

ANALIZA EKONOMICZNA

PALIWIZUMAB (SYNAGIS) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z HEMODYNAMICZNIE ISTOTNĄ 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 marca 2018 r.

Autorzy aktualizacji do wersji 3.0:

██████████

aktualizacja arkusza kalkulacyjnego, analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Kierownik projektu oryginalnego: ██████████

Autorzy projektu oryginalnego:

██████████

metodyka analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego i tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: ██████████

Korekta językowa: ██████████

Kontrola merytoryczna: ██████████

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

██████████

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE.....	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	17
1.4. Komparator.....	19
1.5. Projekt programu lekowego	19
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
2. METODYKA	21
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	23
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	24
■ ■	24
2.10. Dyskontowanie.....	25
2.11. Próg opłacalności	25
2.12. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	28
3.1. Charakterystyka populacji	28
3.2. Dawkowanie paliwizumabu	29
3.3. Efektywność interwencji	30
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	33
3.5. Długoterminowe powikłania RSV	34
3.6. Śmiertelność	34
3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV	35
3.6.2. Śmiertelność związana z CHD	36
3.6.3. Śmiertelność naturalna	37

3.7.	Koszty.....	37
3.7.1.	Koszty paliwizumabu.....	38
3.7.2.	Koszty podania.....	38
3.7.3.	Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji.....	38
3.7.4.	Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa.....	40
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	46
4.1.	Założenia.....	46
4.2.	Opcje modelu.....	47
■	50
■	50
■	50
■	50
■	51
■	53
■	53
■	56
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	60
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	60
■	61
■	61
■	63
7.	WALIDACJA.....	65
7.1.	Walidacja wewnętrzna.....	65
7.2.	Walidacja konwergencji.....	65
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	69
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	70
9.	OGRANICZENIA.....	72
10.	DYSKUSJA.....	74
11.	BIBLIOGRAFIA.....	77
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	81
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	83
ANEKS A.	86
A.1.	Wyszukiwania.....	86

A.1.1. Analizy ekonomiczne	86
A.1.2. Użyteczności	88
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	91
A.3. Parametry modelu	94

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Bronchopulmonary Dysplasia</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHD	Wrodzona wada serca (<i>Congenital Heart Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
CPI	Wskaźnik dóbr usług konsumpcyjnych (<i>Consumer Price Index</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HUI	Indeks użyteczności stanów zdrowia (<i>Health Utility Index</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICS	Kortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
ICU	Oddział intensywnej terapii (<i>Intensive Care Unit</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KROK	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
m.c.	Masa ciała
m.ż.	Miesiąc życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

OIOM	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
■	■
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
VBA	Język programowania (<i>Visual Basic for Applications</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

■ Metodyka

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

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca:

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

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

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

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na uwzględnione w analizie kategorie kosztowe jest tożsama z poszerzoną perspektywą płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent). Uwzględniono koszty paliwizumabu i jego podania oraz hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV (astma). Analiza zawiera również kalkulacje dotyczące zaproponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka (RSS), w którym założono ograniczenie maksymalnej ceny hurtowej paliwizumabu. Efekty działania rozważanych opcji terapeutycznych wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 134 514 zł. Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badania Greenough 2004 odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych dotyczących analizowanego zagadnienia.

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

■ Wyniki analizy

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

■ **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

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

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*congenital heart disease*, CHD) z:

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

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

Interwencja

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

Komparator

Brak profilaktyki RSV.

Punkty końcowe

- koszty interwencji medycznych (zł),
- koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji (zł),

- efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

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

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

Grupy ryzyka

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

- z wrodzonymi wadami serca,
- urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi [8, 9].

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

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

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

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

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

Epidemiologia

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

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych są niejednoznaczne. Według danych pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych, w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych [18]. Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52% [19]. Według nowszych badań prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia hospitalizowanych w sezonie 1993/1994 [20].

Na podstawie danych NFZ raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) w 2016 r. liczba hospitalizacji z powodu:

- zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1) wyniosła 2718,
- ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego wirusem RS (ICD-10: J21.0) wyniosła 1394 (Tabela 2).

Tabela 2.
Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2016 wg statystyk JGP [21]

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
D18 (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	46 694	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	2718
P04 (choroby dolnych dróg oddechowych)	79 172	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	1394

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

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

Obraz kliniczny

U dzieci zakażenie wirusem RS może przebiegać w postaci:

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

Zakażenia górnych dróg oddechowych najczęściej mają charakter od łagodnych do umiarkowanych przeziębień, których objawem są kaszel, nieżyt, umiarkowana gorączka, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tyg. [24]. U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc.

Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech, duszność, tachykardia, a nawet

sinica [3, 4, 25]. U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. miesiąca życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy [14, 25]. W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności w przypadku wcześniactwa, niemowląt i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz z CHD przebieg zakażeń zwykle jest ciężki i wymaga hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV [9].

Rozpoznanie

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

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

Powikłania i rokowanie

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

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

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

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

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

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

Profilaktyka zakażeń RSV

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

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

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. Paliwizumab jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV w grupach wysokiego ryzyka. Pierwotnie był produkowany w formie liofilizowanej. Skuteczność tej 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, która jest gotowa do podania co ułatwia jego stosowanie i eliminuje ryzyko błędu podczas przygotowania roztworu [30]. W randomizowanym badaniu II fazy wykazano biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej paliwizumabu [31].

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

1.3. Interwencja oceniana

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV [1].

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16 [1].

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

Paliwizumab jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

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

- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca [1].

Przeciwwskazania

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

Dawkowanie i droga podania

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

Działania niepożądane

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Status rejestracyjny

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

Status refundacyjny w Polsce

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

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis® (AbbVie Ltd) [34].

1.4. Komparator

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

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

1.5. Projekt programu lekowego

Kryteria kwalifikacji

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

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

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

Określenie czasu leczenia w programie

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

Kryteria wyłączenia z programu:

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

Schemat dawkowania leków w programie

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

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

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

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

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

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

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

2.2. Struktura modelu

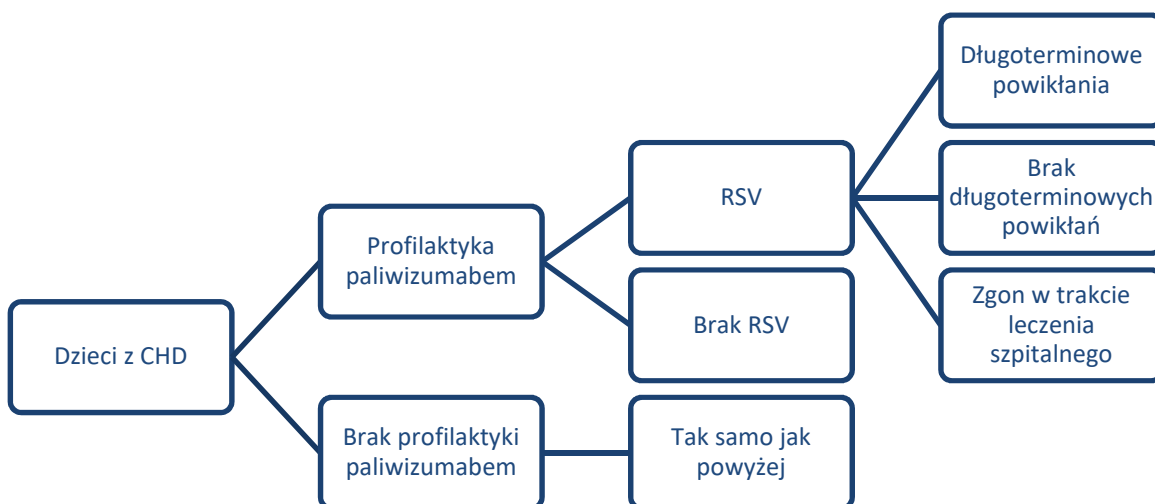
W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. W modelu porównano koszty i efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku zastosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem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

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

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

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

Rysunek 1.
Struktura modelu



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

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca 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%.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

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

2.4. Porównywane interwencje

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

2.5. Perspektywa analizy

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

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

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

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

2.7. Efekty zdrowotne

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

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

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Wartości użyteczności dla dzieci wymagających hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia

wirusem RS oraz dla dzieci, u których nie było potrzeby hospitalizacji zaczerpnięto z badania Greenough 2004 [36]. Opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz.A.1.2), natomiast szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.8. Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

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

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujący wariant dotyczący stóp dyskontowych:

- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz 1),

2.11. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [38]

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

2.12. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- liczby dawek paliwizumabu,
- początkowej masy ciała pacjentów,
- długości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej,
- częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych,
- uwzględnienia długoterminowych powikłań zakażenia RSV,
- użyteczności stanów zdrowia,

- okresu przez jaki wystąpienie ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji wpływa na obniżenie użyteczności,
- odsetka hospitalizacji związanych z RSV,
- różnic między PLV a placebo w odsetku hospitalizacji wymagających przyjęcia na OIOM.

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

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

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

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

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

W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru ██████ (masa ciała ██████ w wieku 5 miesięcy) oraz dane z badania Knirsch 2009 [39]. Prospektywne kohortowe badanie Knirsch 2009 przeprowadzono w latach 2004 - 2006 w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Zurichu. Włączonych zostało 107 dzieci poniżej 1. roku życia z CHD, skierowanych na operację kardiochirurgiczną. Celem badania było określenie przed oraz pooperacyjnego przyrostu masy ciała wśród pacjentów z CHD poddanych operacji w pierwszym roku życia, czynników wpływających na przyrost masy ciała oraz określenie zależności między przyrostem masy ciała a rozwojem neurologicznym dziecka w 1 roku życia. Średni wiek ciążowy pacjentów wynosił 38,5 tygodnia, zaś średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD 2,985 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,50 kg (w 2 miesiącu życia), natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg.

Uwzględniona masa ciała jest znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003 [7], jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów wynikające z różnic w masie ciała

nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym, w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003 [7].

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

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość (SD)	Źródło
Odsetek kobiet	46,2%	Feltes 2003 [7]
Początkowa masa ciała	3,49 kg (0,04)	dane ██████████
Miesięczny przyrost masy ciała	0,4 kg (0,04)	Knirsch 2009 [39]

W analizie wrażliwości uwzględniono początkową masę ciała pacjentów z badania Feltes 2003 (6,05 kg) oraz dodatkowo rozważono masę ciała o 20% niższą oraz wyższą od wartości przyjętej w analizie podstawowej, odpowiednio 2,79 kg i 4,18 kg (Scenariusz 3a-3c).

3.2. Dawkowanie paliwizumabu

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

W praktyce klinicznej średnia ilość podawanych dawek paliwizumabu będzie z dużym prawdopodobieństwem niższa niż zakładana w niniejszej analizie (odpowiednie oszacowania przeprowadzone zostały w ramach analizy BIA [41]). Niemniej jednak w celu zachowania spójności pomiędzy uzyskiwanymi efektami terapeutycznymi a zużytymi w tym celu zasobami, liczba dawek paliwizumabu, podobnie jak skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, ustalona została w oparciu o wyniki badania Feltes 2003. Założenie to przyjęto konserwatywnie.

