trwa od 1 października do 30 kwietnia, podawanie leku rozpoczyna się w październiku i dzieci urodzone w trakcie sezonu również mogą być leczone, przyjęto, że immunizacji biernej będą podlegać wszystkie dzieci urodzone od 1 maja danego roku do 30 kwietnia następnego roku kalendarzowego. Ze względu na wysoką śmiertelność wśród wcześniaków w pierwszym tygodniu życia [31] skorzystano z danych dotyczących śmiertelności w pierwszym roku życia, zakładając, że dotyczy ona głównie pierwszego tygodnia życia dziecka urodzonego przedwcześnie.

Tabela 35.
Zgony niemowląt w 2016 roku ze względu na wiek ciążowy

Tydzień ciąży	>=44	43 - 42	41 - 37	36 - 32	31 - 28	27 - 24	23 - 22	<22
Zgony	0	7	486	276	192	382	169	9
Odsetek	0%	0%	0%	1%	7%	36%	81%	81%

Wykorzystując dane dotyczące struktury urodzeń ze względu na miesiące oraz odsetek zgonów otrzymano liczbę dzieci kwalifikujących się do profilaktyki paliwizumabem (Tabela 36).

Tabela 36.

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

Rok	Liczba urodzeń
Sezon 2020/2021	15 545
Sezon 2019/2020	15 496
Sezon 2020/2021	15 447

A.3.3. Dzieci poniżej 2 roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną

W celu oszacowania występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej ze względu na wiek ciążowy dziecka skorzystano z danych z publikacji Rutkowska 2003 [32], będącej raportem badania PREMATURITAS (Tabela 37). Badanie to miało miejsce w latach 1998–1999 w rejonie Warszawy: objęło 310 płodów i noworodków urodzonych między 24., a 32. tygodniem ciąży, co stanowi około 1,7% całej monitorowanej populacji. Jedynie trzy rodziny odmówiły udziału w badaniach. W badaniu oceniano rozwój dzieci do wieku 2 lat.

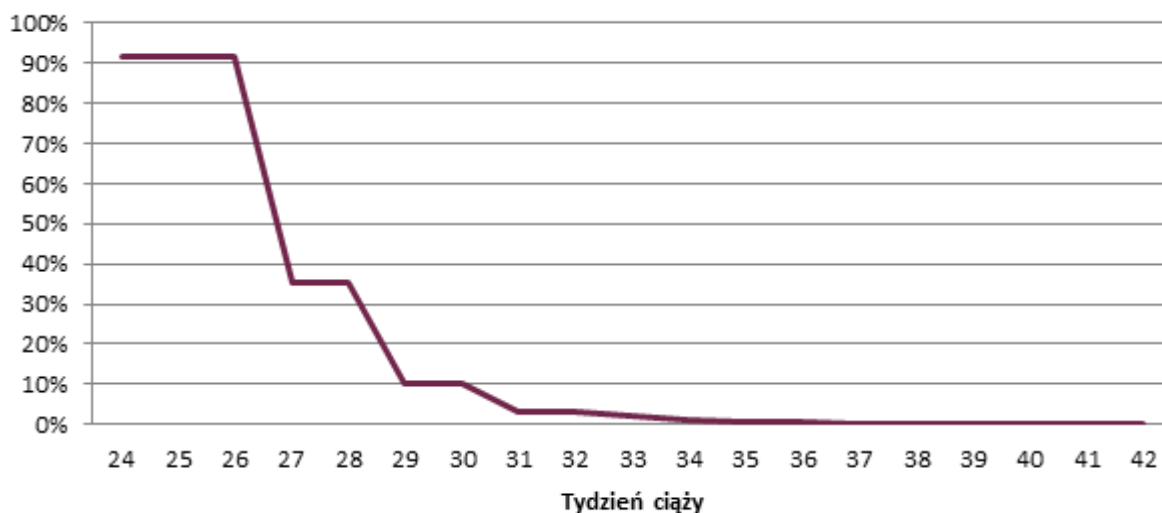
Tabela 37.

Występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD, *Chronic Lung Disease*) ze względu na wiek ciążowy dziecka na podstawie badania PREMATURITAS [32]

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

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

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



Aby oszacować populację dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną, które nie zostały zakwalifikowane do leczenia ze względu na wiek urodzeniowy (subpopulacja populacji ogólnej, której wielkość oszacowano w rozdz. A.3.1) populację dzieci poniżej 2. roku życia podzielono na 2 podgrupy:

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

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

Na podstawie częstości występowania BPD oraz rozkładu urodzeń ze względu na wiek ciąży z uwzględnieniem współczynnika zgonów oszacowano liczbę niemowląt urodzonych powyżej 35 tygodnia ciąży z BPD.