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

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

3.3. Efektywność interwencji

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

Tabela 5.
Częstość hospitalizacji

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

W przeprowadzonej analizie klinicznej odnaleziono również eksperymentalne badanie jednoramienne – Turti 2012 [42], w którym pierwszorzędowym punktem końcowym były hospitalizacje związane z infekcją RSV. Nie zareportowano żadnych takich zdarzeń u pacjentów leczonych PLV. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Wyniki dot. skuteczności PLV przedstawione w Turti 2012 [42]

Badanie	Sezon	Punkty końcowe n/N (%)	
		Hospitalizacje z powodu RSV	Zgony związane z RSV
Turti 2012	2009/2010	0/41 (0)	0/41 (0)

W analizie klinicznej poszukiwano również badań dotyczących skuteczności PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej. Skuteczność PLV w rzeczywistej praktyce wśród pacjentów z HSCHD klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Skuteczność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej [2]

Badanie	Populacja	n/N (%)				RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki	Okres zbierania danych		
Hospitalizacje z powodu RSV							
Chiu 2018	HSCHD	18/705 (3)	07.2013-12.2015	34/705 (5)	01.2010- 12.2015	0,53 [0,30; 0,93] 0,52 [0,29; 0,92]	45 [24; 328]
CIVIC	HSCHD	78/2366 (3)	2004-2008	20/247 (8)	2004-2008	0,41 [0,25; 0,65] 0,39 [0,23; 0,64]	21 [13; 76]
Harris 2011	HSCHD	5/292 (2)	2003-2007	12/412 (3)	1998-2003	0,59 [0,21; 1,65] 0,58 [0,20; 1,67]	nd
Soraiz 2017	HSCHD	3/53 (6)	2014-2016	10/50 (20)	2007-2009	0,28 [0,08; 0,97] 0,24 [0,06; 0,93]	7 [4; 62]
SINERGY	HSCHD	7/229 (3)	12.2007-12.2012	27/191 (14)	12.2007- 12.2012	0,22 [0,10; 0,49] 0,19 [0,08; 0,45]	10 [7,18]
Metaanaliza	HSCHD	111/3645 (3)		103/1605 (6)		0,41 [0,30; 0,55] 0,38 [0,27; 0,55]	21 [13; 74]

Test heterogeniczności: I²= 1%; p=0,40

W analizie podstawowej wykorzystano dane z badania Feltes 2003 (badanie randomizowane). Wartości z badania Turti 2012 oraz z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej rozważono w ramach analiz wrażliwości (Tabela 8).

Tabela 8.
Częstość hospitalizacji z powodu RSV – wartości w analizie

Wariant	Wartość parametru OR	Źródło
Analiza podstawowa	0,52	Feltes 2003
Analiza wrażliwości I (scenariusz 9)	0,00	Turti 2012
Analiza wrażliwości II (scenariusz 9b)	0,38	Badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej

W przypadku części pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV konieczne jest przyjęcie na oddział intensywnej terapii. W analizie klinicznej nie analizowano bezpośrednio tego parametru. Raportowano natomiast odsetki hospitalizacji związanych z RSV, wymagających przyjęcia na OIOM wśród wszystkich pacjentów. Wyniki analizy klinicznej w tym zakresie przedstawiono poniżej (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.

Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z RSV, wymagających przyjęcia na OIOM – Feltes 2003

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM	13/639 (2,0)	24/648 (3,7)	0,55 [0,28; 1,07]	nd	0,094

OB – 150 dni.

Tabela 10.

Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej [2]

Badanie	Populacja	n/N (%)				RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki	Okres zbierania danych		
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM							
Chiu 2018	HSCHD	7/705 (1)	07.2013- 12.2015	15/705 (2)	01.2010- 12.2015	0,47 [0,19; 1,14] 0,46 [0,19; 1,14]	nd
Harris 2011	HSCHD	1/292 (<1)	2003-2007	7/412 (2)	1998-2003	0,20 [0,02; 1,63] 0,20 [0,02; 1,62]	nd
Metaanaliza	HSCHD	8/997 (1)		22/1117 (2)		0,41 [0,18; 0,93] 0,40 [0,18; 0,93]	81 [46; 357]

Test heterogeniczności: I²= 0%; p=0,46

Z badania RTC wynika, że nie ma różnic istotnych statystycznie między częstością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii między PLV a brakiem profilaktyki, natomiast na podstawie badań w rzeczywistej praktyce klinicznej ta różnica jest istotna statystycznie. Oba wyniki wykorzystano w niniejszej analizie – brak różnic w analizie podstawowej, różnicę w analizie wrażliwości (scenariusz 10).

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród wszystkich pacjentów hospitalizowanych posłużono się danymi z badania Feltes 2003. Wyznaczono średnią wartość dla obu ramion, którą przypisano do ramienia „brak profilaktyki”, a następnie obliczono ten odsetek dla ramienia PLV w zależności od wariantu analizy. W analizie podstawowej, przyjęto taki sam udział hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród wszystkich hospitalizacji związanych z RSV, natomiast w analizie wrażliwości odsetek pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii obliczany jest na podstawie wartości obliczonej dla ramienia „brak profilaktyki” oraz współczynnika RR=0,41.

Odnaleziono zostało również badanie Altman 2000 [10], które stanowiło źródło danych na temat odsetka hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji. Ze względu na fakt, iż nie jest to badanie randomizowane, dane z badania zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Badanie epidemiologiczne Altman 2000 zostało przeprowadzone na pacjentach z wrodzoną wadą serca, z infekcją wirusem RS w trakcie dwóch sezonów zakażeń RSV (lata 1994-1996). Wszyscy pacjenci przebywali w Dziecięcym Szpitalu w Teksasie. Spośród 1091 dzieci hospitalizowanych w związku z RSV, 63 miało CHD. Średni wiek pacjentów z CHD w chwili objęcia badaniem wynosił 16 miesięcy.

Odsetek pacjentów z CHD wymagających intensywnej terapii wynosił 25%, zaś średni czas przebywania na oddziale 9,7 dnia. W związku z powyższym w analizie wrażliwości uwzględniono odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji równy 25% (Scenariusz 5).

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie Medline (przez PubMed [46]). Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdział A.1.2).

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

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

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od tego czy byli hospitalizowani z powodu RSV. Jakość życia została oszacowana za pomocą HUI 2 i HUI 3 (*Health Utilities Index*), wieloczynnikowych funkcji użyteczności umożliwiających pomiar stanu zdrowia w wielu wymiarach. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004

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

NS – różnica nie istotna statystycznie

Kwestionariusze HUI są powszechnie używane jako narzędzie pomiaru stanów zdrowia. Na podstawie odpowiednio HUI 2 oraz HUI 3 można wyznaczyć 24 000 oraz 972 000 stanów zdrowia. Kwestionariusz HUI 2 został zaprojektowany tak, aby umożliwić stosowanie go wśród dzieci, zaś HUI 3 przeznaczono do oceny stanów zdrowia wśród pacjentów dorosłych. [36] W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności uzyskane z zastosowaniem kwestionariusza HUI 2. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w użytecznościach w przypadku kwestionariusza HUI 3, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wartość użyteczności jest taka sama bez względu na fakt wystąpienia infekcji RSV wymagającej hospitalizacji i wynosi 0,93 (Scenariusz 8).

Badanie Greenough 2004 [36] obejmowało dzieci w wieku 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia. Takie założenie przyjmowane było w innych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w których przyjęto, że wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się przez 16 lat [47–50]. W związku z tym, w analizie podstawowej założono, że wpływ hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 16. roku życia. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 5. roku życia (Scenariusz 7). Dodatkowo założono, że po upływie okresu obniżonej użyteczności pacjenci wracają do pełnego zdrowia, a użyteczność ich stanu zdrowia wynosi 1.

3.5. Długoterminowe powikłania RSV

Dane z badania Greenough 2001 [51] przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji związanej z RSV. W przeglądzie systematycznym Szabo 2013 [52] zestawiono wyniki badań raportujących częstość występowania długoterminowych powikłań RSV (astma), wskazujące na zwiększony odsetek pacjentów, u których występuje astma po hospitalizacji związanej z RSV. Z kolei autorzy przeglądu systematycznego Régnier 2013 [53] przeprowadzili metaanalizę badań, w ramach której wyznaczyli iloraz szans wystąpienia astmy u pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu RSV względem pacjentów bez przebytej hospitalizacji z powodu RSV. Wynikiem metaanalizy był iloraz szans równy 3,84 (95% CI: (3,23; 4,58)), wskazujący na większą częstość występowania astmy u pacjentów, u których we wczesnym okresie życia wystąpiło zakażenie RSV.

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

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym zgodnie z wynikami badania Greenough 2001 [51], u wszystkich pacjentów poddawanych hospitalizacji związanej z RSV występuje zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji (Scenariusz 6). Założono, że ponoszone w tym przypadku koszty, odpowiadają kosztom leczenia astmy (szczegóły w rozdziale 3.7.4).

3.6. Śmiertelność

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

- badania Feltes 2003 [7] oceniającego skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo,
- badania Turti 2012 [42] oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo PLV u dzieci z grupy wysokiego ryzyka infekcji RSV,
- badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, które raportują śmiertelność związaną z ciężkimi powikłaniami RSV wśród pacjentów HSCHD – Harris 2011 [44],
- publikacji Chu 2016 [55], Chang 2010 [54] oraz przeglądu systematycznego Checchia 2017 [56], w których analizie poddano częstość występowania zgonów związanych z hospitalizacją z powodu RSV,
- tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2016 [57].

3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

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

W celu oszacowania ryzyka zgonu związanego z występowaniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji wśród pacjentów z CHD przeszukano niesystematycznie zasoby sieci Internet. Odnaleziono publikacje: Checchia 2017 [56], Chu 2016 [55] oraz Chang 2010 [54]. Publikacja Checchia 2017 [56] jest to przegląd systematyczny artykułów opublikowanych między 1 stycznia 1995r. a 31 grudnia 2015 r. W przeglądzie poszukiwano artykułów raportujących dane odnośnie częstości wizyt w szpitalu spowodowanych zakażeniem RSV wśród dzieci z CHD i śmiertelności związanej z pobytem w szpitalu. W analizie wykorzystano tylko publikacje dotyczące dzieci z hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Publikacja Chu 2016 [55] jest to duże badanie obserwacyjne, którego celem była ocena trendów hospitalizacji z związanych z RSV wśród dzieci z hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. W publikacji Chang 2010 oceniano wpływ profilaktyki RS paliwizumabem na hospitalizacje związane RSV u dzieci z HS-CHD. Do analizy włączono również dane z badania Feltes 2003 [7], badania Turti 2012 [42] oraz badania Harris 2011 [44].