Tabela 38.
Oszacowana liczba niemowląt urodzonych powyżej 35 tygodnia ciąży z BPD

Rok	Liczba niemowląt
Sezon 2018/2019	452
Sezon 2019/2020	451
Sezon 2020/2021	449

Dzieci w wieku powyżej 1 i poniżej 2 roku życia

Wykorzystując dane dotyczące występowania BPD oraz struktury populacji po uwzględnieniu zgonów wśród niemowląt oszacowano, ile jest dzieci między 1. a 2. rokiem życia z BPD (Tabela 39). Jest to

iloczyn liczby dzieci między 1. a 2. rokiem życia i sumy iloczynów udziałów dzieci i udziałów występowania BPD w danym wieku ciążowym.

Tabela 39.
Liczba dzieci z BPD między 1 a 2 rokiem życia

Rok	Liczba dzieci
Sezon 2018/2019	1 443
Sezon 2019/2020	1 437
Sezon 2020/2021	1 430

A.3.4. Dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

W celu wyznaczenia występowania wrodzonych wad serca skorzystano z danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych [33], które są przekazywane do EUROCAT [28]. Rejestr gromadzi dane dotyczące częstości i rodzajów wad wrodzonych na terenie Polski, w tym zespołów należących do rzadkich chorób. Dane dotyczą wad u dzieci wykrytych w wieku od urodzenia do ukończenia 24. miesiąca życia, a także wad u dzieci martwo urodzonych i wad wykrytych prenatalnie.

Rejestr przed rokiem 2007 nie obejmował wszystkich województw, a od 2007 roku obejmuje cały kraj, monitorując obecnie wszystkie urodzenia w Polsce [34]. Ponadto dane od roku 2012 dotyczą tylko województwa Wielkopolskiego. Ma to odzwierciedlenie w danych: chorobowość przed 2007 rokiem różni się znacząco od tej raportowanej od roku 2007. Z tego powodu częstość wrodzonych wad serca przyjęto średnią arytmetyczną z danych za lata 2007–2011 wynoszącą około 0,55% żywych urodzeń (Tabela 40).

Tabela 40.
Częstość występowania CHD w Polsce zareportowane dla dzieci w wieku do 24 miesięcy [20]

Rok	Liczba wystąpień CHD wśród żywych urodzeń	Liczba wystąpień CHD na 10 000 żywych urodzeń	Chorobowość
2000	1 432	78,83	0,79%
2001	1 677	76,80	0,77%
2002	1 961	77,89	0,78%
2003	1 937	77,33	0,77%
2004	2 290	75,87	0,76%
2005	2 227	71,96	0,72%
2006	2 350	73,34	0,73%
2007	2 277	58,61	0,59%
2008	2 293	55,45	0,55%
2009	2 203	52,63	0,53%
2010	2 131	51,54	0,52%

Rok	Liczba wystąpień CHD wśród żywych urodzeń	Liczba wystąpień CHD na 10 000 żywych urodzeń	Chorobowość
2011	2 185	56,12	0,56%
2012	309	81,62	0,82%
2013	323	87,97	0,88%
2014	208	56,65	0,57%
2015	152	40,94	0,41%
Średnia 2007-2011	2 218	54,87	0,55%

W kolejnym kroku analizy mnożąc prognozowaną na podstawie danych GUS liczbę dzieci poniżej 2. roku życia (Tabela 32) przez oszacowany odsetek (Tabela 40) otrzymano liczbę dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca w kolejnych latach prognozy. Korzystając z rozkładu urodzeń w roku kalendarzowym ze względu na miesiąc urodzenia (Tabela 33) oszacowano liczbę dzieci z wrodzonymi wadami serca w sezonach 2020/2021, 2019/2020 oraz 2020/2021 (Tabela 41).

Tabela 41.
Prognozowana liczba dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca

Rok	Liczebność populacji
Sezon 2018/2019	3 953
Sezon 2019/2020	3 938
Sezon 2020/2021	3 923

Na podstawie publikacji Feltes 2005 [21] przyjęto, że około 37,5% wrodzonych wad serca stanowią wady istotne hemodynamicznie. Jest to założenie konserwatywne, gdyż definicja istotnej hemodynamiczności przyjęta w badaniu różni się od definicji przyjętej w analizie. Według kryteriów opisanych w publikacji Feltes 2005 pacjenci z hsCHD to pacjenci z sinicznymi CHD, pojedynczą fizjologią komory lub wymagającymi leczenia niesinicznymi CHD. Stąd też obliczona w ten sposób populacja jest przeszacowana.

Należy zauważyć, iż dziecko może mieć więcej niż jedno wskazanie do leczenia (np. może urodzić się przed 35 tygodniem ciąży z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca – Wykres 1). Przy założeniu, że występują one niezależnie od siebie oszacowania liczby dzieci z wrodzonymi wadami serca dokonano, mnożąc liczbę dzieci w wieku poniżej dwóch lat pomniejszoną o liczbę dzieci, które kwalifikują się do leczenia paliwizumabem na podstawie wskazań innych niż CHD, przez odsetek występowania CHD a następnie przez odsetek hemodynamicznie istotnych wad serca (Tabela 42).