W analizie wykorzystano łącznie 10 publikacji raportujących śmiertelność związaną z ciężkimi powikłaniami RSV. W poniższej tabeli zestawiono odnalezione publikacje oraz ich wyniki.

Tabela 12.
Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – badania z przeglądu Checchia 2017

Publikacja	Liczebność populacji	Liczba zgonów	Śmiertelność
Resch 2016 [58]	11	0	0,00%

Publikacja	Liczebność populacji	Liczba zgonów	Śmiertelność
Kristensen 2009 [59]	118	0	0,00%
Meberg 2006 [23]	131	1	0,76%
Fjaerli 2004 [60]	12	1	8,33%
Duppenthaler 2004 [61]	10	1	10,00%
Chu 2016 [55]	2 518	123	4,88%
Feltes 2003 [7]	97	6	6,19%
Turti 2012 [42]	41	0	0,00%
Harris 2011 [44]	17	1	5,88%
Chang 2010 [54]	266	5	1,88%
Średnia ważona	3 221	138	4,28%

3.6.2. Śmiertelność związana z CHD

Dzieci z CHD narażone są na zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej. Wyniki badania Wren 2001 [62] wskazują, że śmiertelność wśród osób z CHD wynosi 18,2% w pierwszym roku życia, a kolejne 3,8% pacjentów umiera przed osiągnięciem 16. roku życia, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwa zgonu wynoszące 0,32% w tym okresie.

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV przyjęty w niniejszej analizie wynosi ok. 2 miesiące. Prawdopodobnym jest, że większość zgonów występujących w 1. roku życia ma miejsce w jego pierwszych kilku tygodniach, jednak dane z badania Wren 2001 [62] (ani żadne inne zidentyfikowane dane) nie pozwalają na wyznaczenie odpowiedniej proporcji. W związku z tym, w analizie wykorzystano dane z badania Feltes 2003 [7] dotyczące śmiertelności niezwiązanej z RSV (zgony związane z ciężkimi powikłaniami RSV zostały uwzględnione niezależnie, szczegóły powyżej). Dane te wskazują na śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki (5 miesięcy) wynoszącą 3,3% (wartość średnia dla obu ramion badania Feltes 2003 [7]). Uwzględnienie śmiertelności niezwiązanej z RSV w okresie prowadzenia profilaktyki RSV ma na celu bardziej realistyczne odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej, pozostaje jednak bez wpływu na inkrementalne wyniki analizy (śmiertelność naliczana jest w odniesieniu do wszystkich pacjentów w obu ramionach analizy, a koszty profilaktyki RSV czy też odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV naliczane są niezależnie od niej).

W przypadku pacjentów od 1. do 16. roku życia założono, że śmiertelność roczna wynosi 0,32%, zgodnie z wynikami badania Wren 2001 [62]. Dla osób powyżej 16. roku życia przyjęto, że śmiertelność w populacji docelowej analizy nie różni się od śmiertelności populacji ogólnej Polski (szczegóły w rozdziale 3.6.3).

3.6.3. Śmiertelność naturalna

Ze względu na brak odnalezionych danych dotyczących śmiertelności w populacji pacjentów z CHD w wieku powyżej 16 lat, w celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów od chwili osiągnięcia 16. roku życia w analizie wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2016 [57]. Wykorzystane w analizie dane, tj. średnia śmiertelności dla osób w poszczególnym wieku (wyznaczona z uwzględnieniem rozkładu płci w populacji docelowej – dane zaczerpnięte z badania Feltes 2003 [7]) zestawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż)

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
16	0,03%	33	0,10%	50	0,47%	67	1,96%	84	8,22%
17	0,03%	34	0,10%	51	0,52%	68	2,10%	85	9,05%
18	0,04%	35	0,11%	52	0,57%	69	2,24%	86	9,94%
19	0,05%	36	0,12%	53	0,63%	70	2,39%	87	10,90%
20	0,05%	37	0,13%	54	0,69%	71	2,56%	88	11,93%
21	0,06%	38	0,14%	55	0,76%	72	2,74%	89	13,04%
22	0,06%	39	0,15%	56	0,83%	73	2,95%	90	14,22%
23	0,06%	40	0,17%	57	0,91%	74	3,19%	91	15,50%
24	0,06%	41	0,19%	58	0,99%	75	3,47%	92	16,87%
25	0,06%	42	0,21%	59	1,08%	76	3,78%	93	18,32%
26	0,06%	43	0,23%	60	1,18%	77	4,14%	94	19,86%
27	0,07%	44	0,26%	61	1,27%	78	4,55%	95	21,50%
28	0,07%	45	0,29%	62	1,38%	79	5,02%	96	23,22%
29	0,07%	46	0,32%	63	1,49%	80	5,54%	97	25,03%
30	0,08%	47	0,35%	64	1,60%	81	6,12%	98	26,92%
31	0,08%	48	0,39%	65	1,72%	82	6,76%	99	28,90%
32	0,09%	49	0,43%	66	1,84%	83	7,46%	100	30,96%

3.7. Koszty

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

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.

3.7.1. Koszty paliwizumabu

W analizie uwzględniono finansowanie paliwizumabu w ramach programu lekowego. Urzędową cenę zbytu dla opakowań preparatu Synagis® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę hurtową marży hurtowej w wysokości 5%.

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

3.7.2. Koszty podania

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

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ [63]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
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

3.7.3. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji

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

Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [64].

Pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ liczba dni finansowana wspomnianą grupą wynosi 17. Wyniki badania Feltes 2003 [7] wskazują, że średnia długość hospitalizacji na oddziale ogólnym wynosi 12,4 dni. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku hospitalizacji na oddziale ogólnym płatnik publiczny nie będzie dopłacał ponad ryczałt finansowany uwzględnioną grupą JGP (Tabela 16).

Tabela 16.
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	1,00 zł	3 375,00 zł

Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

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

Całkowity koszt hospitalizacji pacjenta wymagającego pobytu na oddziale intensywnej terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
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	3 375,00 zł	-	3 120,00 zł
5.53.01.0004016	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
Łączny koszt						15 284,26 zł

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

3.7.4. Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa

W celu wyznaczenia kosztów leczenia astmy oskrzelowej po zakażeniu wirusem RS w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, dokonano wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Przeszukiwanie ograniczono do danych zebranych w populacji polskiej. Odnaleziono 1 publikację spełniającą wskazane kryteria - Nowak 2008 [65], na podstawie której dokonano dalszej analizy.

W publikacji Nowak 2008 [65] wyznaczono średnie koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci w Polsce. Retrospektywnej analizy kosztów bezpośrednich dokonano na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Alergologii Dziecięcej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w 2004 r. Definicje zaostrzenia oparto na wytycznych GINA 2002. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną 40 pacjentów (w tym 26 chłopców) hospitalizowanych w 2004 roku, których średni wiek wynosił 10 lat. Koszty bezpośrednie zawarte w publikacji Nowak 2008 zawiera poniższa tabela (Tabela 18).

Tabela 18.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [65]

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

Koszty bezpośrednie leczenia zaostrzeń astmy zaktualizowano do cen z 2017 roku przy pomocy wskaźnika wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2005-2017 w sektorze „Zdrowie” [66]. Wskaźnik ten wynosi 1,31.

Tabela 19.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – wartości zaktualizowane do cen z 2017 roku

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Koszty farmakoterapii	189,74 zł	136,01 zł	243,48 zł

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Koszty sprzętu medycznego	45,11 zł	40,08 zł	50,14 zł
Koszty badań laboratoryjnych w ASK	340,45 zł	305,44 zł	375,46 zł
Koszty badań diagnostycznych w ASK	108,68 zł	89,99 zł	127,37 zł
Koszty badań diagnostycznych poza ASK	167,16 zł	118,27 zł	216,05 zł
Koszty pozostałe	2 477,22 zł	2 198,94 zł	2 755,51 zł
Łączne koszty bezpośrednie	3 331,02 zł	2 981,08 zł	3 680,97 zł

Wykorzystane do dalszych analiz koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy u dzieci przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [65]

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Całkowite koszty bezpośrednie	3 331,02 zł	2 981,08 zł	3 680,97 zł

Wyznaczone w publikacji Nowak 2008 koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano zatem badań obserwacyjnych zawierających średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono zostało retrospektywne obserwacyjne badanie Price 2012 przeprowadzone w Wielkiej Brytanii [67]. Do badania włączono pacjentów w wieku 4-80 lat, którzy jako pierwszy lek z grupy leków kontrolujących otrzymali beklometazon, a ich pierwszy lek ratunkowy stanowił salbutamol. Celem badania było porównanie efektywności stosowania tego samego typu inhalatorów ze stosowaniem inhalatorów różnego rodzaju podczas leczenia astmy lekami kontrolującymi i ratunkowymi. Badaniem objęto 8880 pacjentów, z których 3428 używało tego samego rodzaju inhalatora do aplikacji obydwu leków oraz 5452 dokonywało inhalacji dwoma różnymi urządzeniami. Wyniki zebrano przed przepisaniem oraz rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego (*Inhaled corticosteroids*, ICS). W publikacji Price 2012 [67] uzyskano następujące dane o liczbie pacjentów w zależności od liczby zaostrzeń astmy (Tabela 21):

Tabela 21.
Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [67]

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

Liczba zaostrzeń	1 rok po przepisaniu pierwszego ICS		
	1 inhalator	2 inhalatory	Łącznie
powyżej 3	29	46	75

ICS – kortykosteroidy wziewne

Na podstawie publikacji Price 2012 [67] wyznaczono średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy na poziomie średniej dla pacjentów będących rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego. Koszty leczenia przypadające na 1 zaostrzenie przyjęto na podstawie publikacji Nowak 2008 [65]. W publikacji Nowak 2008 uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych podczas leczenia zaostrzenia astmy. W związku z tym, koniecznym było uwzględnienie dodatkowo kosztów leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy. Przyjęto, że w leczeniu astmy stosowane będą leki kontrolujące, nie uwzględniono leków stosowanych doraźnie. Ze względu na populację docelową niniejszej analizy, którą stanowią dzieci poniżej 1. roku życia, do analizy wybrano te leki refundowane, które zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi mogą być stosowane u dzieci poniżej 16. roku życia. Wybrane preparaty zawierają dwie substancje czynne: budezonid lub flutykazon.

Ceny detaliczne i koszty odpowiednich leków wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. [33]. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie

Nazwa leku	Jednostka a dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Budezonid						
Pulmicort	0,125 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445615	64,13 zł	48,70 zł	15,43 zł
Pulmicort	0,25 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445714	57,34 zł	42,13 zł	15,21 zł
Pulmicort	0,5 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445813	81,42 zł	61,67 zł	19,75 zł
Nebbud	0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	65,66 zł	62,46 zł	3,20 zł
Nebbud	0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	52,49 zł	49,29 zł	3,20 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784	65,77 zł	62,45 zł	3,32 zł
Benodil	0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698	66,37 zł	62,42 zł	3,95 zł
Benodil	0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283650	45,90 zł	42,70 zł	3,20 zł
Benodil	0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283629	52,92 zł	49,26 zł	3,66 zł
Budixon Neb	0,5 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002539	65,88 zł	62,45 zł	3,43 zł
Budixon Neb	0,25 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002522	45,36 zł	42,16 zł	3,20 zł
Budixon Neb	0,125 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002515	51,84 zł	48,64 zł	3,20 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
BDS N	0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306151	66,31 zł	62,42 zł	3,89 zł
BDS N	0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306144	45,90 zł	42,70 zł	3,20 zł
BDS N	0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306137	51,84 zł	48,64 zł	3,20 zł
Flutykazon						
FLIXOTIDE	0,5 mg / 2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956517	29,94 zł	17,95 zł	11,99 zł
FLIXOTIDE	2 mg / 2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956616	72,71 zł	62,10 zł	10,61 zł
FLIXOTIDE	50 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	27,00 zł	3,98 zł	23,02 zł
FLIXOTIDE	125 mcg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	29,16 zł	6,37 zł	22,79 zł
FLIXOTIDE	125 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	58,32 zł	17,82 zł	40,50 zł
FLIXOTIDE	250 mcg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	56,64 zł	17,92 zł	38,72 zł
FLIXOTIDE	250 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	112,78 zł	40,14 zł	72,64 zł

Wyznaczony został średni roczny koszt stosowania refundowanych preparatów, ważony liczbą stosowanych dawek dobowych zrefundowanych w okresie od grudnia 2016 r. do listopada 2017 r [68]. Wyniki oszacowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Kod EAN	Liczba dawek w opakowaniu	Sprzedż opakowań w okresie 12.2016-11.2017	Średni roczny koszt NFZ*	Średni roczny koszt pacjenta*
Pulmicort	0,125 mg / ml	5,90999E+12	20	85475,4		
Pulmicort	0,25 mg / ml	5,90999E+12	20	359581,35		
Pulmicort	0,5 mg / ml	5,90999E+12	20	99116,25		
Nebbud	0,5 mg/ml	5,90999E+12	20	284300,75		
Nebbud	0,25 mg/2 ml	5,90999E+12	20	142920		
Pulmicort	0,5 mg/ml	5,90999E+12	20	6833,75		
Benodil	0,5 mg/ml	5,90999E+12	20	19002,5		
Benodil	0,25 mg/ml	5,90999E+12	20	30482,25		
Benodil	0,125 mg/ml	5,90999E+12	20	5116,75		
Budixon Neb	0,5 mg/ml	5,90641E+12	20	9154,25		
Budixon Neb	0,25 mg/ml	5,90641E+12	20	26147		
Budixon Neb	0,125 mg/ml	5,90641E+12	20	3746	650,14 zł	143,86 zł
BDS N	0,5 mg/ml	5,90999E+12	20	175		
BDS N	0,25 mg/ml	5,90999E+12	20	426,75		
BDS N	0,125 mg/ml	5,90999E+12	20	52		
FLIXOTIDE	0,5 mg / 2 ml	5,90999E+12	10	10253,5		
FLIXOTIDE	2 mg / 2 ml	5,90999E+12	10	14131		
FLIXOTIDE	50 mcg	5,90999E+12	120	92167		
FLIXOTIDE	125 mcg	5,90999E+12	60	31375		
FLIXOTIDE	125 mcg	5,90999E+12	120	44701		
FLIXOTIDE	250 mcg	5,90999E+12	60	12599		
FLIXOTIDE	250 mcg	5,90999E+12	120	7447		

*przyjęto, iż 1 rok=365,25 dni, leki stosuje się codziennie

W niniejszej analizie przyjęto, iż koszt leczenia astmy stanowi koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Całkowite roczne koszty leczenia astmy uwzględniające średnią roczną liczbę zaostrzeń zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z poszerzonej perspektywy (NFZ + pacjent) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS

Kategoria kosztowa	Koszty NFZ	Koszty NFZ + pacjent
Roczny koszt leczenia zaostrzeń	706,72 zł	706,72 zł
Przewlekłe leczenie astmy - koszty leków	650,14 zł	794,00 zł
Koszty całkowite	1 356,86 zł	1 500,72 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego.
- 100-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności, długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.
- Założono, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (odpowiada to definicji populacji docelowej, określonej jako pacjenci poniżej 1. roku życia).
- Nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń.
- Uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przy czym założono, że występują one maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.
- Częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki oraz iloraz szans dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki – odpowiednio 9,7% i 0,52 – wyznaczono na podstawie wyników badania Feltes 2003. [7]
- Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji – 38% – konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Przyjęto, że długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni (dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7]).
- Nie uwzględniono występowania długoterminowych powikłań RSV (astma) u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV (dotyczy analizy podstawowej).
- Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88 i 0,95) w okresie 16 lat od chwili wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów po upływie 16 lat od rozpoczęcia symulacji wynosi 1 bez względu na wcześniejsze wystąpienie/niewystąpienie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.
- Uwzględniono śmiertelność:
 - niezwiązaną z zakażeniem RSV w czasie trwania sezonu zakażeń RSV, podczas którego stosowana jest profilaktyka RSV (1 cykl w modelu) – dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7],
 - w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie publikacji Feltes 2003 [7], Chu 2016 [55], przeglądu Checchia 2017 [56], badania Turti 2012 [42], Harris 2011 [44] oraz Chang 2010 [54],

- dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001),
- odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).
- Założono, że w przypadku wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji następuje on podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii ulega w takim przypadku skróceniu o połowę.
- Uwzględniono koszty:
 - stosowania profilaktyki RSV – koszty paliwizumabu i podania leku,
 - hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV,
 - długoterminowych powikłań RSV (astma) – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:
[REDAKTED]
- dawkowania leku – 15 mg. kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003,
- masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,49 kg i 0,4 kg na podstawie danych KROK i Knirsch 2009,
- średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV – 4,92 podania na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym i na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku).
- Przyjęto, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [69], że próg opłacalności wynosi 134 514 zł.

4.2. Opcje modelu

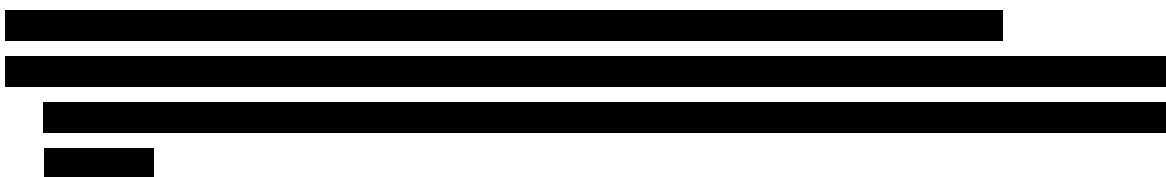
Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 25).

Tabela 25.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

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

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

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



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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń	Ustawienia w arkuszu kalkulacyjnym
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami	$Discount Rate - Costs - 0\%$ $Discount Rate - Outcomes - 0\%$
2	Liczba dawek paliwizumabu (4,92)	■	Prognozowana w ramach analizy BIA średnia liczba podań paliwizumabu	$Average number of doses - SA data$
3a	Waga początkowa pacjentów (3,49 kg)	6,05 kg	Dane z badania Feltes 2003	$Initial weight - SA data 1$
3b		Wartość domyślna - 20%	Alternatywne dane dotyczące wagi początkowej pacjentów	$Initial weight - SA data 2$
3c		Wartość domyślna + 20%		$Initial weight - SA data 3$
4	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (15,19 dni)	9,70 dni	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	$Duration of ICU hospitalization - SA data$
5	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych (38,1%)	25,0%	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	$ICU admission frequency - SA data$
6	Długotrwałe powikłania RSV nieuwzględnione w analizie	Długotrwałe powikłania RSV uwzględnione w analizie	Uwzględnienie potencjalnego wpływu na wyniki kosztów długoterminowych powikłań RSV	$Long-term RSV related complications - Included$
7	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (16 lat)	5 lat	Alternatywne dane dot. okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności (Greenough 2004)	$Duration of RSV history influence on QoL - SA data$
8	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,93, RSV – 0,93	Jakość życia w publikacji Greenough 2004 została oszacowana za pomocą HUI2 i HUI3, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3	$Utility - no RSV history - SA data$ $Utility - RSV history - SA data$
9a	Odsetek hospitalizacji związanych z RSV (OR dla PLV – 0,52)	0,00	Alternatywne dane dotyczące hospitalizacji z powodu RSV (Turiti 2012, badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej)	$RSV hospitalization rate - Palivizumab OR - SA data 1$
9b		0,38		$RSV hospitalization rate - Palivizumab OR - SA data 2$

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń	Ustawienia w arkuszu kalkulacyjnym
10	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM (brak różnic między PLV a placebo)	Różnica istotna statystycznie – RR 0,41	Alternatywne dane z badań w rzeczywistej praktyce klinicznej	<i>RR PLV vs PLACEBO (ICU admissions RR) – SA data</i>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

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

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

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

Zidentyfikowano 8 publikacji prezentujących modele spełniające powyższe kryteria: Schmidt 2017 [70], Bentley 2013 [71], Nuijten 2007 [49], Nuijten 2009 [48], Nuijten 2009 [47], Resch 2008 [50] oraz Resch 2012 [72] oraz Wang 2008 [73].

Populacje docelowe w wybranych do walidacji konwergencji publikacjach stanowiły przedwcześnie urodzone dzieci zakażone wirusem RS z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca. We wszystkich publikacjach poza Nuijten 2009 [48] analizę przeprowadzono także na pacjentach z innymi czynnikami ryzyka, jak dysplazja oskrzelowo-płucna czy przewlekła choroba płuc. Analizy zostały przeprowadzone w oparciu o drzewo decyzyjne. Analiza Schmidt 2017 łączy strukturę drzewa decyzyjnego w pierwszym roku i strukturę Markowa w późniejszych latach. Struktura wszystkich zidentyfikowanych modeli jest niemal identyczna do struktury modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. W każdym z modeli porównano paliwizumab z brakiem profilaktyki RSV i uwzględniono dożywnotni horyzont czasowy. Źródłem danych o użytecznościach we wszystkich analizach było badanie Greenough 2004 [36].

W publikacji Bentley 2013 [71] populację docelową analizy stanowiły dzieci z grupy wysokiego ryzyka związanego z hospitalizacją z powodu RSV: dzieci urodzone poniżej 35. tygodnia wieku ciążowego i jednocześnie mające co najwyżej 6 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu RSV, dzieci z poniżej 2. roku życia z CHD oraz dzieci poniżej 2. roku życia z przewlekłą chorobą płuc (*chronic lung disease*, CLD). Założenia przyjęte w modelu Bentley 2013 [71] są zbliżone do założeń niniejszej analizy. Różnice występują w zakresie śmiertelności. Zarówno w przypadku śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV, jak i w przypadku śmiertelności w wieku 1-16 lat w modelu Bentley 2013 [71] przyjęto niższe wartości parametrów. Modele również różnią się długością okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności, gdzie założono 5-letni okres wpływu zakażenia wirusem RS na użyteczności. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 38). Po ustawieniu wartości parametrów zgodnie z wartościami przyjętym w analizie Bentley 2013 [71] uzyskano zbliżone wyniki.