Tabela 42.
Liczba dzieci w wieku do 2 lat z istotnymi hemodynamicznie CHD

Sezon	Liczba dzieci
Sezon 2018/2019	1 482
Sezon 2019/2020	1 477
Sezon 2020/2021	1 471

A.3.5. Podsumowanie populacji ogólnej

Na podstawie powyższych oszacowań populacja ogólna, u której preparat Synagis® może być stosowany wynosi około 19 tys. osób. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania.

Tabela 43.
Liczebność populacji ze wskazaniami do stosowania preparatu Synagis®

Sezon	Liczba dzieci
Sezon 2018/2019	18 922
Sezon 2019/2020	18 860
Sezon 2020/2021	18 798

A.4. Dane źródłowe

A.4.1. Dane populacyjne

W celu oszacowania liczby dzieci poniżej 2 roku życia skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [35] dotyczących liczby ludności Polski z podziałem na roczniki w latach 1995–2016 (Tabela 44).

Tabela 44.
Liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok

Rok	0	1
1995	427 921	473 838
1996	423 597	427 192
1997	408 967	423 036
1998	392 304	408 548
1999	381 183	392 110
2000	376 936	380 918
2001	362 721	376 590
2002	352 554	362 528
2003	349 081	352 415

Rok	0	1
2004	354 174	349 018
2005	362 651	354 223
2006	372 595	362 442
2007	386 191	372 649
2008	413 259	386 581
2009	416 830	414 269
2010	412 685	433 284
2011	388 220	414 157
2012	378 882	396 482
2013	360 195	388 703
2014	366 672	369 254
2015	362 130	374 549
2016	375 349	370 902

W analizie skorzystano również z danych GUS dotyczących liczby żywych urodzeń ze względu na dzień i miesiąc urodzenia w 2016 roku [36].

Tabela 45.
Liczba żywych urodzeń ze względu na dzień i miesiąc urodzenia w 2016 roku

Dzień\Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
1	928	1092	1237	1144	808	1110	1144	1168	1193	872	711	1199
2	886	1175	1166	794	929	1125	863	1295	1164	797	1135	1127
3	866	1079	1252	751	786	1104	774	1203	792	1197	1204	784
4	1347	1067	1166	1126	1172	720	1132	1240	750	1247	1239	729
5	1405	1082	806	1204	1150	732	1242	1185	1109	1226	825	1043
6	928	713	742	1151	1159	1020	1213	862	1286	1181	780	1213
7	1246	778	1096	1199	757	1126	1211	819	1238	1195	1219	1138
8	1169	1049	1222	1110	689	1097	1211	1154	1250	766	1252	1142
9	756	1130	1119	783	1041	1199	883	1301	1258	787	1209	1140
10	756	1150	1143	766	1218	1107	798	1239	845	1123	1306	804
11	1120	1173	1140	1150	1143	751	1173	1233	869	1184	803	737
12	1165	1094	821	1220	1173	731	1325	1199	1174	1098	790	1156
13	1082	732	701	1111	1075	1033	1200	841	1447	1091	741	1167
14	1137	788	1063	1181	782	1141	1303	725	1350	1138	1089	1168
15	1081	1033	1127	1151	735	1200	1191	852	1351	795	1172	1210
16	724	1119	1134	774	1064	1189	855	1168	1312	682	1160	1179
17	687	1142	1146	694	1103	1175	801	1251	916	1040	1153	806

Dzień\Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
18	1021	1100	1104	1154	1073	840	1117	1288	896	1115	1090	879
19	1105	1168	816	1181	1114	783	1250	1213	1247	1140	737	1204
20	1104	754	752	1191	1084	1102	1247	832	1417	1168	701	1258
21	1045	695	1161	1135	770	1243	1236	840	1374	1119	1147	1180
22	1094	1115	1282	1180	736	1202	1270	1135	1331	790	1166	1060
23	810	1188	1189	727	1076	1267	804	1250	1328	712	1129	881
24	731	1176	1237	720	1197	1169	861	1224	925	1178	1164	699
25	1002	1143	1033	1143	1194	810	1209	1185	919	1299	1053	646
26	1147	1113	721	1227	772	800	1317	1181	1276	1150	781	633
27	1062	770	661	1131	992	1170	1258	819	1322	1194	720	737
28	1093	708	656	1159	673	1249	1302	776	1320	1219	1074	920
29	1097	921	1108	1110	677	1235	1176	1041	1305	754	1146	1036
30	720		1209	763	1075	1197	871	1176	1259	788	1083	968
31	687		1270		1136		756	1199		1080		762