Tabela 38.
Wyniki modelu Bentley 2013 [77] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Okres wpływu infekcji na użyteczności	QALY	
			Bentley 2013 [77]	Wyniki analizy
Paliwizumab			25,97	■
Brak profilaktyki	3,72%	5 lat	25,91	■
Różnica w QALY			0,06	■

W publikacji Nuijten 2007 [49] populację docelową analizy stanowiły trzy grupy pacjentów, zakażonych wirusem RS: dzieci z CHD, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (*Bronchopulmonary dysplasia*, BPD) oraz urodzone poniżej 35. tygodnia ciąży. Przyjęto odmienne założenia w zakresie śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. Autorzy przyjęli, że śmiertelność podczas hospitalizacji związana z zakażeniem RSV wynosi 2,3% oraz 4,0% odpowiednio dla paliwizumabu i braku profilaktyki, zaś odsetek hospitalizowanych pacjentów odpowiednio 5,3% oraz 9,7%. W rezultacie średnia śmiertelność szpitalna wynosi około 42%. Po wprowadzeniu odpowiedniej wartości śmiertelności mającej miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV, wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY są zbliżone do wyników analizy Nuijten 2007 [49] (Tabela 39).

Tabela 39.
Wyniki modelu Nuijten 2007 [49] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	QALY*	
		Nuijten 2007 [49]	Wyniki analizy
Paliwizumab		25,29	■
Brak profilaktyki	ok. 42%	24,79	■
Różnica w QALY		0,50	■

* Wyniki zdyskontowane

W analizie Nuijten 2009 [48] populację docelową stanowiły dzieci z wrodzoną wadą serca, zakażone wirusem RS. Założenia przyjęte a analizie Nuijten 2009 [48] różnią się pod względem wysokości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych oraz śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. Założenia dotyczące śmiertelności są analogiczne do założeń przyjętych w analizie Nuijten 2007 [49]. Uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki inkrementalne w zakresie QALY oraz LYG, po wprowadzeniu wartości parametrów odpowiadających wartościom przyjętym przez Nuijten 2009 [48], są na podobnym poziomie (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki modelu Nuijten 2009 [48] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY		Różnica w LYG	
			Nuijten 2009 [48]	Wyniki analizy	Nuijten 2009 [48]	Wyniki analizy
Paliwizumab vs Brak profilaktyki	ok. 42%	5%	0,38	■	0,36	■

W publikacji Nuijten 2009 [47] populację docelową analizy stanowiły dzieci z grupy wysokiego ryzyka, zakażone wirusem RS: dzieci urodzone przedwcześnie (<35wGA), dzieci z CHD oraz BPD. Założenia przyjęte w analizie Nuijten 2009 [47] różnią się pod względem wysokości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych oraz śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. Założenia dotyczące śmiertelności są analogiczne do założeń przyjętych w analizie Nuijten 2007 [49]. Po wprowadzeniu wartości parametrów odpowiadających wartościom przyjętym przez Nuijten 2009 [47] uzyskano zbliżone wyniki inkrementalne w zakresie QALY (Tabela 41).

Tabela 41.
Wyniki modelu Nuijten 2009 [47]– walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
			Nuijten 2009 [47]	Wyniki analizy
Paliwizumab vs Brak profilaktyki	ok. 42%	1,5%	0,84	■

W publikacji Resch 2008 [50] oraz Resch 2012 [72] populację docelową analizy stanowiły dzieci urodzone poniżej 35. tygodnia wieku ciążowego, dzieci z BPD oraz z CHD. Model w postaci drzewa decyzyjnego zaczerpnięto z publikacji Nuijten 2007 [49]. Założenia przyjęte w tych analizach różnią się pod względem wysokości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych oraz śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. Założenia dotyczące śmiertelności są analogiczne do założeń przyjętych w analizie Nuijten 2007 [49]. Po wprowadzeniu wartości parametrów odpowiadających wartościom przyjętym przez Resch 2012 [72] uzyskano zbliżone wyniki inkrementalne w zakresie QALY (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Wyniki modelu Resch 2008 [50] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY		Różnica w LYG	
			Resch 2008 [50]	Wyniki analizy	Resch 2008 [50]	Wyniki analizy
Paliwizumab vs Brak profilaktyki	ok. 42%	5%	0,38	■	0,36	■

Tabela 43.
Wyniki modelu Resch 2012 [72] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY	
			Resch 2012 [72]	Wyniki analizy
Paliwizumab vs Brak profilaktyki	ok. 42%	5%	0,38	■

W publikacji Wang 2008 [73] populację docelową stanowili pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, zakażeni wirusem RS: dzieci z CHD oraz dzieci z lub bez CLD. Założenia przyjęte w modelu Wang 2008 [73] są zbliżone do założeń niniejszej analizy, różnice występują w zakresie śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV – w analizie Wang 2008 przyjęto niższą wartość parametru. Uzyskana w modelu Wang 2008 [73] różnica w zakresie QALY jest niższa niż w niniejszej analizie. Powodem może być przyjęcie krótszego okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności.

Tabela 44.
Wyniki modelu Wang 2008 [78] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Różnica w QALY	
		Wang 2008	Wyniki analizy
Paliwizumab	3,72%	0,043	■
Bral profilaktyki			

W publikacji Schmidt 2017 [70] populację docelową stanowiły dzieci z CHD łagodnym lub ciężkim (wymagającym hospitalizacji) zakażeniem wirusem RS. Założenia przyjęte w modelu Schmidt 2017 [70] są zbliżone do założeń niniejszej analizy, różnice występują w przypadku stopy dyskontowej - zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych przyjęto 3%. W pierwszym roku życia śmiertelność dzieci przyjęto w wysokości 7,7%.

Tabela 45.
Wyniki modelu Schmidt 2017 [70] – walidacja konwergencji

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY		Różnica w LY	
			Schmidt 2017	Wyniki analizy	Schmidt 2017	Wyniki analizy
Paliwizumab	7,7%	3 %	0,11	■	0,07	■

Interwencja	Śmiertelność związana z hospitalizacją RSV	Stopa dyskontowa	Różnica w QALY		Różnica w LY	
			Schmidt 2017	Wyniki analizy	Schmidt 2017	Wyniki analizy
Bral profilaktyki						

7.3. Walidacja zewnętrzna

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

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo.
- Założono, że skuteczność paliwizumabu w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku jest taka sama jak w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat.
- W celu zachowania spójności osiąganych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów, dane odnośnie średniej liczby dawek paliwizumabu zaczerpnięto z badania Feltes 2003 [7]. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek paliwizumabu będzie prawdopodobnie niższa.
- Założono stały miesięczny przyrost masy ciała pomiędzy poszczególnymi podaniami paliwizumabu, oszacowany na podstawie danych rejestru [REDACTED] i publikacji Knirsch 2009. Biorąc pod uwagę brak dostępnych tablic centylowych dla analizowanej populacji, przyjęte wartości oparto na najlepszych dostępnych danych i jak najbardziej wiarygodnych dla populacji polskiej.
- Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (hospitalizowanych/niehospitalizowanych w związku z RSV). Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z CHD przyjęto, że dostępne dane odzwierciedlają wartości użyteczności dla dzieci analizowanych w niniejszej analizie.
- Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 16 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 [36] oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat. Prawdopodobnym jest, że spadek użyteczności utrzymuje się również w kolejnych latach życia pacjentów i jest związany z wpływem infekcji wymagającej hospitalizacji u dzieci z grup ryzyka jakimi są wady serca. Stąd przyjęte w analizie założenie o wpływie ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności utrzymujący się przez 16 lat.
- W analizie podstawowej założono brak występowania w kolejnych latach długoterminowych powikłań RSV u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV. W przypadku dzieci z CHD, które przebyły zakażenie wirusem RS, w praktyce klinicznej nie można wykluczyć późnych, długotrwałych efektów w postaci pojawienia się chorób współistniejących. Przyjęte założenie stanowi więc podejście konserwatywne, a całkowite koszty wynikłe z zakażenia wirusem RS będą prawdopodobnie większe, co przede wszystkim bardziej obciąża populację pacjentów u której nie stosowano profilaktyki RS. W analizie wrażliwości uwzględniono roczne koszty długotrwałych powikłań RSV tj. astmy przewlekłej.
- Na koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV składają się koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Koszty leczenia szpitalnego zaczerpnięto z publikacji Nowak 2008 [65], w której zostały oszacowane na podstawie dokumentacji medycznej dzieci, średnio w wieku 10 lat, a zatem starszych niż populacja

docelowa niniejszej analizy. Ponadto wyznaczone w publikacji Nowak 2008 koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Średnią liczbę zaostrzeń oszacowano na podstawie obserwacyjnego badania Price 2012 [67], w którym z kolei badaną populację stanowili pacjenci w wieku 4-80 lat. Analizowani pacjenci przyjmowali leki kontrolujące lub ratunkowe, będące lekami do stosowania doraźnego, podczas gdy w analizie założono, iż astma ma charakter przewlekły. Uwzględnienie długoterminowych powikłań RSV nieznacznie wpływa na wyniki inkrementalne analizy - różnica w kosztach inkrementalnych wynosi około 100 zł.

10. DYSKUSJA

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

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

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

W badaniu Feltes 2003 oceniano skuteczność paliwizumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy, zgodnie z zapisami programu lekowego, obejmuje pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia. Jednocześnie w ramach programu została wyróżniona dodatkowo podgrupa chorych, która nie znajduje swojego uzasadnienia w kryteriach włączenia do badania. Badanie Feltes 2003 obejmuje dzieci z istotną hemodynamicznie wadą, która na potrzeby analizy została zidentyfikowana jako grupa dzieci wymagających przede wszystkim leczenia operacyjnego z powodu CHD. Charakterystyka pacjentów została określona na podstawie polskiego rejestru [REDAKTOWANO] dotyczącego dzieci z wrodzonymi CHD i poddawanych zabiegom operacyjnym.

Dane z rejestru [REDAKTOWANO] wskazują, że średni wiek i masa ciała pacjentów w chwili przeprowadzania operacji serca u pacjentów z CHD wynoszą odpowiednio 5,2 miesiąca i 5,05 kg, a zgodnie z ChPL bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji zalecane jest podanie dawki paliwizumabu. Zakładając pomyślny przebieg operacji, podawanie kolejnych dawek nie jest wskazane, gdyż pacjent z wyeliminowaną wadą serca nie należy już do grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w Polsce ostatnia dawka paliwizumabu podawana będzie bezpośrednio po operacji. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia oraz średnią liczbę dawek

paliwizumabu uwzględnioną w analizie (4,92), założono, że pierwsza dawka leku podawana jest pacjentom w wieku 2 miesięcy. W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru ██████ (masa ciała 5,05 kg w wieku 5,2 miesiąca) oraz dane z badania Knirsch 2009 [39], wskazujące, że średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD wynosi ok. 3 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,5 kg, natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg (nie uwzględniono spadku masy urodzeniowej w początkowym okresie życia, której uwzględnienie skutkowałoby niższą masą ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV i w konsekwencji niższymi dawkami paliwizumabu). Jest to masa ciała znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003, jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów, wynikające z różnic w masie ciała, nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003.

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

W przypadku obu parametrów związanych ze śmiertelnością (śmiertelność u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV oraz śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki RSV niezwiązana z występowaniem zakażeń RSV) założono, że ich wartość jest taka sama bez względu na stosowaną opcję terapeutyczną. Kumulacja obu parametrów wskazuje, że uwzględniona w analizie łączna śmiertelność dla grup pacjentów stosujących paliwizumab i pacjentów nie poddawanych profilaktyce RSV wynosi odpowiednio 3,5% i 3,8% w okresie sezonu zakażeń RSV, podczas gdy śmiertelność w badaniu Feltes 2003 wyniosła odpowiednio 3,3% i 4,2%. Założenia dotyczące śmiertelności związanej z hospitalizacją RSV są konserwatywne, bowiem w ich wyniku w analizie przyjmowana jest mniejsza różnica w śmiertelności pacjentów stosujących i niestosujących profilaktykę RSV. W przypadku większości zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego przyjmowane założenia w większym stopniu faworyzują paliwizumab (zwiększając różnicę w śmiertelności u pacjentów stosujących i niestosujących profilaktykę RSV) – śmiertelność odpowiednio 2,3% i 4,0%. Tym samym uwzględnione w analizie korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności w związku z zastosowaniem profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu mogą być niedoszacowane. Przyjęte w tym zakresie założenia mają charakter konserwatywny, i są wynikiem

faktu, że badanie Feltes 2003 nie zostało zaprojektowane pod kątem wykazania różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami pacjentów stosujących profilaktykę RSV i placebo, a istotna statystycznie różnica w tym zakresie nie została we wspomnianym badaniu wykazana, także z powodu krótkiego okresu obserwacji.



Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z badania Greenough 2004. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, które były hospitalizowane w związku z RSV w pierwszych 2 latach życia. Jest to zatem populacja inna niż uwzględniona w niniejszej analizie, niemniej jednak wspomniane badanie stanowi jedyne zidentyfikowane źródło danych o użytecznościach dla rozróżnionych w analizie stanów zdrowia. W chwili przeprowadzania badania wiek dzieci, u których oceniano użyteczność wynosił 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia, co zostało uwzględnione w innych modelach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej – zakładany wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymujący się przez 16 lat. [9, 47–50]. W związku z tym w analizie przyjęto, że okres wpływu ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na jakość życia pacjentów wynosi 16 lat.

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

Wyniki analizy wskazują na opłacalność paliwizumabu – oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł ok. ██████████ podczas gdy próg opłacalności w warunkach polskich wynosi ok. 135 tys. zł.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka produktu leczniczego - Paliwizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
3. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
4. Swapnil Subhash Bawage PMT. (2013) Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology* 2013:595768.
5. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
6. Feltes TF, Sondheimer HM. (2007) Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 7(9):1471–1480.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, Cardiac Synagis Study Group. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 143(4):532–540.
8. Sommer C, Resch B, Simões EAF. (2011) Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 5:144–154.
9. Resch B. (2012) Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World J Clin Pediatr* 1(3):8–12.
10. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, Feltes TF. (2000) Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 21(5):433–438.
11. Navas L, Wang E, Carvalho V de, Robinson J. (1992) Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J. Pediatr.* 121(3):348–354.
12. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. (1992) Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care Med.* 20(10):1406–1413.
13. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. (1982) Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 307(7):397–400.
14. Geskey JM, Cyran SE. (2012) Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *Int J Pediatr* 2012:646780.
15. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. (2005) Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young* 15(3):256–265.
16. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Starnes VA, Chang AC. (1999) Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit. Care Med.* 27(9):1974–1981.
17. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. Dostęp: http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives (8.10.2014).
18. Świątły E. (2001) Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza* 4(6):89–91.
19. Torbicka E, Wilczyński J. (1992) Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol* (67):235–242.
20. Wilczyński J, Łukasik E, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Uzarowicz A. (1995) Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegląd Epidemiologiczny* 49(3):295–300.
21. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>.
22. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. (2000) Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.* 137(6):865–870.
23. Meberg A, Bruu A-L. (2006) Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatr.* 95(4):404–406.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Dostęp: <http://www.cdc.gov/rsv/index.html>.
25. Szczawińska-Popłonyk A. (2005) Immunopatologia zakażenia wirusem RS. *Borgis - Nowa Pediatria* (1):6–11.

26. Popow-Kraupp T, Aberle JH. (2011) Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Open Microbiol J* 5:128–134.
27. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, Krakowczyk H, Mielczarek M. (2011) Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski* 68(1):63–67.
28. Michael E. Speer ABG. (2009) The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics*.
29. Hryniewicz W. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. Dostęp: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf> (14.10.2014).
30. Mejías A, Ramilo O. (2008) Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics* 2(3):433–439.
31. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 3(2):203–214.
32. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129 (2.6.2016).
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-lutego-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2018/> (27.3.2018).
34. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 Marca 2014 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://nia.org.pl/news/2665/1/obwieszczenie-prezesa-urzedu-rejestracji-produktow.html> (14.10.2014).
35. Projekt programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.


36. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti P, Hagan J, Lenney W, Melville S, Shaw N, Boorman J, Coles S, Turner J, Pang F. (2004) Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 89(7):673–678.
37. Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (27.3.2018).
38. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (22.3.2018).
39. 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.
42. Turti TV, Baibarina EN, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Lobzin YV, Namazova-Baranova LS, Prodeus AP, Gudkov KM, Schulz GA, Notario GF. (2012) A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Research Notes* 5(1):484.
43. Chiu S-N, Wang J-N, Fu Y-C, Chung H-T, Chang L-Y, Wu M-H, Hua Y-C, Lin M-T, Lu C-W, Chen C-A, Wu J-M, Wang J-K. (2018) Efficacy of a Novel Palivizumab Prophylaxis Protocol for Respiratory Syncytial Virus Infection in Congenital Heart Disease: A Multicenter Study. *J. Pediatr.* 195:108–114.e1.
44. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. (2011) Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 27(4):523.e11–15.
45. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G, Sunkak S, Uzum K. (2014) Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr. Pulmonol.*
46. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (4.9.2014).
47. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ* 12(4):291–300.

48. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ* 12(4):301–308.
49. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. (2007) Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 25(1):55–71.
50. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. (2008) Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 30(4):749–760.
51. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, Chetcuti PA, Shaw NJ, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J. (2001) Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch. Dis. Child.* 85(6):463–468.
52. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. (2013) Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 13 Suppl 2:S9–15.
53. Régnier SA, Huels J. (2013) Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32(8):820–826.
54. Chang R-KR, Chen AY. (2010) Impact of Palivizumab on RSV Hospitalizations for Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology* 31(1):90–95.
55. Chu PY, Hornik CP, Li JS, Campbell MJ, Hill KD. (2016) Respiratory syncytial virus hospitalisation trends in children with haemodynamically significant heart disease, 1997-2012. *Cardiol Young* 1–10.
56. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. (2017) Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infectious Diseases and Therapy* 6(1):37–56.
57. Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia - Trwanie życia 2016. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (22.3.2018).
58. Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. (2016) Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 35(7):1165–1169.
59. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, Svendsen AL, Nielsen BW. (2009) Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch. Dis. Child.* 94(10):785–789.
60. Fjaerli H-O, Farstad T, Bratlid D. (2004) Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993–2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatrics* 4(1.):
61. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter J-P, Aebi C. (2004) Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Archives of Disease in Childhood* 89(10):961–965.
62. Wren C, O'Sullivan J. (2001) Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 85(4):438–443.
63. 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 programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252018dgl,6743.html>.
64. 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
65. Nowak A, Kosmęda A, Boznański A. (2008) Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci. *Pediatrics Polska* 83(1):39–44.
66. Główny Urząd Statystyczny - Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-lutym-2018-roku,2,76.html> (26.3.2018).
67. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, Haughney J, Román-Rodríguez M, Burden A, Chisholm A, Hillyer EV, Ziegenweid J von, Ali M, Molen T van der. (2012) Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res* 4(4):184–191.
68. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (26.11.2015).
69. AOTM. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (1.4.2016).
70. Schmidt R, Majer I, García Román N, Rivas Basterra A, Grubb E, Medrano López C. (2017) Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Economics Review* 7(1.):

71. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. (2013) A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev* 3(1):18.
72. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD. (2012) Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31(1):e1–8.
73. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. (2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 12(36):iii, ix–x, 1–86.
74. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (26.3.2018).
75. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. (2011) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(6):498–505.
76. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. (2013) The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *J Med Econ* 16(1):115–124.
77. Prescott WA, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. (2010) Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 28(4):279–293.
78. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. (2013) Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD006602.
79. Simpson S, Burls A, University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. *A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection.* 2001.
80. Strutton DR, Stang PE. (2003) Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J. Pediatr.* 143(5 Suppl):S157–162.
81. Shireman TI, Braman KS. (2002) Impact and Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis for Kansas Medicaid's High-Risk Children. *American Medical Association* (156):1251–1255.
82. Schrand LM, Elliot JM, Ross MB, Bell EF, Mutnick AH. (2001) A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *PharmacoEconomics* 35:1186–1193.
83. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, Alfaro N, Lázaro P. (2014) Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis* 14.:
84. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB. (2012) Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *J Med Econ* 15(5):987–996.
85. Wang D, Bayliss S, Meads C. (2011) Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 15(5):iii–iv, 1–124.
86. Yount LE, Mahle WT. (2004) Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 114(6):1606–1611.
87. Chirolu S, Macagno F, Lucioni C. (2005) Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of Respiratory Syncytial Virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *ResearchGate* 31(3):188–194.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel













Tabela 1.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka	13
Tabela 2.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2016 wg statystyk JGP [21].....	14
Tabela 3.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [9]	16
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów	29
Tabela 5.	Częstość hospitalizacji	30
Tabela 6.	Wyniki dot. skuteczności PLV przedstawione w Turti 2012 [42].....	30
Tabela 7.	Skuteczność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej [2].....	31
Tabela 8.	Częstość hospitalizacji z powodu RSV – wartości w analizie	31
Tabela 9.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z RSV, wymagających przyjęcia na OIOM – Feltes 2003	32
Tabela 10.	Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej [2].....	32
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004.....	33
Tabela 12.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV – badania z przeglądu Checchia 2017	35
Tabela 13.	Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż)	37
		38
Tabela 15.	Koszt podania paliwizumabu	38
Tabela 16.	Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	39
Tabela 17.	Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	39
Tabela 18.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [65].....	40
Tabela 19.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – wartości zaktualizowane do cen z 2017 roku	40
Tabela 20.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [65]	41
Tabela 21.	Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [67]	41
Tabela 22.	Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie	42
Tabela 23.	Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu	44
Tabela 24.	Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS.....	45
Tabela 25.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	48
		50
		50
		51
		52
		52
		53
		55
		57
		59
Tabela 35.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	60
		62
		64
Tabela 38.	Wyniki modelu Bentley 2013 [77] – walidacja konwergencji.....	66
Tabela 39.	Wyniki modelu Nuijten 2007 [49] – walidacja konwergencji.....	66
Tabela 40.	Wyniki modelu Nuijten 2009 [48] – walidacja konwergencji.....	67
Tabela 41.	Wyniki modelu Nuijten 2009 [47]– walidacja konwergencji.....	67
Tabela 42.	Wyniki modelu Resch 2008 [50]– walidacja konwergencji.....	68
Tabela 43.	Wyniki modelu Resch 2012 [72] – walidacja konwergencji.....	68

Tabela 44.	Wyniki modelu Wang 2008 [78] – walidacja konwergencji	68
Tabela 45.	Wyniki modelu Schmidt 2017 [70] – walidacja konwergencji.....	68
Tabela 46.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	83
Tabela 47.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji .	86
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) [46]	86
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Cochrane Library	87
Tabela 50.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne	88
Tabela 51.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia	88
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed) [46].....	89
Tabela 53.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	90
Tabela 54.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych.....	91
Tabela 55.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	94

Spis wykresów

.....	53
.....	54
.....	55
.....	56
.....	57
.....	58
.....	58
.....	59

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	22
Rysunek 2.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	87
Rysunek 3.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia.....	89

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 46.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 28)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str. 50)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 60) Rozdz. 5.3 (str. 53)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 86)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.2.1 (str. 50), Rozdz. 0 (str. 51)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2.1 (str. 50), Rozdz. 0 (str. 51)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2.1 (str. 50), Rozdz. 0 (str. 51)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 4 - Tabela 24
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 46)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
	 Tabela 29 Tabela 30 Tabela 33
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
	- - -
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10 (str.25)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2 (str. 88)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 35
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 35
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 61)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 50)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5 (str. 50)
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 23)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1 (str. 86) Rozdz. A.2 (str. 91)
§ 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. 11 (str. 77)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 77)

ANEKS A.

A.1. Wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie Medline (przez PubMed [46]) oraz Cochrane Library [74]. Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowiły dzieci poniżej 1. roku życia, zakażone wirusem RS, w szczególności z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD), zaś ocenianą interwencję stanowiła profilaktyka paliwizumabem. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

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

Strategia przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) [46]

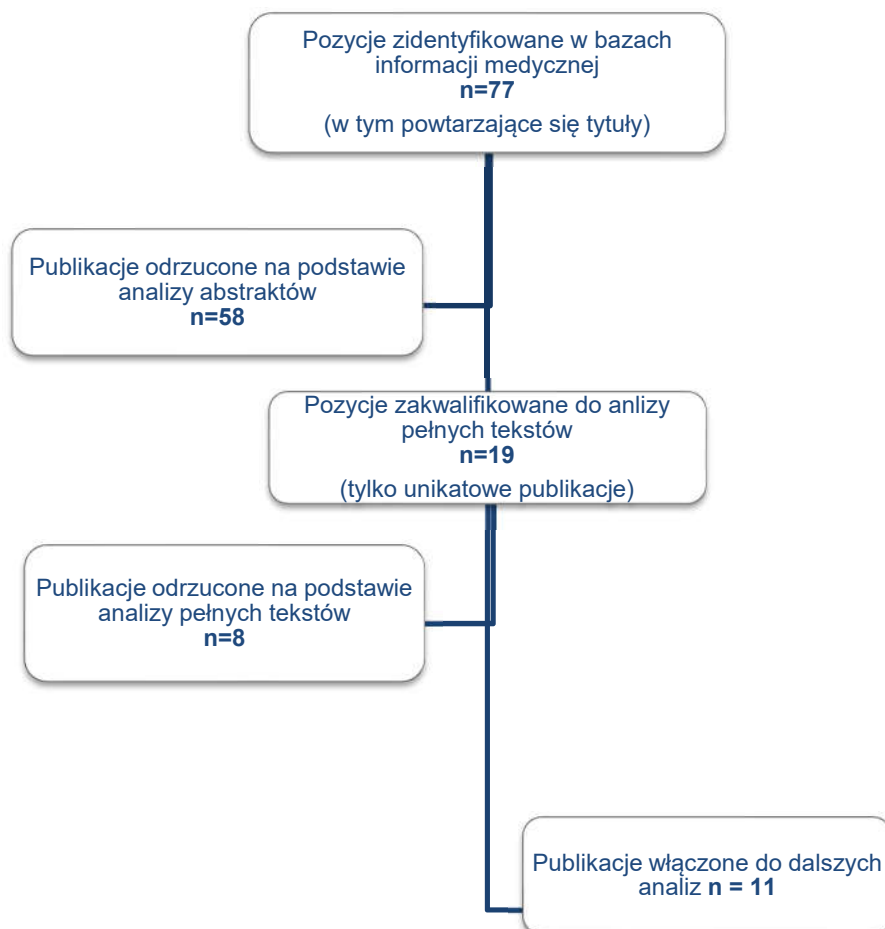
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	cost OR costs OR cost effectiveness OR cost utility OR cost minimization OR cost minimization OR cost consequence OR cost benefit OR economical OR model	2 545 478
#2	respiratory syncytial OR RSV OR respiratory syncytial virus	17 028
#3	Congenital Heart Disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	245 665
#4	#1 AND #2 AND #3	99
#5	palivizumab	938
#6	#4 and #5	66
Data przeszukania: 20 marzec 2018		

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	cost OR costs OR cost effectiveness OR cost utility OR cost minimization OR cost minimization OR cost consequence OR cost benefit OR economical OR model	137 085
#2	respiratory syncytial OR RSV OR respiratory syncytial virus	814
#3	Congenital Heart Disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	53 057
#4	#1 AND #2 AND #3	75
#5	palivizumab	132
#6	#4 and #5	24
#7	Filters: Economic Evaluation	11
Data przeszukania: 20 marzec 2018		

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

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 77 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie analizy abstraktów odrzucone zostało 58 publikacji. Z 19 przeczytanych pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 11 pozycji.

Łącznie 8 publikacji zostały odrzuconych po przeczytaniu pełnych tekstów. W tabeli poniżej (Tabela 50) przedstawiono odrzucone pozycje wraz z powodem ich odrzucenia.

Tabela 50.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Hampp 2011 [75]	Brak danych o efektach zdrowotnych
2	Hussman 2013 [76]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
3	Prescott 2010 [77]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
4	Andabaka 2013 [78]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
5	Simpsom 2001 [79]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
6	Strutton 2003 [80]	Brak danych o efektach zdrowotnych
7	Shireman 2002 [81]	Brak danych o efektach zdrowotnych
8	Schrand 2001 [82]	Brak danych o efektach zdrowotnych

Ostatecznie w analizie uwzględniono 11 artykułów. Spis włączonych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem zamieszczono w rozdziale A.2 (Tabela 54).

A.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów zakażonych wirusem RS w zależności od ich stanu klinicznego, w sposób systematyczny również przeszukano bazę Medline (przez PubMed [46]). W szczególności celem przeszukiwania bazy PubMed było odnalezienie publikacji, w których badaną populację stanowiły dzieci zakażone wirusem RS, w szczególności z wrodzoną wadą serca (CHD) oraz gdzie oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla interwencji i komparatora. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

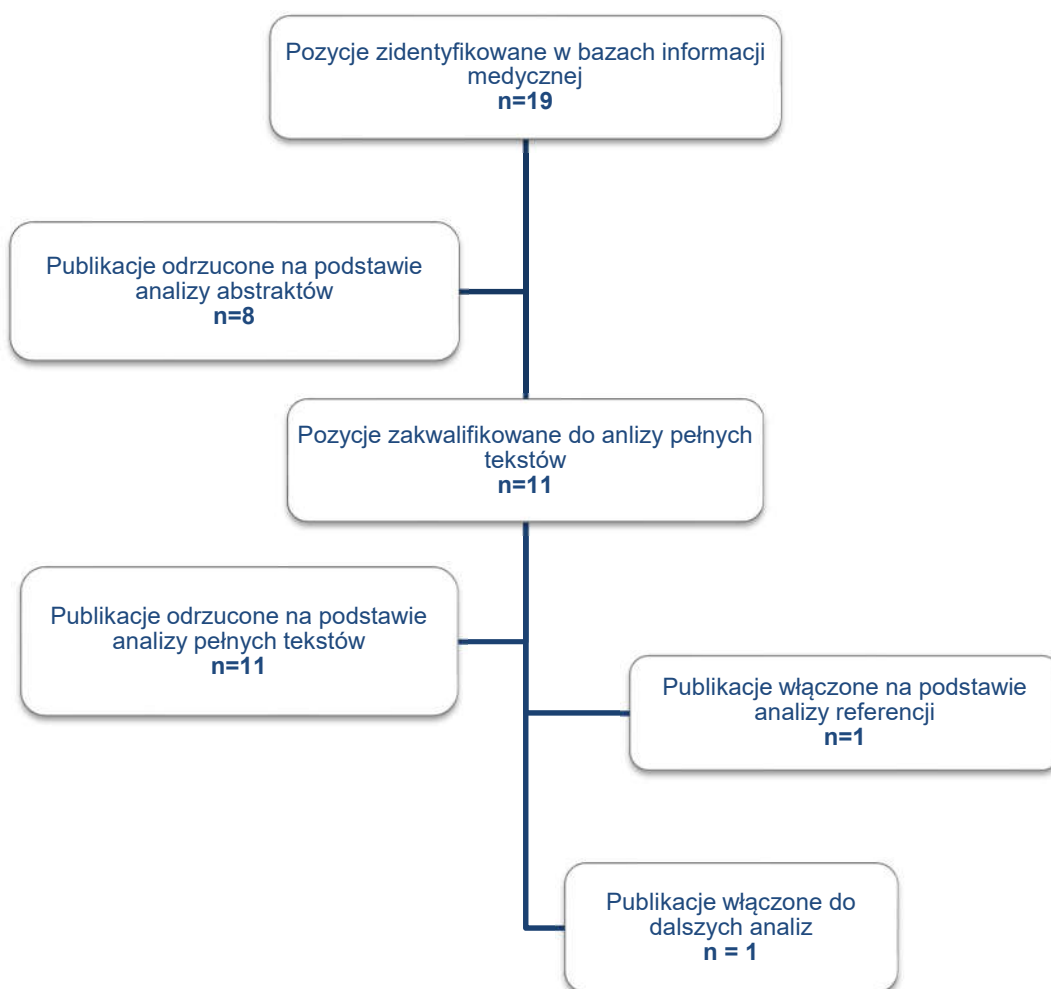
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dzieci z CHD zakażonych wirusem RS • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: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

Strategia wyszukiwania wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z wirusem RS oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono poniżej (Tabela 52, Rysunek 3).

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed) [46]

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	respiratory syncytial virus OR RSV OR respiratory syncytial	17 028
#2	utility OR utilities	170 219
#3	quality of life OR QoL OR HRQOL OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR tto OR time trade off OR standard gamble	334 092
#4	Congenital Heart Disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	245 665
#5	#2 OR #3	493 648
#6	#1 AND #4 AND #5	19
Data przeszukania: 19 marca 2018		

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



W wyniku przeszukiwania bazy medycznej Medline w kierunku odnalezienia wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia badanej populacji zidentyfikowano 20 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Po przeanalizowaniu abstraktów odrzuconych zostało 9 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 11 artykułów. Ostatecznie w wyniku analizy wszystkie artykuły zostały odrzucone. Na podstawie analizy referencji włączona została 1 publikacja: Greenough 2004 [36]. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z przyczyną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Powód odrzucenia
Schmidt 2017 [70]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Bentley 2013 [71]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Díez-Domingo 2014 [83]	Przegląd systematyczny, tylko publikacja oceniająca jakość życia pacjentów ze świszczącym oddechem RSV po zakażeniu wirusem RS
Mahadevia 2012 [84]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Wiener 2012 dla pacjentów z astmą
Nuijten 2009 [48]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Nuijten 2009 [47]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Resch 2008 [50]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Resch 2012 [72]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Wang 2008 [73]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Wang 2011 [85]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Yount 2004 [86]	Analiza ekonomiczna, użyteczności dla dorosłej populacji z zastoinową niewydolnością serca (CHF)

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 54.
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
Schmidt 2017 [70]	dzieci z CHD	drzewo decyzyjne (pierwszy rok) i model Markowa (kolejne lata)	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Perspektywa społeczna	dożywotni	koszty i efekty zdrowotne : 3%	Koszty : € 4574 vs.€ 2881 QALY: 2573 vs. 25.62 LY: 27,15 vs. 27,08 ICER (QALYs): € 15 748 ICER (LYs): € 24 936
Bentley 2013 [71]	Dzieci urodzone < 35wGA; dzieci < 2. roku życia z CLD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) Dzieci z CHD: koszty 636108£ vs 449120£, QALY=25,97 vs 25,91, ICER=33 216£/QALY; (2) dzieci z CLD: koszty 569491£ vs 440816£, QALY=26,13 vs 26,06, ICER=19 168£/QALY; (3) dzieci <29 wGA: koszty 367776£ vs 354226£, QALY=26,23 vs 26,19, ICER=3 845£/QALY; (4) dzieci 29-32 wGA: koszty 353668£ vs 2620,43£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=30 205£/QALY; (5) dzieci 33-35 wGA: koszty 318079£ vs 73621£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=99 056£/QALY.
Chirolu 2005 [87]	Dzieci z hemodynamicznie istotną CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 0%; efekty 0%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: LYG=51,3 vs LYG=50,8; ICER/LYG=7 186€
Nuijten 2007 [49]	dzieci urodzone <35wGA z BPD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki (1) Dzieci z BPD: QALY=26,71, LYS=0,11, ICER/LY=22 826£, ICER/QALY=16 720£; (2) Dzieci z CHD: QALY=25,29, LYS=0,58, ICER/LY=7 002£, ICER/QALY=6 664£.
Nuijten 2009 [48]	dzieci z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektywa płatnika publicznego</u>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
			profilaktyki paliwizumabem				<ul style="list-style-type: none"> wliczając koszty astmy: ICER=17700 €/LY, ICER=16673 €/QALY; bez kosztów astmy: ICER=19391 €/LY, ICER=18266 €/QALY. <p><u>Perspektywa społeczeństwa:</u> ICER=10116 €/LY, ICER=9529 €/QALY.</p>
Nuijten 2009 [47]	dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześnieiki, z dysplazją oskrzelowo-płucną, z wrodzoną wadą serca)	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 4%; efekty 1,5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> (1) Wcześnieiki z BPD: ICER=20236€/QALY; (2) wcześnieiki z CHD: ICER=7067€/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) wcześnieiki z BPD: ICER=11336€/QALY, (2) wcześnieiki z CHD: strategia dominująca.</p>
Resch 2008 [50]	dzieci urodzone przed 35. tygodniem ciąży z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektywa płatnika publicznego</u> <ul style="list-style-type: none"> bez kosztów powikłań: (1) dzieci <35wGA ICER=29558€/LY, ICER=20704€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=45369€/LY, ICER=31867€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=12091€/LY, ICER=11390€/QALY. z kosztami pow kłań: (1) dzieci <35wGA: ICER=20615€/LY, ICER=14439€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=30853€/LY, ICER=21672€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=10355€/LY, ICER=9754€/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) dzieci <35wGA ICER=6600€/LY, ICER=4623€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=22410€/LY, ICER=15741€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=974€/LY, ICER=917€/QALY.</p>
Resch 2012 [72]	Dzieci urodzone <33wGA; dzieci urodzone 33-35wGA;	drzewo decyzyjne (Nuijten 2007)	paliwizumab (profilaktyka) vs brak	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> <ul style="list-style-type: none"> z kosztami pow kłań (astma) </p>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
	wcześnieiki z dysplazją oskrzelowo-płucną; wcześnieiki z wrodzoną wadą serca		profilaktyki paliwizumabem				(1) Dzieci <=36wGA: ICER=34956€/LY, ICER=26 212€/QALY; (2) dzieci <33 wGA ICER=35056€/LY, ICER=26 392€/QALY; (3) dzieci 33-35wGA:ICER=35233€/LY, ICER=24 392€/QALY; (4) dzieci z BPD: ICER=35611€/LY, ICER=24 654€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8956€/LY, ICER=8484€/QALY. • <u>bez kosztów powikłań:</u> (1) dzieci <36wGA: ICER=31300€/LY; ICER=21669€/QALY; (2) dzieci <33wGA ICER=31778€/LY, 23833€/QALY; (3) dzieci 33-35 wGA: ICER=31578€/LY, 21862€/QALY; (4) dzieci: BPD: ICER=32522€/LY, 22515€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8253€/LY, ICER=7818€/QALY.
Yount 2004 [86]	hipotetyczna kohorta wcześniaków z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Całkowite koszty stosowania paliwizumabu dla 1 pacjenta 6160\$, koszty hospitalizacji: 4 591 643\$ vs 16 990 890\$, LY=203,33, ICER=100 338\$/LY, ICER=114 337\$/QALY.
Wang 2008	Dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześnieiki bez CLD, z CLD, z CHD)	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Dzieci z CHD:</u> <u>Perspektywa płatnika publicznego</u> Koszty: £4 155 vs £ 697 QALY: 26,4156 vs 26,3722 ICER:79,800£/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> Koszty: £4 442 vs £ 838 QALY: 26,4156 vs 26,3722 ICER:83,200£/QALY
Wang 2011	4 kategorie dzieci: (1) bez CLD\CHD (2) z CLD (3) z siniczą	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Dzieci z niesiniczą CHD:</u>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
	CHD (4) z niesiniczą CHD		profilaktyki paliwizumabem				<u>Perspektywa płatnika publicznego</u> Koszty: £4 132 vs £847 Inkrementalne koszty: 3 285 QALY: 26,4187 vs 26,3518 Inkrementalne QALY: 0,067 <u>Dzieci z siniczą CHD:</u> Koszty: £4 176 vs £567 Inkrementalne koszty: 3 609 QALY: 26,4128 vs 26,3902 Inkrementalne QALY: 0,0226

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

* Przedstawiono tylko wyniki zdyskontowane

A.3. Parametry modelu

Tabela 55.

Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Threshold	13 514	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich
DiscountRate_Costs	5,0%	–	–	–	0% i 0%,	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów
DiscountRate_Outcomes	3,5%	–	–	–		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
Charakterystyka populacji						
Weight_initial	3,49	0,04	normalny	–	6,05 kg, 2,79 kg, 4,18 kg	Początkowa masa ciała
Weight_increase	0,40	0,04	normalny	–	–	Miesięczny przyrost masy ciała
Efektywność profilaktyki i przebieg infekcji RSV						
RSV_Hosp_Rate	9,72%	0,01	beta	–	–	Częstość hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki RSV

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
RSV_HospRate_OR	0,52	0,22	lognormalny	–	0,00, 0,42	Częstość hospitalizacji w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – lloraz szans
ICU_Admission_Frequency	38,1%	0,05	beta	–	25%	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych
RR PLV vs PLACEBO (ICU admissions among all patients)	-	-	-	-	0,41	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Ryzyko względne
Hosp_ICU_Length	15,19	–	–	–	9,7	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequelae_Frequency	0%	–	–	–	100%	Częstość występowania długotrwałych powikłań RSV
Sequelae_Duration_Costs	0	–	–	–	2	Okres, w którym naliczane są koszty długotrwałych powikłań RSV
UtilityDecreased_Duration	16	–	–	–	5	Okres, w którym uwzględniony jest spadek użyteczności
Mortality_NoHosp	0,033	–	–	–	–	Śmiertelność w przypadku braku hospitalizacji
Mortality_Hosp	4,50%	0,38%	beta	–	–	Śmiertelność związana z hospitalizacją
Mortality_1_16	0,003	–	–	–	–	Śmiertelność od 1. do 16. roku życia
Zużycie zasobów, koszty i użyteczności						
Palivizumab_Dose	15	–	–	–	–	Wielkość dawki paliwizumabu
Palivizumab_NumberOfDoses	4,92	0,01	normalny	–	3,68	Liczba dawek paliwizumabu
Qualification_Cost	0	–	–	–	–	Koszt kwalifikacji do programu
Price_reduction	0,0325	–	–	–	–	Spadek ceny paliwizumabu w przypadku uwzględnienia RSS
Palivizumab_Cost_mg_NoRSS	■	–	–	–	–	Koszt 1 mg paliwizumabu – bez RSS

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Palivizumab_Cost_mg	■	–	–	–	–	Koszt 1 mg paliwizumabu –z RSS
Administration_Cost	■	–	–	–	–	Koszt podania leku
Hospitalization_Cost	■	468	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji
Hospitalization_ICU_Cost	■	108	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequela_Cost_perYear	0	–	–	–	1 356 zł/1 500 zł ^a	Roczny koszt długotrwałych powikłań RSV
Utility_NoHosp	0,95				0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku braku hospitalizacji
Utility_Hosp	0,88				0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji

a) perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent