

Synagis[®] (paliwizumab) w
zapobieganiu ciężkiej chorobie
dróg oddechowych, wymagającej
hospitalizacji i wywołanej przez
syncytialny wirus oddechowy (RSV)
u dzieci z dużym zagrożeniem
chorobą wywołaną przez RSV –
analiza ekonomiczna

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2022

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. METODYKA	8
1.1.1. Cel analizy	8
1.1.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	9
1.1.3. Perspektywa.....	9
1.1.4. Horyzont czasowy.....	9
1.1.5. Dyskontowanie.....	10
1.1.6. Technika analityczna.....	10
1.2. MODEL DECYZYJNY	11
1.2.1. Opis modelu	11
1.2.2. Walidacja modelu	15
1.3. PARAMETRY MODELU	16
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	16
1.3.1.1. WIEK CIĄŻOWY.....	16
1.3.1.2. URODZENIOWA MASA CIAŁA	17
1.3.1.3. MASA CIAŁA W CIĄGU PIERWSZYCH DWÓCH LAT ŻYCIA.....	20
1.3.2. RYZYKO HOSPITALIZACJI Z POWODU ZAKAŻENIA WIRUSEM RS	22
1.3.3. RYZYKO ZGONU	24
1.3.4. UŻYTECZNOŚCI	24
1.3.4.1. UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI DZIECI	25
1.3.4.2. UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI DOROSŁYCH.....	25
1.3.4.3. MAPOWANIE UŻYTECZNOŚCI (ANALIZA WRAŻLIWOŚCI)	25
1.4. WYCENA KOSZTÓW	26
1.4.1.1. Koszt produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab)	27
1.4.1.2. [REDAKOWANE]	29
1.4.1.3. Koszty podania paliwizumabu	30
1.4.1.4. Koszty kwalifikacji do profilaktyki zakażeń wirusem RS.....	31
1.4.1.5. Koszty leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej zakażeniem wirusem RS.....	31
1.4.1.6. Koszty związane ze zgonem w ramach hospitalizacji	34
1.4.1.7. Koszt powikłań długookresowych	35
1.4.1.8. Koszt zdarzeń niepożądanych	37
1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ.....	39
1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	40
1.7. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	43
1.8. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	44

1.8.1.	ANALIZA PODSTAWOWA W POPULACJI BPD POMIĘDZY 1 A 2 R.Ż.....	44
1.8.2.	ANALIZA PODSTAWOWA W POPULACJI HS-CHD PONIŻEJ 2 R.Ż.	46
1.8.3.	ANALIZA PODSTAWOWA W POPULACJI UMC<1,5KG.....	47
1.9.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	48
1.9.1.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI W POPULACJI BPD POMIĘDZY 1 A 2 R.Ż.	49
1.9.2.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI W POPULACJI HS-CHD PONIŻEJ 2 R.Ż.....	61
1.9.3.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI W POPULACJI UMC<1,5KG	74
1.9.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	86
1.10.	OGRANICZENIA I Dyskusja	88
1.10.1.	OGRANICZENIA ANALIZY	88
1.10.2.	Dyskusja	89
1.11.	WNIOSKI KOŃCOWE	89
2.	ZAŁĄCZNIKI.....	90
2.1.	DOPASOWANIE ROZKŁADU LOG-LOGISTYCZNEGO DO DANYCH GUS	90
2.2.	PRZEGLĄD BADAŃ DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM RS.....	91
2.2.1.	METODYKA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM RS 91	
2.2.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM RS 91	
2.2.3.	WYNIKI WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI ZAKAŻONYCH WIRUSEM RS	91
2.3.	PRZEGLĄD BADAŃ DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI	93
2.3.1.	METODYKA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI	93
2.3.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI	93
2.3.3.	WYNIKI WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI.....	94
2.4.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	95
2.4.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	96
2.4.2.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	96
2.4.3.	Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	97
3.	PIŚMIENICTWO.....	104
4.	SPIS TABEL	108
5.	SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	111

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	Postępu 14 02-676 Warszawa Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Marzec 2022	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Analiza Ekonomiczna	mln	Milion
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	MZ	Ministerstwo Zdrowia
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna	nd	Nie dotyczy
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)	OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	PAL	Paliwizumab
CMA	Cost Minimalisation Analysis	PICO	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes)
CUA	Cost Utility Analysis	PLC	placebo
DD	Dzienna dawka (ang. daily dose)	RS	respiratory syncytial virus (ang. syncytialny wirus oddechowy)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. defined daily dose)	■	■
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)	RSV	respiratory syncytial virus (ang. syncytialny wirus oddechowy)
g	Gram	r.	Rok
GUS	Główny Urząd Statystyczny	SD	Standard Deviation (ang. odchylenie standardowe)
HS-CHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca	tyg	Tygodnie
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)	tys.	Tysiąc
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	QALY	Quality Adjusted Life Years
ICD 9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych	UMC	Urodzeniowa masa ciała
ICUR	Incremental Cost Utility Ratio	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
kg	Kilogram	ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
mg	Miligram	µg	Mikrogram

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności stosowania paliwizumabu (produkt leczniczy Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, w ramach projektowanego programu lekowego B.40. „PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)“.

Populację docelową rozpatrywaną w niniejszej analizie stanowią:

- dzieci pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (dalej BPD¹),
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90% (dalej HS-CHD²),
- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową poniżej 1500 g (dalej UMC<1,5kg³) do 6 miesiąca życia.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS przeprowadzono za pomocą farmakoekonomicznego modelu opracowanego *de novo*, w którym przyjęto dożywotni horyzont czasowy (100 lat). Komparatorem dla profilaktyki zakażeń wirusem RS (PAL – paliwizumab) jest brak profilaktyki (PLC – placebo).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę świadczeniobiorcy. W analizie rozważono następujące kategorie kosztów:

- koszt paliwizumabu,
- koszt podania paliwizumabu,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej zakażeniem wirusem RS,
- koszty związane ze zgonem w trakcie hospitalizacji,
- koszty powikłań długookresowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Jednostką wyniku zdrowotnego w niniejszej analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS w horyzoncie analizy. Model przygotowano w programie *Microsoft® Office Excel®* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Applications*.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1].

¹ Ang. bronchopulmonary dysplasia

² Ang. hemodynamically significant congenital heart disease

³ Urodzeniowa masa ciała poniżej 1500 g

Wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego

- W populacji BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia w perspektywie płatnika publicznego zastosowanie PAL zamiast PLC wiązało się z poniesieniem dodatkowych kosztów na poziomie oraz uzyskaniem inkrementalnego efektu zdrowotnego w wysokości lat życia skorygowanych o jakość. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniósł 139,94 tys. PLN/QALY.
- W populacji HS-CHD w perspektywie płatnika publicznego zastosowanie PAL zamiast PLC wiązało się z poniesieniem dodatkowych kosztów na poziomie oraz uzyskaniem inkrementalnego efektu zdrowotnego w wysokości lat życia skorygowanych o jakość. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniósł 115,03 tys. PLN/QALY.
- W populacji UMC < 1,5kg w perspektywie płatnika publicznego zastosowanie PAL zamiast PLC wiązało się z poniesieniem dodatkowych kosztów na poziomie oraz uzyskaniem inkrementalnego efektu zdrowotnego w wysokości lat życia skorygowanych o jakość. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniósł 65,43 tys. PLN/QALY.

Wnioski końcowe

W wyniku analizy ekonomicznej przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego wykazano, że **objęcie refundacją paliwizumabu w ramach projektowanego programu lekowego B.40. „PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)” jest opłacalne kosztowo.** W każdej subpopulacji wynik ICUR znajdował się poniżej ustawowego progu opłacalności. Wnioski z analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej są analogiczne, co świadczy o wysokiej opłacalności stosowania wnioskowanej technologii.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności stosowania paliwizumabu (produkt leczniczy Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, w ramach projektowanego programu lekowego B.40. „PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24).”

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [38]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*) oraz efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w niniejszej analizie stanowią:

- dzieci pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (dalej BPD⁴),
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90% (dalej HS-CHD⁵),
- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową poniżej 1500 g (dalej UMC<1,5kg⁶) do 6 miesiąca życia.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Synagis® (paliwizumab). Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [61].

Komparator

Komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak profilaktyki. Wybór komparatora jest zgodny z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

Efekty Zdrowotne

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;

⁴ ang. bronchopulmonary dysplasia

⁵ Ang. hemodynamically significant congenital heart disease

⁶ urodzeniowa masa ciała poniżej 1500 g

- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca.

1.1.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Ocenę opłacalności stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny opracowany *de novo*, w którym zastosowano technikę drzewa decyzyjnego połączonego z modelem Markowa. Rodzaj i strukturę modelu wzorowano na odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego innych analizach ekonomicznych, w których oceniano paliwizumab (patrz rozdział 2.4).

W modelu ekonomicznym jako podstawowy punkt końcowy przyjęto częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, którą zaczerpnięto z badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach Analizy Klinicznej [38]. Ponadto zakażenie wirusem RS w okresie niemowlęcym oraz w drugim roku życia może wiązać się z długofalowymi konsekwencjami zdrowotnymi, do których należy m.in. astma, alergia, zwiększona częstość hospitalizacji oraz zgon [47, 69, 67]. W związku z powyższym uwzględniono ryzyko długookresowych konsekwencji związane z zakażeniem wirusem RS (tj. ryzyko wystąpienia astmy) oraz ryzyko zgonu.

Z uwagi na złożoność populacji docelowej obejmującej trzy subpopulacje (patrz rozdział 1.1.1) wyniki analizy przedstawiono niezależnie dla każdej grupy świadczeniobiorców: BPD, HS-CHD oraz UMC<1,5kg. Zróżnicowanie wyników analizy ekonomicznej w subpopulacjach uzyskano poprzez przyjęcie właściwych dla danej subpopulacji charakterystyk demograficznych (wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała), kosztów stosowania profilaktyki oraz skuteczności klinicznej.

1.1.3. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [55].

1.1.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej obejmuje perspektywę czasową, w której są szacowane wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami [55]. W związku z uwzględnieniem w analizie ryzyka zgonu oraz powikłań występujących w następstwie hospitalizacji z powodu ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej przez zakażenie wirusem RS, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Powyższe założenie jest także zgodne z *Wytycznymi HTA* [1]. W analizie wrażliwości testowano również horyzont 18-letni (ze względu na przyjęte założenie, że efekty zdrowotne w długim okresie utrzymują się do osiągnięcia pełnoletności [64]) oraz 75-letni (średnia długość życia w Polsce [24])

1.1.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [55]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [55] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.6. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [55] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy klinicznej [38], przeprowadzono modelowanie przebiegu życia zarażonego wirusem RSV. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym analizy.

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej [38] występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną, a komparatorem, opłacalność stosowania produktu leczniczego Synagis® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania produktu leczniczego Synagis® zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 – zgon.

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Dla porównań, dla których uzyskano brak różnicy w efektach zdrowotnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$Koszt\ inkrementalny = Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}$$

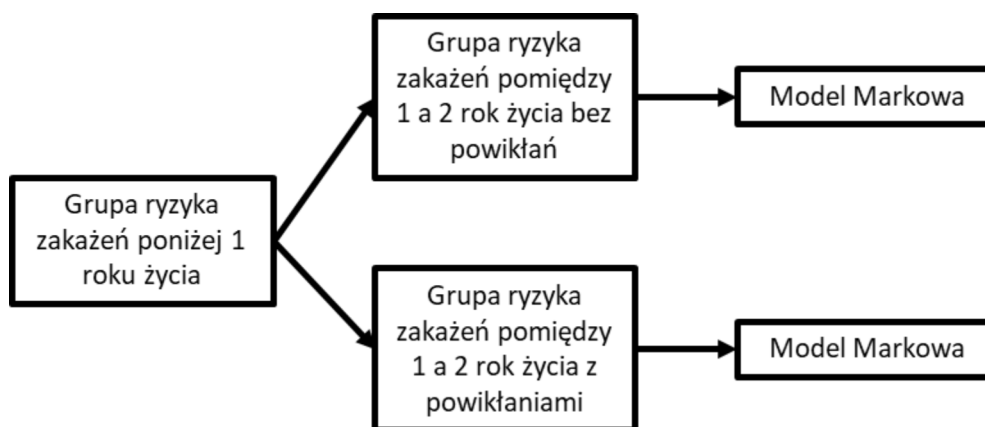
Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W analizie wykorzystano model będący połączeniem drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Konsekwencje zdrowotne wynikające z zastosowania technologii lub komparatora w okresie pierwszych dwóch lat życia świadczeniobiorcy modelowano za pomocą drzewa decyzyjnego. Świadczeniobiorcy, którzy opuszczają drzewo decyzyjne w wieku 2 lat przechodzą do modelu Markowa, w którym symulowane są wyniki w dożywotnim horyzoncie czasowym (patrz rozdział 1.1.4). Na rysunku poniżej przedstawiono uproszczoną strukturę modelu ekonomicznego.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego

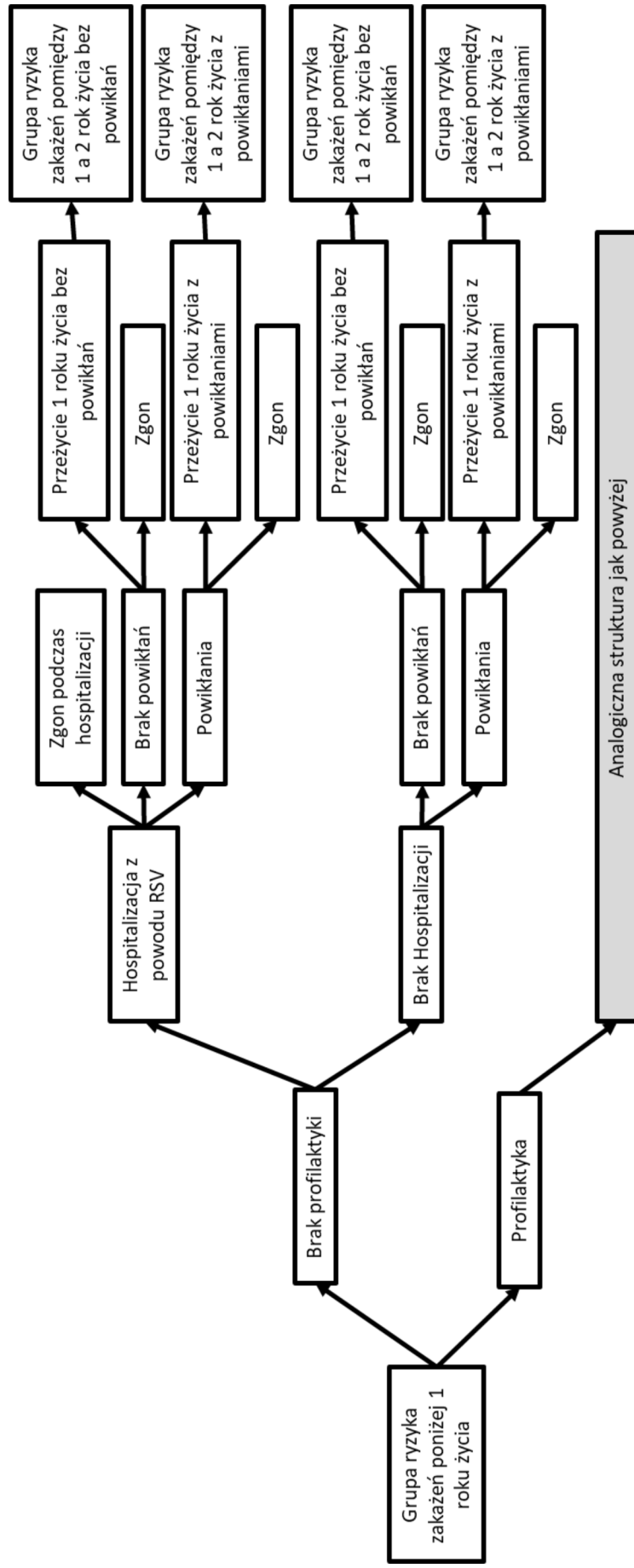


W ramach części modelu obejmującej drzewo decyzyjne występują hospitalizacje z powodu ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej zakażeniem wirusem RS. Uwzględniono, że część hospitalizacji może zakończyć się zgonem lub powikłaniami długookresowymi. Pacjenci, którzy przeżywają hospitalizację narażeni są także na ryzyko zgonu w trakcie jednego roku życia. Zarówno ryzyko wystąpienia powikłań jak i ryzyko zgonu w trakcie jednego roku życia zostały uwzględnione w gałęzi chorych nieodbywających hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, co odzwierciedla naturalną zapadalność tych zdarzeń w populacji.

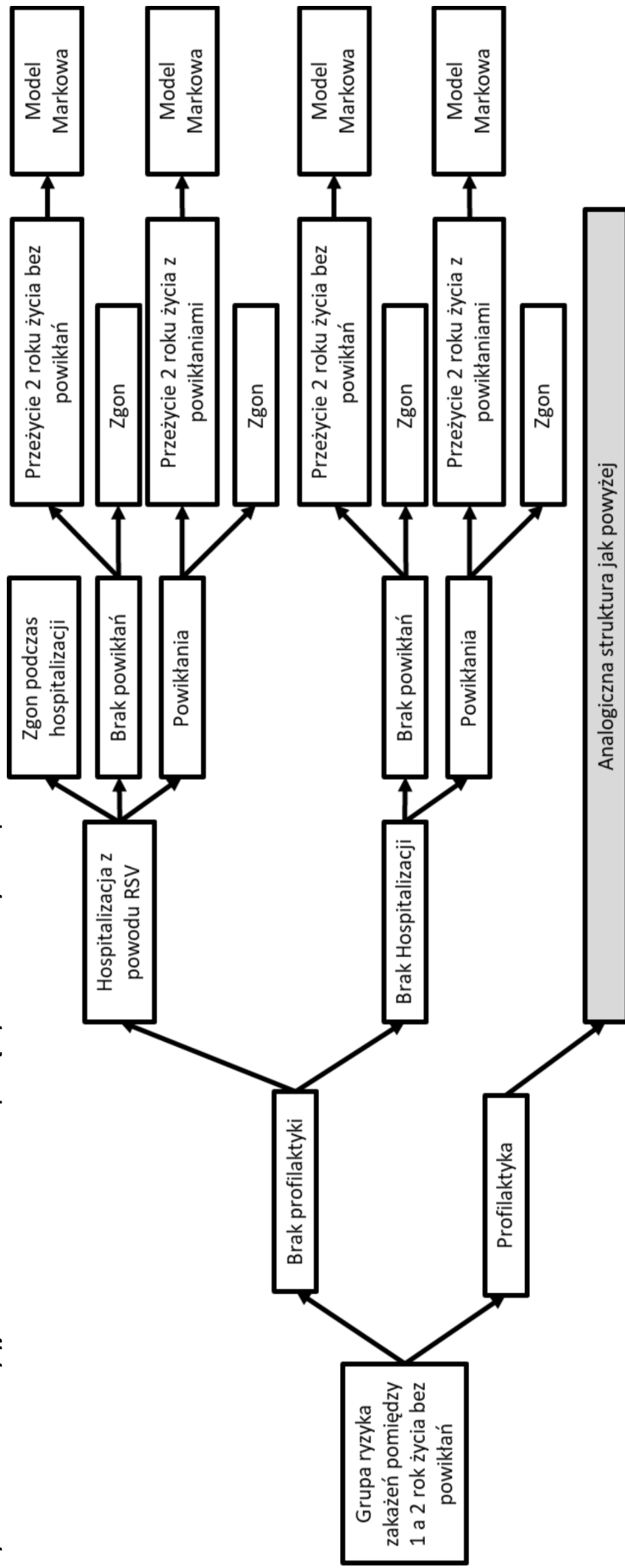
Świadczeniobiorcy, którzy przeżyją pierwszy rok życia mogą przejść do dalszej części drzewa decyzyjnego, podzielonego w zależności od tego czy w pierwszym roku życia wystąpiły powikłania, czy nie.

Na rysunkach poniżej przedstawiono szczegółową strukturę drzewa decyzyjnego.

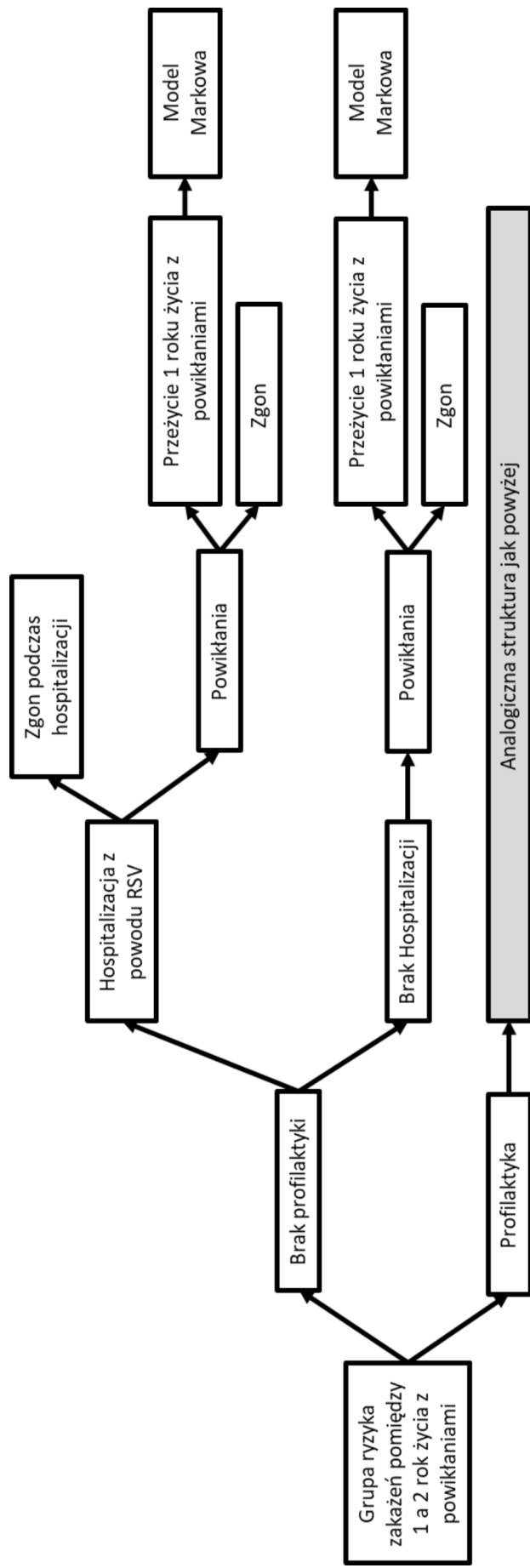
Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców poniżej 1 roku życia



Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców pomiędzy 1 a 2 rokiem życia bez powikłań



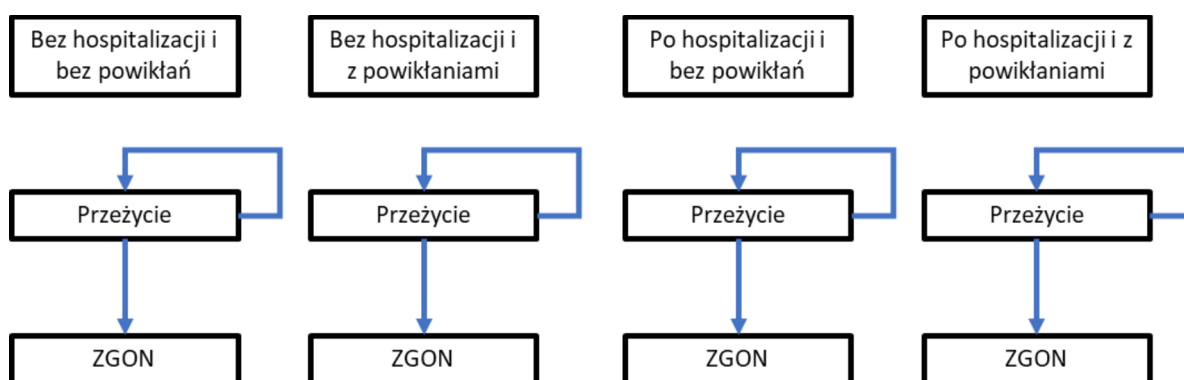
Rysunek 4. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców pomiędzy 1 a 2 rokiem życia z powikłaniami



Przyjęto, że powikłania długookresowe są nieodwracalne. W związku z tym drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców pomiędzy 1 a 2 rokiem życia z powikłaniami ma uproszczoną strukturę, natomiast drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców bez powikłań pomiędzy 1 a drugim rokiem ma analogiczną strukturę jak w przypadku świadczeniobiorców poniżej 1 roku życia. Oznacza to, że są oni nadal narażeni na ryzyko powikłań długookresowych.

Dla każdego indywidualnego zakończenia drzewa decyzyjnego zaadaptowano analogiczny model Markowa, który symuluje przeżycie świadczeniobiorców w długim okresie. Pacjenci w modelu Markowa mogą znajdować się w jednym z dwóch stanów: „przeżycie” lub „zgón”. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu Markowa.

Rysunek 5. Model Markowa (symulacja przeżycia w perspektywie dożywotniej)



Powyżej opisany model wykorzystano do oceny opłacalności stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS w każdej subpopulacji wchodzącej w skład populacji docelowej uwzględnionej w analizie. Zróżnicowanie wyników analizy ekonomicznej w subpopulacjach uzyskano poprzez przyjęcie właściwych dla danej subpopulacji charakterystyk demograficznych (wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała), kosztów stosowania profilaktyki oraz skuteczności klinicznej.

1.2.2. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.4.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [38].

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

1.3.1.1. Wiek ciążowy

Wiek ciążowy pacjentów modelowano na podstawie danych GUS dotyczących okresu trwania ciąży zakończonej narodzinami dzieci w 2020 roku [24]. GUS podaje dane dotyczące okresu trwania ciąży w rozbiciu na następujące kategorie:

- 42 tyg. i dłużej,
- 41-37 tyg.,
- 36-32 tyg.,
- 31-28 tyg.,
- 27 tyg. i krócej,
- krócej niż 22 tyg.,
- nieustalony.

Aby oszacować precyzyjnie liczbę urodzeń w zależności od wieku ciążowego posłużono się rozkładem log-logistycznym, który dopasowano do liczby urodzeń dla których okres trwania ciąży był krótszy niż 37 tygodni. Na podstawie przeprowadzonych testów stwierdzono, że dopasowanie rozkładu log-logistycznego dobrze pasuje do tego przedziału wiekowego, ale nie pasuje już do dzieci urodzonych w wieku ciążowym powyżej 37 tygodni (patrz rozdział 2.1). Nie stanowi to ograniczenia analizy, ponieważ na potrzeby dalszych oszacowań, wystarczająca jest znajomość rozkładu wieku ciążowego w przedziale od 22 do 36 tygodni.

Wykorzystując oszacowane parametry rozkładu log-logistycznego wyznaczono skumulowaną funkcję prawdopodobieństwa (tzw. dystrybuantę) w zależności od wieku ciążowego wyrażonego w tygodniach, przy czym przyjęto, że wiek ciążowy x oznacza, że narodziny nastąpiły pomiędzy pierwszym dniem tygodnia x włącznie a 7 dniem tygodnia x włącznie, tym samym:

$$P(\text{wiek ciążowy} < x \text{ tyg.}) = P(\text{wiek ciążowy} \leq x - 1 \text{ tyg. lub mniejszy})$$

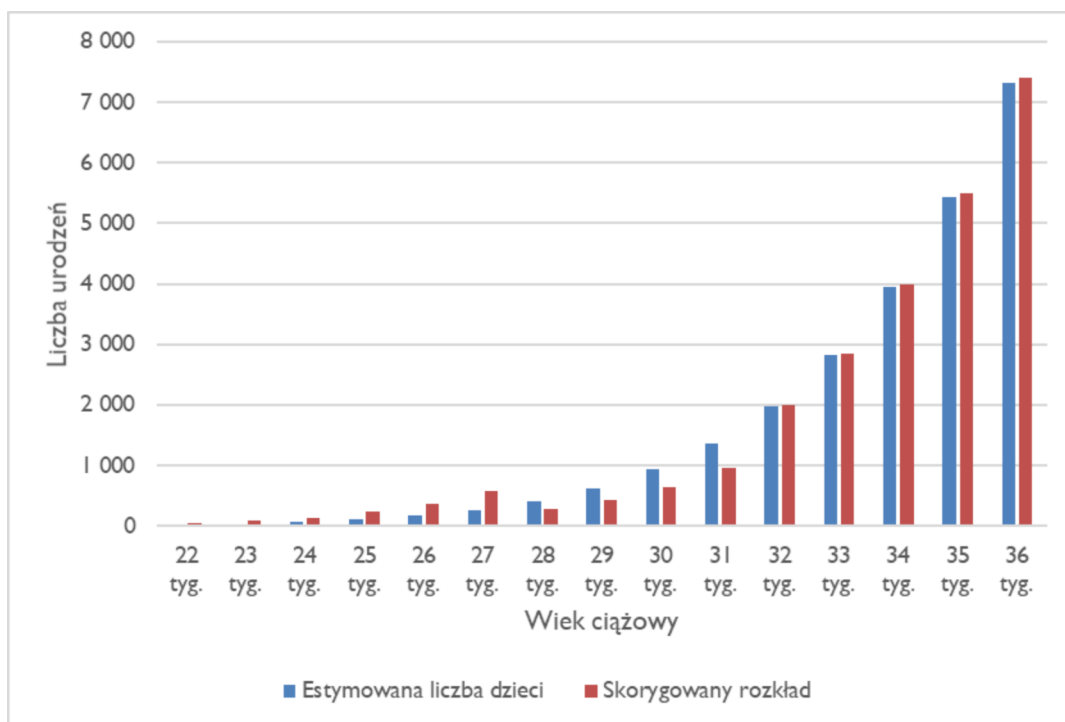
oraz

$$P(\text{wiek ciążowy} = x \text{ tyg.}) = P(\text{wiek ciążowy} < x + 1) - P(\text{wiek ciążowy} < x).$$

Powyższe równanie wykorzystano do obliczenia masy prawdopodobieństwa przypadającej poszczególnym tygodniom trwania ciąży, a następnie estymowania liczby dzieci urodzonych w poszczególnych tygodniach trwania ciąży.

W celu urealnienia otrzymanych rezultatów następnie zastosowano korektę estymowanej liczby dzieci za pomocą danych GUS. Korekta polegała na tym, że dla każdej z raportowanych przez GUS kategorii wieku ciążowego (36-32 tyg.; 31-28 tyg.; 27 tyg. i krócej; krócej niż 22 tyg.) wyznaczono liczbę dzieci urodzonych w poszczególnych tygodniach ciąży proporcjonalnie do masy prawdopodobieństwa przypadającej na tą kategorię (patrz Rysunek 6).

Rysunek 6. Rozkład wieku ciążowego w populacji wcześniaków



Na powyższym wykresie przedstawiono porównanie estymowanej liczby dzieci przy użyciu rozkładu log-logistycznego oraz rozkładu log-logistycznego skorygowanego w oparciu o liczebność kategorii wiekowych na podstawie danych GUS. Z wykresu wynika, że rozkład log-logistyczny przypisuje większe prawdopodobieństwo urodzenia w wieku ciążowym od 28 do 31 tyg. włącznie i mniejsze prawdopodobieństwo urodzenia poniżej 27 tyg. niż wynikałoby to z liczby urodzeń podanych przez GUS. Są to jednak nieduże różnice, które nie mają istotnego wpływu na analizę, ze względu na zastosowanie skorygowanego rozkładu w analizie podstawowej.

1.3.1.2. Urodzeniowa masa ciała

Główny urząd statystyczny raportuje dane dotyczące urodzeniowej masy ciała w zależności od okresu trwania ciąży w następujących kategoriach: 2500 g i więcej; 2000 - 2499 g; 1500 – 1999 g; 1000 – 1499 g; 600 – 999 g i poniżej 600 gram. Ze względu na dostępność innych danych niezbędnych w dalszej analizie (np. masy ciała w ciągu pierwszych dwóch lat życia, zapadalności na BPD), konieczne było przedstawienie rozkładu urodzeniowej masy ciała w zakresie następujących kategorii:

- poniżej 750 g,
- 750-1000 g,
- 1001-1250 g,
- 1251-1500 g,
- 1501-1750 g,
- 1751-2000 g,
- 2001-2250 g,
- 2250-2499 g,
- >2500 g.

Dzieci należące do kategorii: 2000 - 2499 g; 1500 – 1999 g; 1000 – 1499 g, podzielono pomiędzy pasujące podgrupy, odpowiednio: 2001-2250 g i 2250-2499 g; 1501-1750 g; 1751-2000 g; 1001-1250 g i 1251-1500 g. Rozpatrzono dwa sposoby podziału: przy pomocy proporcji 1:1 (czyli tak, że obie podgrupy są równoliczne) oraz przy pomocy proporcji 1:2 (czyli tak, że grupa cięższa jest bardziej liczna). Na podstawie analizy danych GUS można postawić wniosek, że prawdopodobieństwo urodzenia dzieci z wyższą masą ciała jest większe niż z niższą, dlatego zastosowanie proporcji 1:2 pozwala na uzyskanie bardziej realistycznych rozkładów. Z drugiej strony podział przy pomocy proporcji 1:1 (czyli podział w równych proporcjach) prowadzi to do zawyżenia liczby chorych z niską masą ciała.

Dzieci należące do kategorii: 600 – 999 g i poniżej 600 gram podzielono pomiędzy podgrupy poniżej 750 g i 750-1000 g.

W tabeli poniżej przedstawiono szacunkową liczbę dzieci urodzonych w 2020 roku w zależności od wieku ciążowego i urodzeniowej masy ciała.

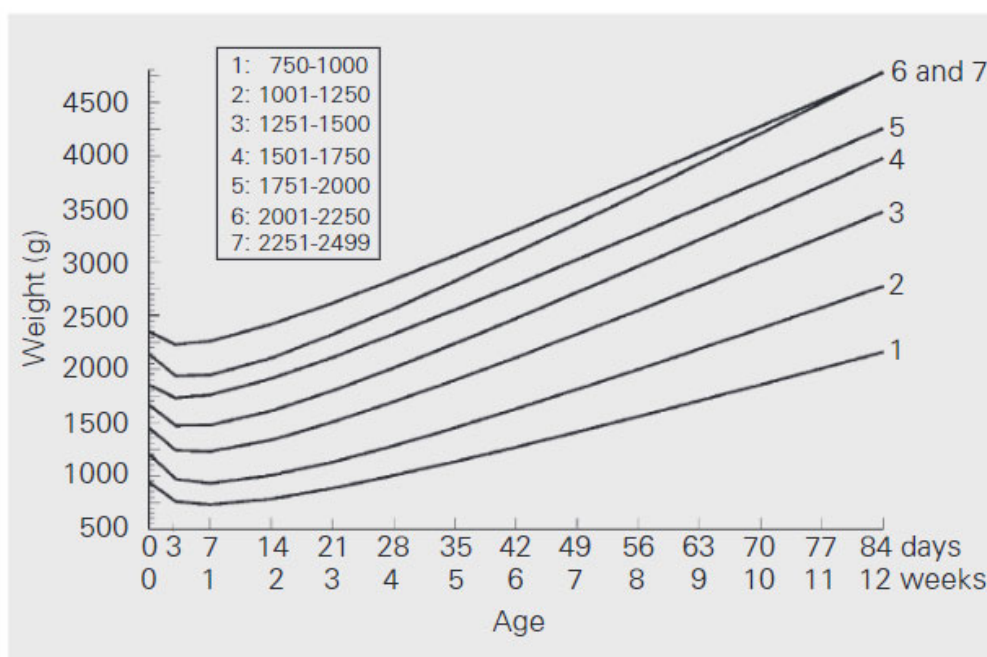
Tabela 1. Rozkład urodzeń (na rok 2020) ze względu na wiek ciążowy (kolumny) oraz urodzeniową masę ciała (wiersze)

Urodzeniowa masa ciała [g]	27 tyg. i krócej													w tym krócej niż 22 tyg.			
	37 + tyg.	36 – 32 tyg.					31 – 28 tyg.			27 – 22 tyg.			27 tyg. i krócej				
	37 tyg. lub dłuższej	36 tyg.	35 tyg.	34 tyg.	33 tyg.	32 tyg.	31 tyg.	30 tyg.	29 tyg.	28 tyg.	27 tyg.	26 tyg.	25 tyg.	24 tyg.	23 tyg.	22 tyg.	21 tyg. lub mniej
poniżej 750	2	5	4	3	2	1	49	34	23	15	246	158	99	61	37	22	34
750-1000	1	7	5	4	3	2	64	44	29	19	207	133	83	51	31	18	7
1001-1250	8	53	39	29	21	14	146	99	67	44	35	22	14	9	5	3	0
1251-1500	17	106	79	57	41	29	292	199	133	88	70	45	28	17	11	6	1
1501-1750	134	310	230	167	120	84	116	79	53	35	1	1	0	0	0	0	0
1751-2000	269	620	460	335	239	168	231	158	106	70	2	2	1	1	0	0	1
2001-2250	1 834	795	590	429	307	215	18	12	8	5	0	0	0	0	0	0	0
2250-2499	3 668	1 590	1 180	858	613	431	35	24	16	11	0	0	0	0	0	0	0
>2500	324 864	3 923	2 911	2 118	1 513	1 063	6	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0

1.3.1.3. Masa ciała w ciągu pierwszych dwóch lat życia

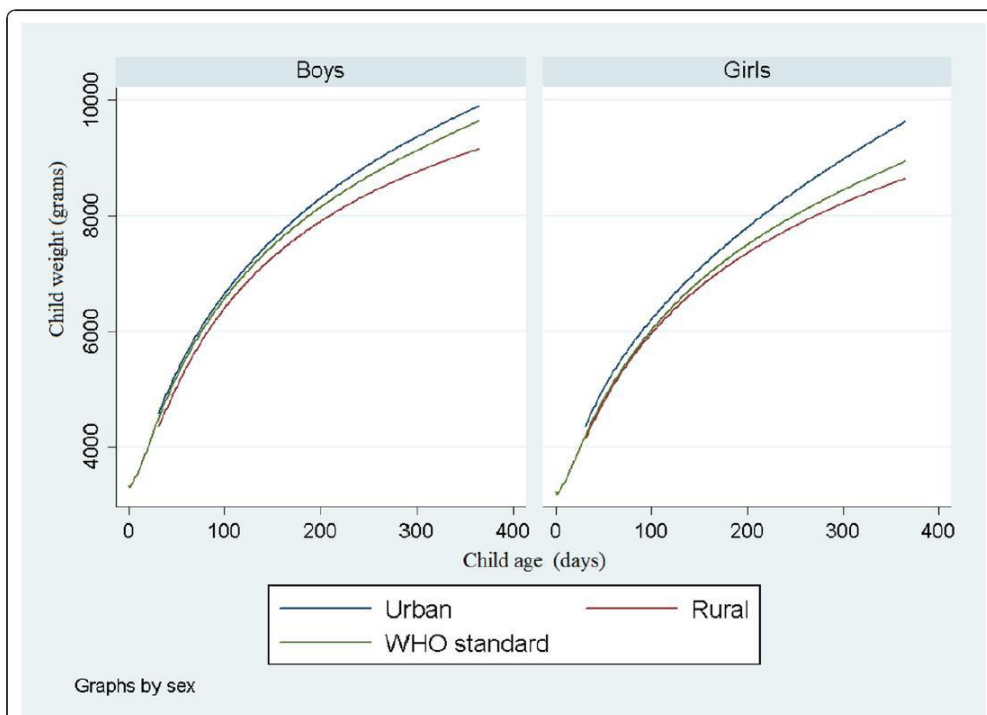
Dawkowanie paliwizumabu jest uzależnione od masy ciała dziecka. W okresie pierwszych dwóch lat życia masa ciała dziecka znacznie wzrasta. W związku z tym w celu precyzyjnego wyznaczenia kosztów stosowania paliwizumabu wykonano symulację wzrostu masy ciała dzieci w zależności od urodzeniowej masy ciała. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące masy ciała dzieci w populacji ogólnej z GUS, dane dotyczące standardowej masy ciała WHO z publikacji Nguyen 2012 [46] oraz dane dotyczące rozwoju wcześniaków z niską masą urodzeniową w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia z publikacji Anchieta 2003 [3]. Na wykresie poniżej przedstawiono dane dotyczące średniej masy ciała dzieci w zależności od urodzeniowej masy ciała z publikacji Anchieta 2003 [3].

Rysunek 7. Wzrost masy ciała dzieci w pierwszych 12 tygodniach życia



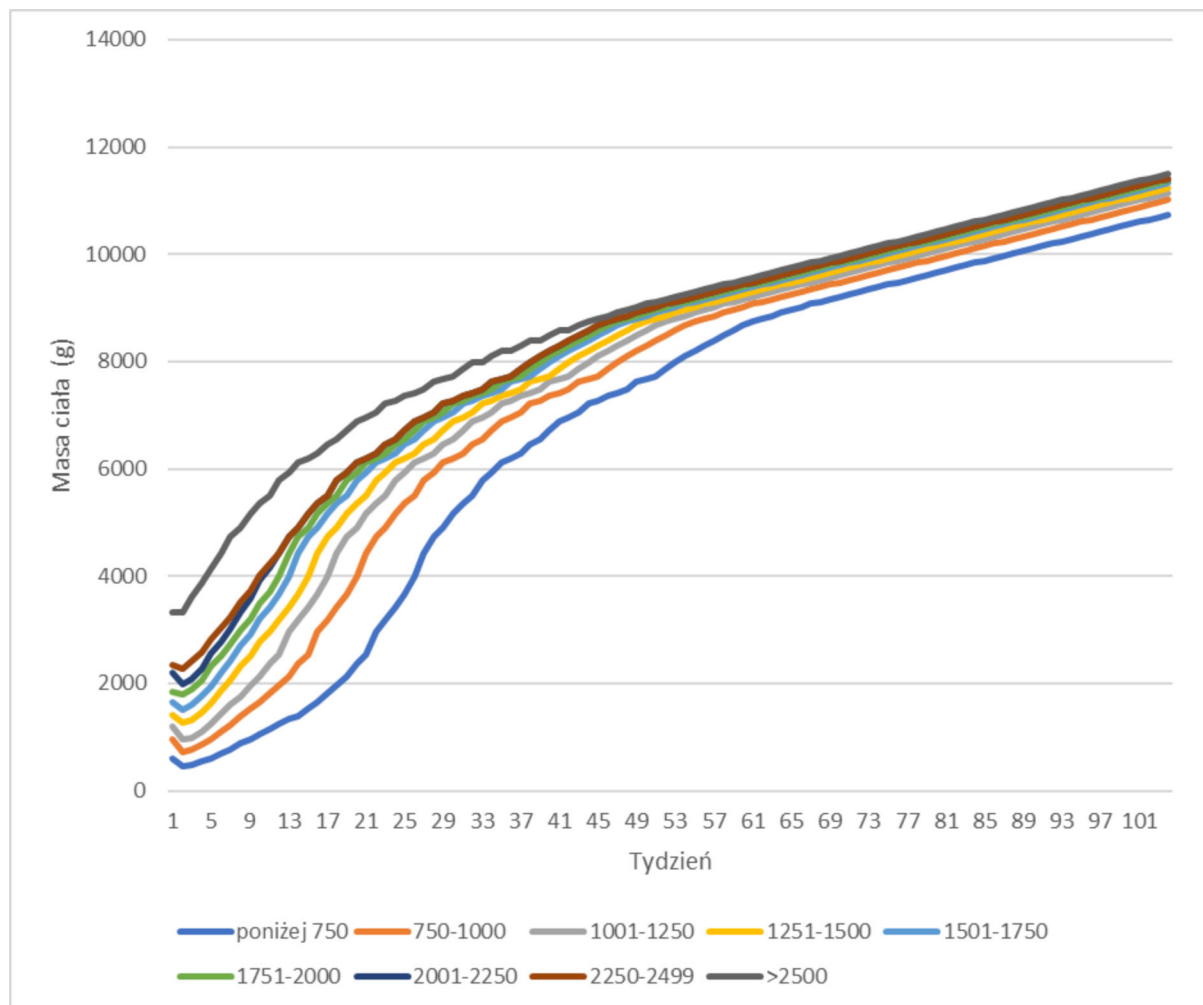
Z wykresu wynika, że dzieci urodzone z niższą masą urodzeniową (poniżej 2 kg) rosną wolniej. Dane na wykresie powyżej obejmują jedynie pierwsze 3 miesiące życia. W związku z zaistniałą koniecznością ekstrapolacji masy ciała w dłuższym okresie. Z wykresu wynika, że masa ciała dzieci z grupy z masą urodzeniową powyżej 2 kg (grupy 6 i 7) zbiega w 12 tyg. życia do 4 kg. Dalszą masę ciała dzieci, które osiągnęły 4 kg modelowano na podstawie danych standardowych WHO z publikacji Nguyen 2012 [46]. Przyrost masy ciała dzieci powyżej 12 tygodnia, z grup poniżej 2 kg (grupy od 1 do 5) modelowano na podstawie trendu kolejnej grupy od momentu, w którym osiągnięta została masa ciała równa masie ciała na końcu 12 tygodnia, aż do momentu osiągnięcia masy ciała równej 4 kg. Przykładowo, dzieci z grupy 1 w 12 tyg. życia osiągają masę ciała ok. 2,1 kg, dlatego też dalszy przyrost modelowano na podstawie trendu dla grupy 2 od momentu, w którym osiągnięta została masa ciała co najmniej 2,1 kg, czyli ok. 10 tyg. Analogicznie postępowano z pozostałymi grupami. Takie podejście zapewniło konwergencję masy ciała dzieci. Na wykresie poniżej przedstawiono dane z publikacji Nguyen 2012 [46].

Rysunek 8. Standardowy wzrost masy ciała w ciągu pierwszego roku życia



Z wykresu poniżej wynika, że masa ciała dzieci osiąga na koniec pierwszego roku życia ok. 9,6 kg w grupie chłopców i ok. 8,8 kg w grupie dziewcząt. Powyższe dane obejmują okres do ukończenia 1. roku życia. W celu określenia masy ciała dzieci w okresie od ukończenia 1. roku życia do ukończenia 2. roku życia wykorzystano dane GUS dotyczące średniej masy ciała chłopców i dziewcząt w wieku 2 lat. Przyjęto, że masa ciała dzieci w tym okresie wzrasta liniowo do osiągnięcia odpowiednio 11,7 kg oraz 11,4 kg zaczynając od wartości, na której odcięto dane z publikacji Nguyen 2012. Na rysunku poniżej przedstawiono wynik modelowania masy ciała dzieci w okresie pierwszych dwóch lat życia w zależności od urodzeniowej masy ciała.

Rysunek 9. Estymowana masa ciała w ciągu pierwszych dwóch lat życia w zależności od wieku ciążowego



W celu opracowania powyższej analizy niezbędne było przyjęcie następujących dodatkowych założeń:

- W grupie dzieci z masą urodzeniową poniżej 750 g założono, że przeciętna urodzeniowa masa ciała wynosi 600 g (ponieważ tyle wynosi najniższy próg raportowania dla masy ciała w danych GUS) i przyrost masy ciała w ciągu pierwszych 12 tygodni jest proporcjonalny do danych z grupy 750-1000. Po tym okresie modelowanie przeprowadzono analogicznie do pozostałych grup;
- W grupie dzieci z urodzeniową masą ciała >2,5kg przyjęto, że wzrost masy ciała jest zgodny ze standardem WHO w pierwszym roku życia a następnie wzrasta liniowo do średniego wartości GUS.

1.3.2. Ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS

W Polsce w 2020 roku w ramach grup JGP P04 choroby dolnych dróg oddechowych oraz P30 infekcje wirusowe określone zarejestrowano łącznie 8166 hospitalizacji oznaczonych rozpoznaniem zakażenia wirusem RS [40]. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Hospitalizacje spowodowane zakażeniem wirusem RS

JGP	ICD 10	Nazwa	Liczba hospitalizacji
P04 CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	643
P30 INFЕКCJE WIRUSOWE OKREŚLONE	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	4 075
P30 INFЕКCJE WIRUSOWE OKREŚLONE	J21.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS	3 448

Zakładając, że grupa ryzyka dla hospitalizacji wirusem RS obejmuje dwa roczniki wcześniaków (ok. 51 tys. dzieci [24]) można wyznaczyć, że ryzyko hospitalizacji w tej grupie z powodu zakażenia wirusem RS w Polsce wynosi co najmniej 16%. Ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń wirusem RS wcześniaków niepoddanych profilaktyce może być jeszcze wyższe, ponieważ, po pierwsze, ok. 6 tys. dzieci rocznie poddawanych jest immunizacji [30], a po drugie, powyższe dane mogą nie obejmować wszystkich hospitalizacji spowodowanych wirusem RS (część dzieci zakażonych wirusem RS może być także hospitalizowana w ramach innych grup JGP lub w ramach OAiT).

Należy zwrócić uwagę, że oszacowane ryzyko hospitalizacji jest zbliżone do wyniku podanego w badaniu Greenough 2001 [26], w którym analizowano próbę wcześniaków w wieku ciążowym <32 tyg. urodzonych w latach 1994-1997, czyli w okresie przed rejestracją paliwizumabu w profilaktyce zakażeń. W badaniu Greenough 2001 odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu RSV wynosił 19%. W badaniach włączonych w ramach Analizy Klinicznej Tavsua 2014 [62] i Chang 2010 [12] w ramieniu PLC odsetek hospitalizacji z powodu RSV przekraczał nawet 20% (odpowiednio 22,6% i 24,4%). W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej przyjęto ryzyko hospitalizacji w wysokości średniego ryzyka wyznaczonego na podstawie danych NFZ. Dodatkowo, na podstawie danych z badań włączonych do Analizy Klinicznej (Impact-RSV [33], Han 2015 [29], Lacaze-Masmointei 2003 [35], Simon 2018 [60], Chang 2010 [11], Feltes 2003 [22], Li 2017, Medrano-Lopez 2010 [37], Notario 2013 [49], Tavsua 2014 [62] i Castillo 2017 [8]) wyznaczono średnie ryzyko hospitalizacji z powodu RSV dla wszystkich badań ogółem oraz w rozpatrywanych subpopulacjach. W tym celu zsumowano liczebność prób oraz liczbę hospitalizacji w odpowiednich badaniach. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przeciętne ryzyko hospitalizacji wyznaczone na podstawie badań włączonych do Analizy klinicznej

Populacja	Liczebność próby		Liczba hospitalizacji		Ryzyko hospitalizacji z powodu RSV		RR
	PAL	PLC	PAL	PLC	PAL	PLC	
BPD*	1678	319	61	46	4%	14%	75%
HEM-CHD**	4 914	895	147	83	3%	9%	68%
UMC <1,5 kg***	1570	503	36	49	2%	10%	76%
Ogółem	8162	1717	244	178	3%	10%	71%

*Oszacowano na podstawie: Impact-RSV [32], Han 2015 [65], Lacaze-Masmointei 2003 [33], Simon 2018 [55].

**Oszacowano na podstawie: Feltes 2003 [22], Medrano-Lopez 2010 [37], Impact-RSV [33].

***Oszacowano na podstawie: Impact-RSV [33], Notario 2013 [49], Tavsua 2014 [62] i Castillo 2017 [8].

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których testowano średnią wartość z badań dla analizowanej subpopulacji oraz scenariusz, w którym testowano ryzyko hospitalizacji w subpopulacjach przeliczone zostało proporcjonalnie do ryzyka w populacji „ogółem” w badaniach i danych NFZ, tj.

$$\frac{x \cdot 16\%}{10\%},$$

gdzie x jest ryzykiem z badań właściwym dla analizowanej subpopulacji.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości uwzględnionych w analizie.

Tabela 4. Ryzyko hospitalizacji spowodowanej RSV

Subpopulacja	Analiza podstawowa	Średnia wartość z badań	Proporcjonalne ryzyko do populacji ogółem
BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia	16%	14%	22%
HS-CHD poniżej 2 roku życia	16%	9%	14%
UMC < 1,5 kg	16%	10%	15%

W tabeli powyżej (patrz Tabela 3) przedstawiono również oszacowano również ryzyko względne (RR, ang. *risk ratio*) jako

$$RR = 1 - \frac{r_{PAL}}{r_{PLC}}$$

Gdzie r_{PAL} , r_{PLC} oznaczają odsetki hospitalizacji w ramieniu, odpowiednio, paliwizumabu i placebo.

1.3.3. Ryzyko zgonu

W analizie uwzględniono:

- ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji,
- ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia,
- ryzyko zgonu w ciągu kolejnych lat życia (3-100 lat).

Na podstawie publikacji Sanchez-Luna 2016 [57] przyjęto, że ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji wynosi 0,9%.

Ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 2 lat życia oszacowano na podstawie publikacji Sampalis 2003 [56]. W publikacji podano, że ryzyko zgonu dzieci (wcześnieaków, które przeszły hospitalizację związaną z RSV poniżej 2 roku życia) w ciągu dwóch lat od przejścia hospitalizacji związanej z RSV wynosi ogółem 8,11%. Następnie wyznaczono roczne ryzyko zgonu przy wykorzystaniu rozkładu wykładniczego.

W celu symetrycznego uwzględnienia ryzyka zgonu w modelu uwzględniono również ryzyko zgonu w ciągu pierwszych dwóch lat życia u świadczeniobiorców, którzy nie przeszli hospitalizacji, wynoszące 1,58% (Sampalis 2003 [56]).

Ryzyko zgonu w ciągu kolejnych lat życia (3-100 lat) przyjęto na podstawie tablic trwania życia dla ludności polski z *Bazy Demografia GUS* [24].

1.3.4. Użyteczności

Zakażenie wirusem RS w okresie niemowlęcym oraz w drugim roku życia może wiązać się z długofalowymi konsekwencjami zdrowotnymi, do których należą m.in. astma, alergia, zwiększona częstość hospitalizacji oraz zgon [47, 69, 67]. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej należy uwzględnić wpływ krótko- oraz długoterminowych konsekwencji zdrowotnych, ujawniających się w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 1.2 wpływ powikłań długookresowych zakażenia wirusem RS rozpatrywano w okresie do 18 r.ż., co jest podejściem konserwatywnym. W związku z tym, przyjęto dwa zestawy użyteczności dla dzieci od 0 do 17 r.ż. oraz dla dorosłych od 18 do 100 r.ż. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie.

Tabela 5. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w analizie

Stan	Użyteczność	Źródło
Wiek 0-4 lata	1	Weiner 2012 [65]

Stan	Użyteczność	Źródło
Wiek 5-17 lat bez powikłań	0,95	Greenough 2004 [26]
Wiek 5-17 lat z powikłaniami	0,88	Greenough 2004 [26]
Wiek 18-100 lat	Tabela 65	Golicki 2021 [25]

Szczegółowo wybór użyteczności opisano w rozdziałach poniżej (patrz rozdziały 1.3.4.1-1.3.4.2).

1.3.4.1. Użyteczności w populacji dzieci

Populację docelową dla paliwizumabu stanowią dzieci poniżej drugiego roku życia. Pomiar jakości życia w tej populacji nie jest ustandaryzowany i nie można wskazać preferowanej grupy metod poza ogólnym zaleceniem bazowania na źródłach wtórnych [1]. Kwestionariusz EQ-5D, który został oryginalnie zaprojektowany do oceny jakości życia u dorosłych, nie jest właściwy do zastosowania w przypadku dzieci. NICE rekomenduje, by w przypadku dzieci stosować kwestionariusz Health Utility Index 2 (HUI2), który może być wypełniony przez dzieci samodzielnie przez dzieci w wieku co najmniej 8 lat lub poprzez zastępcę (np. rodziców) dla dzieci w wieku co najmniej 5 lat [7]. Ze względu na brak rekomendacji dotyczących metodyki oceny jakości życia w grupie docelowej, a także fakt, że zakażenie wirusem RS wiąże się z długookresowymi konsekwencjami, które mogą ujawniać się w późniejszym okresie życia chorego, w celu przyjęcia założeń dotyczących użyteczności przeanalizowano rozwiązania przyjęte w innych analizach ekonomicznych, w których oceniano paliwizumab.

W analizach ekonomicznych, w których oceniano paliwizumab przy pomocy techniki kosztów-użyteczności, najczęściej wykorzystano dane z badania Greenough 2004 [26], w którym za pomocą instrumentu HUI2 oceniono jakość życia dzieci w wieku 5 lat, które przebyły zakażenie wirusem RS. Badanie to stanowiło podstawę oszacowań QALY w 4 analizach ekonomicznych [45, 58, 57, 6] oraz w ocenianym w 2018 roku w AOTMiT raporcie dotyczącym technologii medycznej Synagis [2]. W jednej publikacji Weiner 2012 przyjęto, że użyteczność dzieci wynosi 1 i obniża się w przypadku hospitalizacji oraz w okresie po hospitalizacji [64]. Na podstawie powyższych danych zaadaptowano następujące rozwiązania:

- w przypadku dzieci w wieku 0-4 lat: uwzględniono wartość 1, ze względu na brak danych dotyczących dzieci w tym wieku. Podejście takie jest konserwatywne, ponieważ nie uwzględniano żadnych różnic w jakości życia pomiędzy dziećmi stosującymi profilaktykę oraz niestosującymi profilaktyki;
- w przypadku dzieci w wieku 5-17 lat: uwzględniono wartość z badania Greenough 2004 [26], które jest powszechnie przyjętym źródłem użyteczności w analizowanym problemie decyzyjnym.

1.3.4.2. Użyteczności w populacji dorosłych

W populacji dorosłych przyjęto, użyteczność odpowiednią dla polskiej populacji generalnej, co wynika z założenia o braku uwzględniania powikłań długookresowych po ukończeniu 18 roku życia przez pacjenta. Użyteczności dla polskiej populacji generalnej zaczerpnięto z badania Golicki 2021 [25], które zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdział 2.3).

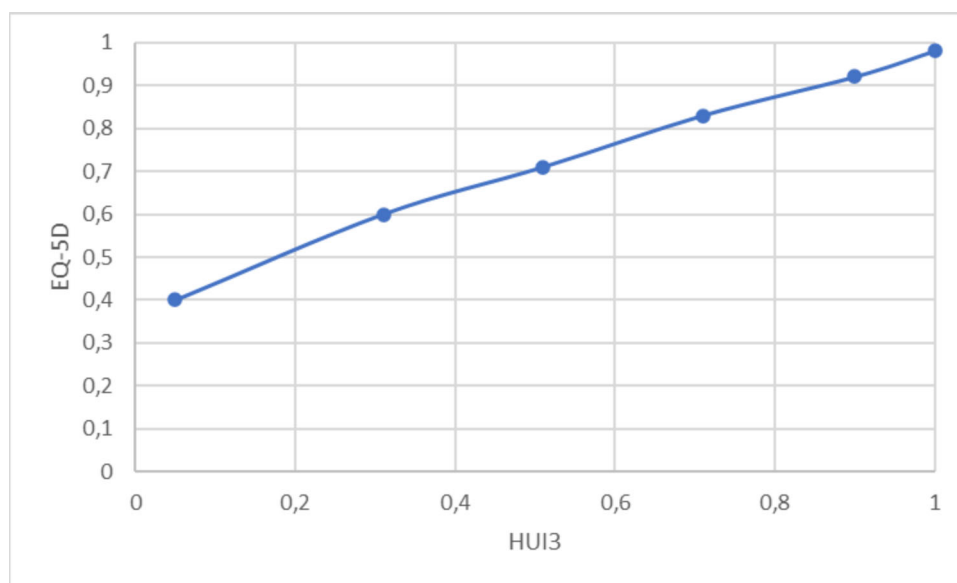
1.3.4.3. Mapowanie użyteczności (analiza wrażliwości)

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, że w obliczeniach uwzględniono użyteczności oszacowane za pomocą dwóch różnych instrumentów: w przypadku dzieci HUI2 a w przypadku dorosłych EQ-5D. Znaczenie tego ograniczenia zmniejsza natomiast fakt, że chorzy w ramieniu interwencji i komparatora w tym samym cyklu mają jakość życia mierzoną za pomocą tego samego instrumentu. Innymi słowy jakość życia mierzona HUI2 w ramieniu interwencji jest porównywana z jakością życia mierzona za pomocą HUI2 w ramieniu komparatora. Analogicznie w przypadku EQ-5D. W celu zbadania wpływu tego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym użyteczności z badania Greenough 2004 przeliczono (tzn. mapowano) na skalę

EQ-5D. W tym celu wykorzystano użyteczności z badania Greenough 2004 zmierzone za pomocą instrumentu HUI3, ze względu na brak danych umożliwiających zmapowanie HUI2 na EQ-5D. Należy zwrócić uwagę, że jest to rozwiązanie konserwatywne, ponieważ instrument ten wykazał mniejsze różnice w jakości życia pomiędzy grupami po hospitalizacji i bez hospitalizacji.

Z publikacji Gamst-Klaussen 2016 [23] zaczerpnięto odpowiadające sobie wartości HUI3 oraz EQ-5D. Z wykresu poniżej wynika, że zależność pomiędzy HUI3 a EQ-5D w analizowanym zakresie wartości ma charakter liniowy.

Rysunek 10. Relacja między HUI3 oraz EQ-5D (Gamst-Klaussen 2016 [23])



Na podstawie powyższych danych w arkuszu kalkulacyjnym Excel przy użyciu formuły `=FORECAST.LINEAR()` oszacowano wartości EQ-5D odpowiadające danym z badania Greenough 2004. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń.

Tabela 6. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w analizie

Grupa	HUI3	EQ-5D
Bez hospitalizacji z powodu RSV	0,97	0,97
Po hospitalizacji z powodu RSV	0,93	0,95

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wszystkie użyte wartości dla dzieci od 5 roku życia oszacowano na podstawie EQ-5D. Należy zwrócić uwagę, że jest to wariant bardzo konserwatywny i eksplorowany w celu poznania potencjalnego zakresu zmienności wyniku. Argumenty przeciwko wykorzystaniu EQ-5D w populacji pediatrycznej, które przytoczono w NICE to m.in. ocena w kwestionariuszu sfer zdrowia nieistotnych w tej populacji: samodzielność, niepokój, depresja, codzienne czynności oraz konieczność zastosowania zastępcy.

1.4. Wycena kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt paliwizumabu,
- koszt podania paliwizumabu,

- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej zakażeniem wirusem RS,
- koszty związane ze zgonem w trakcie hospitalizacji,
- koszty powikłań długookresowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.4.1.1. Koszt produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab)

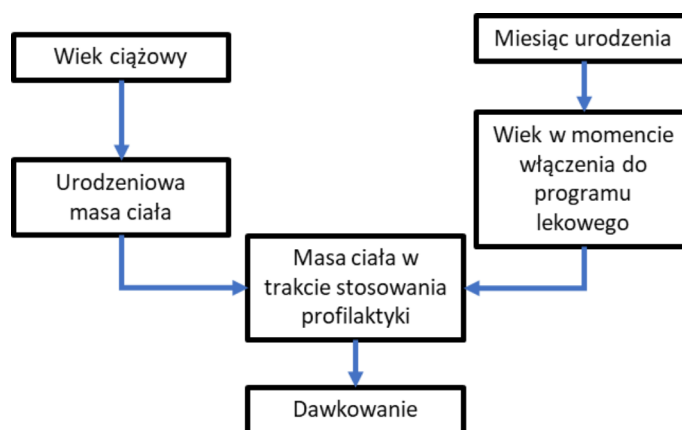
W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie cen produktu leczniczego Synagis®.

Tabela 7. Ceny produktów leczniczych zawierających paliwizumab

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	0,5 ml	1 585,71	1 665,00	1 665,00	bezpłatny
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 ml	3 171,42	3 329,99	3 329,99	bezpłatny

Jednorazowa dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg m.c. [19]. W związku z powyższym zużycie paliwizumabu zależy od masy ciała dziecka w trakcie stosowania profilaktyki, która z kolei jest pochodną szeregu czynników: miesiąca urodzenia, wieku dziecka w momencie włączenia do programu, wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała. Zależność pomiędzy zużyciem paliwizumabu a opisanymi powyżej czynnikami zilustrowano na schemacie poniżej.

Rysunek 11. Czynniki determinujące koszt terapii



Analizowane subpopulacje (BPD, HS-CHD, UMC<1,5kg) będą różnić się między sobą pod względem wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała, ponieważ czynniki te mają różnym wpływie na zapadalność na choroby będące podstawą do kwalifikacji do profilaktyki zakażeń. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale obliczono koszt profilaktyki w 4 populacjach:

- W populacji świadczeniobiorców spełniających obecne kryteria włączenia do programu lekowego, w celu porównania wyników z dostępnymi danymi refundacyjnymi dla paliwizumabu w ramach walidacji;
- W populacji świadczeniobiorców z BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia;

- W populacji świadczeniobiorców z HS-CHD poniżej 2 roku życia;
- W populacji świadczeniobiorców z UMC<1,5kg.

Dodatkowo, w obliczeniach uwzględniono koszt utraconego leku (ang. *wastage*), który wynika z faktu, że paliwizumab dostępny jest w niepodzielnych fiolkach zawierających 50 i 100 miligramów substancji. Po wyznaczeniu dawki wynikającej z masy ciała dziecka dawkę paliwizumabu zaokrąglono do najbliższej kolejnej wielokrotności liczby 50 (najmniejsza dostępna jednorazowa dawka substancji).

Założenia dotyczące rozkładu wieku ciążowego, urodzeniowej masy ciała oraz masy ciała w trakcie pierwszych dwóch lat życia przedstawiono w odpowiednio rozdziale 1.3.1.1, rozdziale 1.3.1.2 i rozdziale 1.3.1.3.

W celu określenia miesiąca urodzenia, przyjęto, że urodzenie może wystąpić w dowolnym miesiącu roku z jednakowym prawdopodobieństwem wynoszącym 1/12. Następnie wyznaczono wiek na początku sezonu zakażeń jako różnicę pomiędzy najbliższym miesiącem sezonu zakażeń a miesiącem urodzenia. Na początku sezonu zakażeń dzieci urodzone w okresie od października do kwietnia są w wieku 0 miesięcy, dzieci urodzone w marcu są w wieku 7 miesięcy, w kwietniu są w wieku 6 miesięcy, w maju są w wieku 5 miesięcy i analogicznie w kolejnych miesiącach aż do września.

Zgodnie z programem lekowym [53] dzieci w momencie włączenia do programu muszą spełniać określone warunki dotyczące wieku w momencie włączenia do programu (obecnie maksymalny wiek 12 miesięcy dla dzieci urodzonych w wieku ciążowym do 28 tyg. lub 6 miesięcy dla dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 29 do 32 tyg.) oraz liczby dawek („Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, urodzi się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki”). W związku z powyższymi zapisami, wiek w momencie włączenia do programu lekowego nie zawsze pokrywa się z wiekiem na początku najbliższego sezonu zakażeń. W przypadku dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 29 do 32 tygodnia w marcu i kwietniu na początku sezonu zakażeń ukończyły one 6 miesiąc życia w związku z czym nie zostaną objęte profilaktyką. W przypadku dzieci urodzonych w wieku ciążowym do 28 tyg. wiek w momencie objęcia profilaktyką będzie taki jak wiek na początku najbliższego sezonu zakażeń. Ponadto, zgodnie z projektem programu lekowego kwalifikowani będą mogli być również świadczeniobiorcy poniżej 2 roku życia z BPD oraz HS-CHD. W przypadku świadczeniobiorców spełniających kryteria kwalifikacji do profilaktyki w drugim sezonie wyznaczono czas pomiędzy początkiem drugiego sezonu zakażeń a miesiącem urodzenia. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na obowiązujące zapisy dotyczące minimalnej liczby dawek, świadczeniobiorcy z BPD i HS-CHD zostaną zakwalifikowani do programu lekowego w pierwszym sezonie w najbliższym październiku (w wieku 6-7 miesięcy) oraz w drugim sezonie w następnym październiku (w wieku 18-19 miesięcy).

Liczba dawek stanowi ostatni czynnik wpływający na koszt profilaktyki. Zgodnie z programem lekowym B.40 świadczeniobiorcy mogą otrzymać od 3 do 5 dawek. Przyjęto, że świadczeniobiorca otrzymuje zatem średnio 4 dawki leku, ale nie mniej niż 3 (w przypadku włączenia do programu lekowego w lutym). W celu weryfikacji powyższego założenia porównano koszt profilaktyki wynikający z danych refundacyjnych NFZ z kosztem oszacowanym na podstawie uwzględniając założenia modelu.

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu od października 2019 do kwietnia 2020 wyznaczono łączną wartość refundacji paliwizumabu w sezonie zakażeń 2019/2020. Liczbę świadczeniobiorców objętych profilaktyką zakażeń w sezonie 2019/2020 przyjęto na podstawie danych NFZ dostępnych w raporcie Helwich 2020 [30]. W tabeli poniżej obliczono średniego kosztu paliwizumabu na świadczeniobiorcę.

Tabela 8. Średni koszt paliwizumabu na świadczeniobiorcę w sezonie 2019/2020

Parametr	Wartość
Wydatki w sezonie 2019/2020 [PLN]	36 127 354,91
Liczba świadczeniobiorców	3 527

Parametr	Wartość
Średni koszt na świadczeniobiorcę [PLN]	10 243,08

Z tabeli powyżej wynika, że przeciętny koszt profilaktyki na świadczeniobiorcę wynosi ok. 10,2 tys. PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt paliwizumabu oszacowany na podstawie opracowanego modelu kosztów, uwzględniającego:

- wiek ciążowy,
- urodzeniową masę ciała,
- założenia dotyczące miesiąca urodzenia i wieku w momencie włączenia do programu lekowego,
- koszt utraconego leku (*wastage*),
- średnią liczbę dawek.

Tabela 9. Oszacowany przeciętny koszt paliwizumabu w populacji objętej refundacją zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.40

Wiek ciążowy	Koszt profilaktyki [PLN]
Wiek ciążowy <=28 tyg.	[REDACTED]
Wiek ciążowy 29-32 tyg.	[REDACTED]
Koszt średni	[REDACTED]

Jak wynika z tabeli wyżej oszacowane średnie koszty paliwizumabu są zbliżone do kosztów wynikających z danych refundacyjnych, co świadczy o wysokiej wiarygodności opracowanego modelu wyceny profilaktyki oraz przyjętych założeń.

Następnie oszacowano koszt profilaktyki dla dzieci z populacji BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, HS-CHD poniżej 2 roku życia oraz UMC<1,5kg wprowadzając do modelu wyceny profilaktyki założenia dotyczące wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała właściwe dla tych subpopulacji. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów paliwizumabu w tych populacjach.

Tabela 10. Koszt paliwizumabu w populacji docelowej

Rok życia	BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia	HS-CHD	UMC<1,5kg
Do 1 roku życia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Do 2 roku życia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	nd
Koszt pomiędzy 1 a 2 rokiem życia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	nd

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

1.4.1.3. Koszty podania paliwizumabu

Koszt podania paliwizumabu przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ *Programy lekowe* [44]. W tabeli poniżej podano koszt związany z pojedynczym podaniem leku.

Tabela 13. Koszt podania paliwizumabu

Świadczenie	Koszt [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

1.4.1.4. Koszty kwalifikacji do profilaktyki zakażeń wirusem RS

Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ *Programy Lekowe* [44]. W tabeli poniżej podano koszt związany z kwalifikacją do profilaktyki zakażeń.

Tabela 14. Koszt kwalifikacji do profilaktyki zakażeń z zastosowaniem paliwizumabu

Świadczenie	Koszt [PLN]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338

1.4.1.5. Koszty leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej zakażeniem wirusem RS

Leczenie ciężkiej choroby dróg oddechowych związana z zakażeniem wirusem RS u dzieci poniżej 2 roku życia odbywa się w warunkach szpitalnych. Przebieg hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS charakteryzuje się intensywnym zużyciem zasobów medycznych. W post-marketingowym badaniu Simon 2018 podano, że w przebiegu hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS w drugim sezonie wystąpiła m.in. konieczność podania tlenu, przyjęcia na oddział intensywnej opieki i zastosowania wentylacji mechanicznej [60].

W badaniu Greenough 2001, w którym przedstawiono retrospektywną analizę dzieci z BPD urodzonych w wieku ciążowym do 32 tygodni, przeciętna długość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wyniosła 39,8 dni, a liczba dni spędzonych na oddziale intensywnej opieki wyniosła średnio 2,9. Dodatkowo zakażenie wiązało się z realizacją dodatkowych wizyt ambulatoryjnych i konsultacji lekarskich związanych z leczeniem choroby dróg oddechowych [27].

W badaniu Feltes 2003, w którym oceniono skuteczność paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca wykazano istotne średnia długość hospitalizacji wynosiła ok. 10,8 dni w ramieniu PAL i 13,7 w ramieniu PLC⁷. W przypadku 13 dzieci w ramieniu PAL oraz 24 dzieci w ramieniu PLC hospitalizacja odbyła się w ramach, przy czym średnia długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki w ramieniu PAL wyniosła 7,8 dni, a w ramieniu PLC 19,2 dni⁸. Wentylację mechaniczną zastosowano u 8 dzieci w ramieniu PAL oraz 14 dzieci w ramieniu PLC, przy czym średnia długość wentylacji wynosiła odpowiednio 5,3 dni i 25,29 dni⁹ [22].

Sampalis 2003 wskazuje, że koszty wynikające z zakażenia wirusem RS ujawniają się w kolejnych dwóch latach po pierwotnej hospitalizacji. W badaniu wskazano, że dzieci, które odbyły w ciągu pierwszych dwóch lat życia hospitalizację z powodu zakażenia wirusem RS wymagały ponad dwa razy częstszych hospitalizacji w wieku od 2 do 4 roku życia w porównaniu do dzieci bez zakażenia wirusem RS (odpowiednio 2,96 i 1,28). Ponadto, w okresie tym w grupie dzieci, po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS wystąpiło większe zapotrzebowanie na terapię oddechową (0,31 i 0,13), wizyty lekarskie (3,6 i 0,9) i ambulatoryjne (18,4 i 7,5).

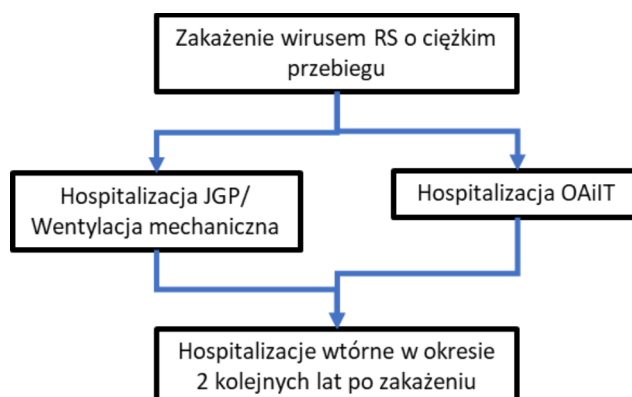
Na podstawie powyższych informacji w ramach wyceny hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS uwzględniono koszt pierwszej hospitalizacji (w ramach JGP lub w ramach OAiT), koszt wentylacji mechanicznej oraz koszty hospitalizacji wtórnych ponoszonych w ciągu dwóch kolejnych lat życia. Na rysunku poniżej przedstawiono schemat wyznaczenia kosztu hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS.

⁷ Wyznaczono jako iloraz łącznej liczby dni hospitalizacji i liczby dzieci hospitalizowanych (każde dziecko liczono raz, nawet jeżeli wymagało kilku hospitalizacji) w ramieniu PAL i PLC, odpowiednio: 367/34 i 863/63.

⁸ Wyznaczono jako iloraz łącznej liczby dni pobytu na OAiT oraz liczby przyjęć na OAiT w ramieniu PAL i PLC, odpowiednio: 101/13 i 461/24.

⁹ Wyznaczono jako iloraz łącznej liczby dni wentylacji mechanicznej oraz liczby dzieci wymagających wentylacji w ramieniu PAL i PLC, odpowiednio: 42/8 i 354/14.

Rysunek 12. Schemat wyznaczenia kosztu leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej z zakażeniem wirusem RS



Hospitalizacja dzieci zakażonych wirusem RS może być rozliczona jako JGP P04 *Choroby dolnych dróg oddechowych* lub P30 *Infekcje wirusowe określone*. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę hospitalizacji rozliczonych w 2020 roku przez NFZ w związku z zakażeniem wirusem RS w tych grupach. Wartość punktową hospitalizacji określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ *Leczenie Szpitalne* [42].

Tabela 15. Hospitalizacje wywołane przez wirus RS w ramach JGP (NFZ 2020)

JGP	ICD 10	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacja
P04 CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	643	3 476
P30 INFEKCJE WIRUSOWE OKREŚLONE	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	4 075	4 011
	J21.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS	3 448	

Z powyższej tabeli wynika, że hospitalizacje związane z zakażeniem wirusem RS częściej rozliczane są w ramach JGP P30 niż P04. Koszt hospitalizacji w ramach JGP wyceniono jako średnią z wartości punktowych hospitalizacji dla JGP P30 i P04 ważonych liczbą zrealizowanych hospitalizacji w 2020 roku.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ *Leczenie Szpitalne* przyjęto, że koszt wentylacji mechanicznej wynosi 337 PLN za osobodzień. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia kosztu wentylacji mechanicznej przy założeniu zużycia zasobu odpowiadającego danym z badania Feltes 2003.

Tabela 16. Koszt wentylacji mechanicznej w oparciu o dane z badania Feltes 2003

Parametr	PAL	PLC	Razem
Liczba pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej	8	14	22
Liczba dni wentylacji mechanicznej	42	354	396
Średnia długość wentylacji mechanicznej	5,25	25,29	18,00
Koszt wentylacji mechanicznej [PLN]	1 769,25	8 521,29	6 066,00

Wentylacja mechaniczna jest finansowana przez NFZ w ramach katalogu świadczeń odrębnych (załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ *Leczenie Szpitalne*) w związku z czym świadczeniodawca nie może rozliczyć jej

jednocześnie z hospitalizacją w ramach JGP (załącznik 1a). Jak wynika z powyższej tabeli koszt wentylacji mechanicznej dla dzieci stosujących PAL jest niższy niż wynosi wartość ryczaftu w grupie P04 i P30, dlatego przyjęto konserwatywnie, że świadczeniodawca zawsze rozliczy hospitalizację w ramach JGP, jeżeli dziecko było objęte profilaktyką. W przypadku dzieci, które nie stosowały profilaktyki koszt wentylacji mechanicznej przekracza wartość ryczaftu dla grup P04 i P30 dlatego założono, że w przypadku konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej świadczeniodawca rozliczy koszt wentylacji zamiast kosztu JGP. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu hospitalizacji JGP/wentylacji, w zależności od stosowania profilaktyki.

Tabela 17. Koszt hospitalizacji JGP/wentylacji mechanicznej

Parametr	Obliczenia	Profilaktyka	Brak profilaktyki
Średni koszt hospitalizacji JGP [PLN]	A	3 934,52	3 934,52
Odsetek dzieci wymagających zastosowania wentylacji mechanicznej	B	24%	22%
Koszt wentylacji mechanicznej [PLN]	C	3 934,52	8 521,29
Ogółem	$(1 - B) \cdot A + B \cdot C$	3 934,52	4 956,14

Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji w ramach OAiIT oszacowano na podstawie danych z badania Feltes 2003 jako iloraz przyjęć na oddział intensywnej opieki i liczby hospitalizacji. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów wymagających przyjęcia na OAiIT

Parametr	PAL	PLC	Razem
Liczba hospitalizacji	34	63	96
Liczba przyjęć na oddział intensywnej opieki	12	24	36
Odsetek hospitalizacji realizowanych w ramach OAiIT	35,3%	38,1%	37,5%

Jak wynika z tabeli powyżej odsetki przyjęć na OAiIT w ramieniu PAL i PLC są zbliżone, dlatego w obliczeniach uwzględniono wartość średnią z obu ramion.

Koszt hospitalizacji w ramach OAiIT jest wyznaczany w oparciu o wartość ryczaftu za osobodzień, który zależy od wyniku w skali TISS-28. Skala TISS-28 mierzy natężenie wysiłku terapeutycznego w siedmiu kategoriach: czynności podstawowe, oddychanie, krążenie, nerki, metabolizm, inne interwencje, OUN¹⁰. W przypadku dzieci wartość w skali TISS-28 przyjmuje wartości z zakresu od 16 do 77 punktów co odpowiada dziennym kosztom płatnika publicznego w wysokości od 749 PLN do 4906 PLN [41]. W ramach konsultacji eksperckich poproszono eksperta-klinicystę o określenie zakresu procedur medycznych najczęściej realizowanych w ramach OAiIT w przypadku dzieci z zakażeniem wirusem RSV. Na podstawie odpowiedzi udzielonych przez eksperta klinicystę obliczono, że wartość TISS-28 w analizowanej populacji prawdopodobnie wynosi ██████████, co odpowiada wartości dziennego ryczaftu równej ██████████. Koszt całkowity hospitalizacji obliczono przy założeniu średniej długości pobytu w OAiIT na podstawie danych z badania Feltes 2003.

Tabela 19. Koszt hospitalizacji w ramach OAiIT

Parametr	Po profilaktyce	Bez profilaktyki
Wartość za osobodzień [PLN]	████████	████████

¹⁰ Ośrodkowy układ nerwowy

Parametr	Po profilaktyce	Bez profilaktyki
Długość hospitalizacji w ramach OAiIT (dni)	7,8	19,2
Koszt całkowity [PLN]	■	■

Wtórne hospitalizacje po przebyciu zakażenia RSV mogą być rozliczane w ramach różnych grup JGP i niekoniecznie opisane jako związane z wirusem RS. Hospitalizacje wtórne mogą wynikać z różnych stanów chorobowych dróg oddechowych następujących w wyniku powikłań po zakażeniu. W związku z powyższym koszt wtórnych hospitalizacji oszacowano w oparciu o wycenę dla hospitalizacji planowej w ramach świadczenia P04 *Choroby dolnych dróg oddechowych* dla hospitalizacji planowej zgodną z Zarządzeniem Prezesa NFZ *Leczenie Szpitalne*.

Częstość wtórnych hospitalizacji w ciągu dwóch lat po hospitalizacji oszacowano na podstawie badania Sampalis 2003 [56]. W analizie uwzględniono jedynie inkrementalny koszt wtórnych hospitalizacji oszacowany jako różnicę pomiędzy liczbą wtórnych hospitalizacji w grupie dzieci, które przebyły zakażenie wirusem RS oraz liczbą hospitalizacji w grupie kontrolnej.

Tabela 20. Koszt wtórnych hospitalizacji w ramach OAiIT

Parametr	Po przebyciu zakażenia wirusem RS	Bez zakażenia wirusem RS	Różnica
Liczba wtórnych hospitalizacji w ciągu 2 lat	2,96	1,28	1,68
Koszt wtórnych hospitalizacji w ciągu 2 lat [PLN]	9 466,08	4 093,44	5 372,64
Koszt wtórnych hospitalizacji na rok [PLN]	4 733,04	2 046,72	2 686,32

Uwzględniając koszty oszacowane w tabelach powyżej (patrz Tabela 17, Tabela 19, Tabela 20) oszacowano średni koszt leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej z zakażeniem wirusem RS. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie obliczeń.

Tabela 21. Podsumowanie obliczeń kosztu leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych spowodowanej przez zakażenie wirusem RS

Parametr	Odsetek chorych leczonych w ramach hospitalizacji	Po profilaktyce	Bez profilaktyki
Koszt hospitalizacji JGP/wentylacji mechanicznej [PLN]	63%	3 934,52	4 956,14
Koszt pobytu w OAiIT [PLN]	38%	16 399,88	37 427,44
Koszt leczenia zakażenia RSV [PLN]		8 609,03	17 132,87
Inkrementalny koszt wtórnych hospitalizacji [PLN]		2 686,32	2 686,32
Łączny koszt zakażenia RSV oraz koszt wtórnych hospitalizacji [PLN]		11 295,35	19 819,19

1.4.1.6. Koszty związane ze zgonem w ramach hospitalizacji

W ramach części hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS występuje zgon chorego. Przyjęto, że zgon chorego występuje w trakcie hospitalizacji w OAiIT, przy czym czas hospitalizacji jest skrócony o połowę, co wynika z założenia, że zgon może wystąpić w dowolnym momencie. Koszt hospitalizacji w ramach OAiIT przedstawiono w rozdziale 1.4.1.3 (patrz Tabela 19).

1.4.1.7. Koszt powikłań długookresowych

Astma jest jednym z częściej występujących powikłań po chorobie wywołanej wirusem RS. Roczny koszt leczenia astmy został oszacowany z uwzględnieniem kosztów przewlekłego leczenia astmy oraz kosztów związanych z zaostrzeniami astmy.

W pracy Wood 2010 [66] zaznaczono, że zaostrzenia astmy w ciągu roku występują przynajmniej 4 razy rocznie. W badaniu Nowak 2008 [51] wskazano, że około 27% zaostrzeń astmy jest leczona ambulatoryjnie, a 73% wymaga hospitalizacji. Podkreślono również, że koszt leczenia ambulatoryjnego zaostrzenia astmy szacuje się na ok 247 PLN. Koszt hospitalizacji spowodowany zaostrzeniem astmy przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [42] w kwocie 2201 PLN. Opierając się o te dane oszacowano, że roczny koszt leczenia zaostrzeń astmy wynosi 6693,68 PLN.

Koszt leczenia przewlekłej astmy został oszacowany w oparciu o dane pochodzące z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53]. Z *Wykazu leków refundowanych* wybrane zostały grupy limitowe w ramach, których refundowane są leki wskazane w leczeniu astmy w populacji pediatrycznej. Ponieważ wybór leków w tych grupach jest szeroki, w analizie uwzględniono jedynie leki wyznaczające podstawy grup limitowych. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane grupy limitowe wraz z lekami wyznaczającymi podstawy limitu.

Tabela 22. Grupy limitowe i podstawy grup limitowych w leczeniu astmy u dzieci

Nazwa grupy limitowej	Grupa limitowa	Lek wyznaczający podstawę limitu
Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	198.0	Zafiron proszek do inhalacji w kaps. twardych 12 µg
Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	199.1	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną
Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	199.2	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną
Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	200.1	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg
Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	200.2	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml
Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	200.4	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml
Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	201.1	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną
Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	204.0	Asmenol, tabl. powł., 10 mg

Roczne zużycie leków stosowanych w leczeniu astmy w populacji pediatrycznej oszacowano na podstawie dawkowania zgodnego z ich charakterystykami [20, 17, 14, 13, 18, 16, 15]. W tabeli poniżej przedstawiono roczne zużycie wybranych leków stosowanych w leczeniu astmy w populacji pediatrycznej.

Tabela 23. Dawkowanie leków na astmę w grupie pediatrycznej

Substancja czynna	Grupa limitowa	Lek wyznaczający podstawę limitu	Zawartość opakowania	Kategoria wiekowa	Dawkowanie	Przeciętne zużycie roczne (opakowania)
Formoteroli fumaras	198.0	Zafiron proszek do inhalacji w kaps. twardych 12 µg	60	Od 5 roku życia	1- 2 x d	9

Substancja czynna	Grupa limitowa	Lek wyznaczający podstawę limitu	Zawartość opakowania	Kategoria wiekowa	Dawkowanie	Przeciętne zużycie roczne (opakowania)
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.1	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	120	Od 12 roku życia	4 x d	12
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.2	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	60	Od 12 roku życia	4 x d	24
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.2	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	60	od 4 do 12 roku życia	2 x d	12
Ciclesonidum	200.1	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120	Od 12 roku życia	1 x d	3
Budesonidum	200.2	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20	od 6miesiąca do 12 roku życia	1-2 x d	27
Budesonidum	200.4	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20	Od 12 roku życia	2-4 x d	55
Ipratropii bromidum	201.1	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	200	od 6 roku życia	8 x d	15
Montelukastum	204.0	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28	od 15 roku życia	1 x d	13

Średni roczny koszt w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej wybranych leków stosowanych w leczeniu astmy w populacji pediatrycznej wyznaczono jako rocznego zużycia (patrz Tabela 23) leków oraz odpowiednio kosztów płatnika publicznego i cen detalicznych zgodnych z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53]. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń.

Tabela 24. Wycena średniego kosztu rocznego poszczególnych leków na astmę

Substancja czynna	Grupa limitowa	Lek wyznaczający podstawę limitu	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt płatnika publicznego [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Formoteroli fumaras	198.0	Zafiron proszek do inhalacji w kaps. twardych 12 µg	60,35	6,31	54,04	493,12
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.1	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	70,48	3,2	67,28	818,57
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.2	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	86,82	3,2	83,62	2 034,75
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	199.2	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	86,82	3,2	83,62	1 017,38
Ciclesonidum	200.1	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	144,24	12,8	131,44	399,80
Budesonidum	200.2	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	64,86	3,2	61,66	1 687,94
Budesonidum	200.4	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	80,09	3,2	76,89	4 209,73

Substancja czynna	Grupa limitowa	Lek wyznaczający podstawę limitu	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt płatnika publicznego [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Ipratropii bromidum	201.1	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	19,30	3,56	15,74	229,80
Montelukastum	204.0	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	22,31	6,99	15,32	199,71

Na podstawie charakterystyk wybranych produktów leczniczych zidentyfikowano 6 grup wiekowych w populacji pediatrycznej, które różnią się pod względem dostępności produktów leczniczych: 0-4 r.ż.; 4-5 r.ż.; 5-6 r.ż.; 6- 12 r.ż.; 12-15 r.ż.; 15-18 r.ż. Koszt leczenia astmy w zależności od wieku świadczeniobiorcy oszacowano jako średni koszt wybranych leków (patrz Tabela 24) wskazanych do stosowania w określonych kategoriach wiekowych (patrz Tabela 23).

Tabela 25. Średni koszt roczny profilaktyki i leczenia astmy z perspektywy płatnika publicznego

Grupa wiekowa	Koszt roczny profilaktyki astmy względem grupy wiekowej [PLN]	Koszt roczny leczenia astmy względem grupy wiekowej [PLN]
0-4 r.ż.	1 686,57	8 380,25
4-5 r.ż.	1 351,98	8 045,66
5-6 r.ż.	1 065,67	7 759,35
6- 12 r.ż.	856,71	7 550,39
12-15 r.ż.	1 230,15	7 923,83
15-18 r.ż.	1 082,94	7 776,62

Tabela 26. Średni koszt roczny profilaktyki i leczenia astmy z perspektywy wspólnej

Grupa wiekowa	Koszt roczny profilaktyki astmy względem grupy wiekowej [PLN]	Koszt roczny leczenia astmy względem grupy wiekowej [PLN]
0-4 r.ż.	1 774,17	8 467,85
4-5 r.ż.	1 415,24	8 108,92
5-6 r.ż.	1 117,58	7 811,26
6- 12 r.ż.	908,63	7 602,31
12-15 r.ż.	1 298,83	7 992,51
15-18 r.ż.	1 154,83	7 848,51

1.4.1.8. Koszt zdarzeń niepożądanych

Koszt zdarzeń niepożądanych w wariantcie podstawowym wyznaczono w oparciu o wyniki z badania *Impact RSV 1998* [33], które jako jedyne umożliwia porównanie grup paliwizumabu oraz placebo.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy [PLN]		Występowanie w grupie paliwizumabu	Występowanie w grupie placebo
	Hospitalizacja	Ambulatorium		
Biegunka	1 738,00	44,00	0,200%	2,0%
Choroba górnych dróg oddechowych	1 506,00	44,00	0,200%	1,0%
Gorączka	2 433,00	44,00	1,497%	5,6%
Kaszel	1 506,00	44,00	0,100%	0,6%
Katar	1 506,00	44,00	0,299%	0,6%
Nerwowość	2 375,00	44,00	1,297%	5,0%

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy [PLN]		Występowanie w grupie paliwizumabu	Występowanie w grupie placebo
	Hospitalizacja	Ambulatorium		
Nieprawidłowa czynność wątroby	1 738,00	44,00	0,100%	0,6%
Podwyższone ALT	1 738,00	44,00	0,200%	0,6%
Podwyższone AST	1 738,00	44,00	0,299%	1,0%
Reakcja w miejscu iniekcji	2 375,00	44,00	0,798%	4,6%
Wymioty	1 738,00	44,00	0,200%	0,6%
Wysypka	2 375,00	44,00	0,100%	1,8%

Wyżej wymienione zdarzenia niepożądane mogą być leczone zarówno w warunkach szpitalnych jak również w warunkach ambulatoryjnych.

Każdemu z powyższych zdarzeń niepożądanych przyporządkowano JGP, w ramach której może być rozliczone leczenie tego zdarzenia. Wycenę JGP zaczerpnięto z *Zarządzenia Leczenie Szpitalne* [42].

Przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach opieki ambulatoryjnej jest równy kosztowi świadczenia *W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, zgodnie z *Zarządzeniem Opieka Ambulatoryjna* wynoszącemu 44 PLN [43].

Zdarzenia niepożądane były raportowane w przebiegu lekkim i umiarkowanym, dlatego założono, że połowa zdarzeń jest leczona w przebiegu ambulatoryjnym, połowa w warunkach szpitalnych, co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ diagnostyka oraz samo leczenie nawet łagodnego zdarzenia niepożądanego może wymagać hospitalizacji wśród małych dzieci.

Jest to założenie najbardziej prawdopodobne dla populacji rozważanej w niniejszej analizie.

Tabela 28. Oszacowany koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

JGP	Koszt dla populacji paliwizumabu [PLN]		Koszt dla populacji placebo [PLN]	
	Hospitalizacja	AOS	Hospitalizacja	AOS
P01 Astma lub trudności w oddychaniu	0,00	0,00	0,00	0,00
P03 Choroby górnego odcinka dróg oddechowych	9,02	0,26	33,13	0,97
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	0,00	0,00	0,00	0,00
P06 Małe infekcje (w tym choroby immunologiczne)	36,42	0,66	136,25	2,46
P12 Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	17,35	0,44	83,42	2,11
P15 Zaburzenia zachowania	30,81	0,57	118,75	2,20
P20 Choroby skóry, układu mięśniowo-kostnego lub tkanki łącznej	21,33	0,40	152,00	2,82
P36 Poważne choroby gardła, uszu i nosa < 18 r.ż.,	0,00	0,00	0,00	0,00
Suma kosztów	114,93	2,33	523,55	10,56
Koszt/pacjent	58,63		267,06	

1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [63] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN [68].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumentacji).

Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Próg opłacalności	166 758	166 758	nd	nd	Obwieszczenie Prezesa GUS [68]
Koszt dawki paliwizumabu [PLN]	█	█	█	█	Dane od Zamawiającego
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	5%	0%	nd	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [55]
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,50%	3,50%	0%	nd	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [55]
Horyzont czasowy AE (lata)	100	100	18	75	Dożywotni horyzont czasowy (patrz rozdział 1.1.4)
Płeć (odsetek kobiet)	31%	31%	50%	nd	Cegielska 2018 [10], wartość średnia
█	█	█	█	█	█
Skuteczność					
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	16%	nd	nd	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ i GUS z 2020 r. (patrz rozdział 1.3.2)
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%	16%	14%	Oszacowanie na podstawie danych NFZ i publikacji;
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	75%	64%	69%	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ i GUS
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%	16%	9%	z 2020 r.; Impact-RSV, Han 2015, Lacaze-Masmonteil

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	68%	64%	66%	2003, Simon 2018, Chang 2010, Feltes 2003, Li 2017,
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%	16%	10%	Medrano Lopez 2010, Notario 2014, Tavsu 2014, Castillo 2017 [33, 35, 60, 62, 9]
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	76%	64%	70%	
Śmiertelność					
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,9%	5,74%	nd	Sanchez-Luna 2016 [57], Weiner 2012 [64]
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	8,11%	nd	nd	Sampalis 2003 [56]
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	1,58%	nd	nd	Sampalis 2003 [56]
Powikłania długookresowe					
Przewlekle po hospitalizacji	2,56%	2,56%	33%	43,00%	Sampalis 2003, Schmidt 2017, Sigurs 2005 [56, 106, 59]
Przewlekle bez hospitalizacji	0,51%	0,51%	10%	8,00%	
Koszt podania					
Dawka paliwizumabu (mg/kg m.c.)	15	15	nd	nd	ChPL Synagis [104]
Minimalna zawartość opakowania (do wastage)	50	50	1	nd	ChPL Synagis [104]
Koszt podania paliwizumabu	108,16	108,16	nd	nd	Zarządzenie Prezesa NFZ Programy lekowe [44]
Koszt zdarzeń niepożądanych					
PAL: Koszt zdarzeń niepożądanych	58,63	58,63	2213,28	nd	Impact-RSV 1998; Lacaze-Masmonteil 2003, Impact-RSV 1998, Chang 2010, Castillo 2017 [33, 35, 60, 62, 9]
PLC: Koszt zdarzeń niepożądanych	267,06	267,06	2387,01	nd	
Koszt hospitalizacji związane z RSV					
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIT	■	■	■	■	Konsultacje eksperckie

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Koszt astmy w długim okresie					
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	4	2	3	Wood 2010 [66], Bisgaard 2004 [5], średnia arytmetyczna
Odsetek leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,73	0,50	1,00	Nowak 2008 [51]
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	2 201	3988,3	nd	Zarządzenie Leczenie szpitalne [41]
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	247	44	nd	Nowak 2008 [51], zarządzenie Prezesa NFZ
Leczenie astmy w 0-4 r.ż.	1 687	1 687	1 774,17	nd	Obwieszczenie MZ
Leczenie astmy w 4-5 r.ż.	1 352	1 352	1 415,24	nd	w sprawie Wykazu leków refundowanych,
Leczenie astmy w 5-6 r.ż.	1 066	1 066	1 117,58	nd	charakterystyki produktów leczniczych stosowanych
Leczenie astmy w 6- 12 r.ż.	857	857	908,63	nd	w leczeniu astmy [20, 17, 14,
Leczenie astmy w 12-15 r.ż.	1 230	1 230	1 298,83	nd	13, 18, 16, 15]
Leczenie astmy w 15-18 r.ż.	1 083	1 083	1 154,83	nd	

1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania PAL vs PLC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 30.

Wynik	Wynik analizy podstawowej	PAL		PLC		
		Zakres zmienności		Zakres zmienności		
		Minimalny	Maksymalny	Wynik analizy podstawowej	Minimalny	Maksymalny
<i>BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>HS-CHD</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>UMC < 1,5kg</i>						
Koszt całkowity						
QALY						

Tabela 31.

Wynik	Wynik analizy podstawowej	PAL		PLC		
		Zakres zmienności		Zakres zmienności		
		Minimalny	Maksymalny	Wynik analizy podstawowej	Minimalny	Maksymalny
<i>BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>HS-CHD</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>UMC < 1,5kg</i>						
Koszt całkowity						
QALY						

Tabela 32.

Wynik	PAL			PLC		
	Wynik analizy podstawowej	Zakres zmienności		Wynik analizy podstawowej	Zakres zmienności	
		Minimalny	Maksymalny		Minimalny	Maksymalny
<i>BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>HS-CHD</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>UMC < 1,5kg</i>						
Koszt całkowity						
QALY						

Tabela 33.

Wynik	PAL			PLC		
	Wynik analizy podstawowej	Zakres zmienności		Wynik analizy podstawowej	Zakres zmienności	
		Minimalny	Maksymalny		Minimalny	Maksymalny
<i>BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>HS-CHD</i>						
Koszt całkowity						
QALY						
<i>UMC < 1,5kg</i>						
Koszt całkowity						
QALY						

1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.8.1. Analiza podstawowa w populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 100-letniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 34.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	139 939,39
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 35.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	148 389,15
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 36.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	139 927,55
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 37.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	148 377,31
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

1.8.2. Analiza podstawowa w populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.

Tabela 38.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	115 025,54
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 39.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	122 027,55
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 40.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	115 015,23
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 41.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	122 017,24
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

1.8.3. Analiza podstawowa w populacji UMC<1,5kg

Tabela 42.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	65 433,79
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 43.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	69 609,14
Cena progowa Synagis, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 44.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	115 015,23
Cena progowa Synagis®, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis®, 1 ml	n.d.	n.d.	

Tabela 45.

Wynik	PAL	PLC	PAL vs PLC
Koszt całkowity			
Koszt PAL			
QALY			
ICUR	n.d.	n.d.	69 600,32
Cena progowa Synagis®, 0,5 ml	n.d.	n.d.	
Cena progowa Synagis®, 1 ml	n.d.	n.d.	

1.9. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.6.

Poniższe rozdziały zawierają tabele przedstawiające wyniki analizy wrażliwości.

1.9.1.1. Analiza wrażliwości w populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.

Tabela 46.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC					
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml			
		Wynik analizy podstawowej												
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%												
Horizont czasowy AE	100	18												
Horizont czasowy AE	100	75												
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%												
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%												
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%												
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	64%												
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	69%												
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%												
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%												

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej											
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej			■	■	■	■	■	■	■	■	139 939,39	■	■
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01	■	■	■	■	■	■	■	■	140 200,45	■	■
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	131 575,10	■	■
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	122 458,68	■	■
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2	■	■	■	■	■	■	■	■	140 456,41	■	■
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3	■	■	■	■	■	■	■	■	140 197,90	■	■
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50	■	■	■	■	■	■	■	■	139 939,39	■	■
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00	■	■	■	■	■	■	■	■	139 939,39	■	■
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3	■	■	■	■	■	■	■	■	139 939,39	■	■
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44	■	■	■	■	■	■	■	■	139 939,39	■	■

Tabela 47.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR
			Wynik analizy podstawowej					148 389,15	
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						56 010,40	
Horizont czasowy AE	100	18						299 863,41	
Horizont czasowy AE	100	75						150 030,36	
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%						147 720,35	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%						102 295,78	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%						163 734,30	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	64%						175 082,53	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	69%						160 699,32	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%						71 791,94	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%						188 369,01	
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%						3 654 040,49	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej											
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC			
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml	
Wynik analizy podstawowej												
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanых	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01								148 389,15		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT										140 024,86		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT										130 908,44		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2								148 906,17		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3								148 647,66		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50								148 389,15		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00								148 389,15		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3								148 389,15		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44								148 389,15		

Tabela 48.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR
	Wynik analizy podstawowej							139 927,55	
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						52 789,74	
Horizont czasowy AE	100	18						282 776,23	
Horizont czasowy AE	100	75						141 475,17	
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%						139 296,88	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%						96 225,78	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%						154 476,48	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	64%						165 198,02	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	69%						151 581,51	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%						67 711,73	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%						177 620,53	
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%						3 445 528,86	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC			
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml	
Wynik analizy podstawowej												
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC						
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml				
Wynik analizy podstawowej															
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01													
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT															
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT															
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2													
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3													
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50													
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00													
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3													
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44													

Tabela 49.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR
	Wynik analizy podstawowej							148 377,31	
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						56 003,42	
Horizont czasowy AE	100	18						299 841,16	
Horizont czasowy AE	100	75						150 018,38	
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%						147 708,56	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%						102 283,92	
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%						163 722,46	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	64%						175 070,66	
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	69%						160 687,46	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%						71 786,62	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%						188 353,75	
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%						3 653 730,52	



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej													
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	■	■	■	■	■	■	■	■	148 377,31	■	■
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	■	■	■	■	■	■	■	■	125 157,53	■	■
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	■	■	■	■	■	■	■	■	125 157,53	■	■
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	■	■	■	■	■	■	■	■	121 183,86	■	■
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	■	■	■	■	■	■	■	■	112 582,56	■	■
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	■	■	■	■	■	■	■	■	156 266,14	■	■
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	■	■	■	■	■	■	■	■	154 542,15	■	■
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	■	■	■	■	■	■	■	■	148 377,31	■	■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej											148 377,31		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01									148 638,36		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT											140 013,01		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT											130 896,60		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2									148 894,33		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3									148 635,82		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50									148 377,31		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00									148 377,31		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3									148 377,31		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44									148 377,31		

1.9.2. Analiza wrażliwości w populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.

Tabela 50. [Redacted]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej													
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	115 025,54	[Redacted]	[Redacted]
Horizont czasowy AE	100	18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	227 828,28	[Redacted]	[Redacted]
Horizont czasowy AE	100	75	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	116 272,43	[Redacted]	[Redacted]
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	114 517,26	[Redacted]	[Redacted]
HS-CHD:													
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	130 749,88	[Redacted]	[Redacted]
HS-CHD:													
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	9%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	207 179,30	[Redacted]	[Redacted]
HS-CHD:													
Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	64%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	121 904,97	[Redacted]	[Redacted]
HS-CHD:													
Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	66%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	118 373,11	[Redacted]	[Redacted]
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	55 913,30	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej											
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej											
Minimalna zawartość opakowania (do wastage)	50	50	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanых	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wynik TIS5-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT											
Wynik TIS5-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3	█	█	█	█	█	█	█	█	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50	█	█	█	█	█	█	█	█	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji											
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3	█	█	█	█	█	█	█	█	█
									115 025,54	115 025,54	█
									115 025,54	115 025,54	█
									115 357,99	█	█
									106 011,40	█	█
									96 186,71	█	█
									115 487,26	█	█
									115 256,40	█	█
									115 025,54	█	█
									115 025,54	█	█
									115 025,54	█	█
									115 025,54	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC	
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej								115 025,54
Koszt								
zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44						115 025,54

Tabela 51.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC	
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej								122 027,55
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						45 843,81
Horyzont czasowy AE	100	18						241 691,19
Horyzont czasowy AE	100	75						123 350,34
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%						121 488,33
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%						138 599,39
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	9%						219 148,33

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC			
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej								122 027,55		
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	64%						129 292,15		
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	66%						125 562,55		
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%						59 300,72		
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%						154 770,69		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%						3 001 140,92		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%						3 001 140,92		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%						102 731,91		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%						102 731,91		
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%						98 634,47		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej											122 027,55		
Powikłania przewlekle po hospitalizacji	2,56%	43,00%									91 425,89		
Powikłania przewlekle bez hospitalizacji	0,51%	10%									129 734,10		
Powikłania przewlekle bez hospitalizacji	0,51%	8,00%									128 031,92		
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50									122 027,55		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01									122 360,00		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT											113 013,41		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT											103 188,72		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2									122 489,27		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3									122 258,41		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC					
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	QALY	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej														
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50	█	█	█	█	█	█	█	█	█	122 027,55	█	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█	122 027,55	█	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	122 027,55	█	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44	█	█	█	█	█	█	█	█	█	122 027,55	█	█

Tabela 52.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC					
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	QALY	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej														
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%	█	█	█	█	█	█	█	█	█	115 015,23	█	█
Horizont czasowy AE	100	18	█	█	█	█	█	█	█	█	█	43 184,77	█	█
Horizont czasowy AE	100	75	█	█	█	█	█	█	█	█	█	227 808,75	█	█
Horizont czasowy AE	100	75	█	█	█	█	█	█	█	█	█	116 262,01	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej											
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HS-CHD:											
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HS-CHD:											
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	9%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HS-CHD:											
Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	64%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HS-CHD:											
Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	66%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV											
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV											
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji											
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji											
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej											
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml		
Wynik analizy podstawowej													
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	115 015,23	█	█
Powikłania przewlekle po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	█	█	█	█	91 854,38	█	█
Powikłania przewlekle po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	84 717,65	█	█
Powikłania przewlekle bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	█	█	█	█	122 627,54	█	█
Powikłania przewlekle bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	█	█	█	█	120 946,31	█	█
Miminalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	█	█	█	█	115 015,23	█	█
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanых	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01	█	█	█	█	█	█	█	█	115 347,68	█	█
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	106 001,09	█	█
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	96 176,40	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC	
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej			█	█	█	█	115 015,23	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2	█	█	█	█	115 476,95	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3	█	█	█	█	115 246,09	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50	█	█	█	█	115 015,23	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00	█	█	█	█	115 015,23	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3	█	█	█	█	115 015,23	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44	█	█	█	█	115 015,23	█

Tabela 53.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC	
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej								
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						
Horizont czasowy AE	100	18					241 671,66	
Horizont czasowy AE	100	75					123 339,92	
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%					121 478,07	
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%					138 589,09	
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	9%					219 138,07	
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	64%					129 281,84	
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	66%					125 552,24	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%					59 296,12	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%					154 757,39	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC					
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml	
Wynik analizy podstawowej												
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	122 017,24	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	3 000 869,02	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	102 723,25	█	█
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	█	█	█	102 723,25	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	█	█	█	98 490,12	█	█
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	█	█	█	91 240,30	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	█	█	█	129 764,40	█	█
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	█	█	█	128 053,27	█	█
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	█	█	█	122 017,24	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC			
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml
Wynik analizy podstawowej								122 017,24		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01						122 349,69		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających QALIT								113 003,10		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających QALIT								103 178,41		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2						122 478,96		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3						122 248,10		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50						122 017,24		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00						122 017,24		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3						122 017,24		
Koszt zaostrzenia astmy lezonego ambulatoryjnie	247	44						122 017,24		

1.9.3. Analiza wrażliwości w populacji UMC<1,5kg

Tabela 54.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC			
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml	
		Wynik analizy podstawowej	14 394,02					65 433,79				
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%						23 908,82				
Horyzont czasowy AE	100	18						127 148,43				
Horyzont czasowy AE	100	75						66 129,20				
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%						65 150,21				
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%						70 287,11				
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	10%						114 509,96				
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	64%						80 094,07				
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	70%						72 114,25				
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%						32 055,88				
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%						82 858,90				

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC				
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
	Wynik analizy podstawowej		14 394,02				65 433,79		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%					1 604 315,03		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%					1 604 315,03		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%					54 846,08		
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%					54 846,08		
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%					46 961,56		
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%					41 427,17		
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%					72 418,50		
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%					70 861,91		
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50					65 433,79		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej		Nowa wartość parametru		PAL		PLC		PAL vs PLC	
					Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej					14 394,02	█	█	█	65 433,79	█
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58,63; 267,06	2213,28; 2387,01			█	█	█	█	65 773,53	█
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	█	█			█	█	█	█	57 029,01	█
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	█	█			█	█	█	█	47 868,47	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2			█	█	█	█	65 841,73	█
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3			█	█	█	█	65 637,76	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50			█	█	█	█	65 433,79	█
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00			█	█	█	█	65 433,79	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3			█	█	█	█	65 433,79	█
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44			█	█	█	█	65 433,79	█

Tabela 55.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL			PLC			PAL vs PLC					
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml			
	Wynik analizy podstawowej												69 609,14	
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%											25 459,48	
Horizont czasowy AE	100	18											135 260,85	
Horizont czasowy AE	100	75											70 348,92	
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%											69 307,47	
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%											74 716,65	
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	10%											121 255,96	
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	64%											85 081,53	
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	70%											76 659,66	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%											34 083,58	
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%											88 155,43	
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%											1 706 965,64	

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC		Cena progowa Synagis, 1 ml
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	
Wynik analizy podstawowej							
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	69 609,14
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	1 706 965,64
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	58 345,00
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	50 926,76
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	45 328,85
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	76 672,73
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	75 098,59
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	69 609,14

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC				
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej							69 609,14		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądaných	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01					69 948,88		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							61 204,36		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							52 043,82		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2					70 017,08		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3					69 813,11		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50					69 609,14		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00					69 609,14		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3					69 609,14		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44					69 609,14		

Tabela 56.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC				
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 1 ml	
	Wynik analizy podstawowej										65 424,97
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%									23 903,34
Horizont czasowy AE	100	18									127 131,44
Horizont czasowy AE	100	75									66 120,29
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%									65 141,43
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%									70 278,30
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	10%									114 501,20
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	64%									80 085,25
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	70%									72 105,43
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%									32 051,98
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%									82 847,51
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%									1 604 080,36

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC		Cena progowa Synagis, 1 ml
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	
Wynik analizy podstawowej							
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%	█	█	█	█	65 424,97
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	1 604 080,36
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%	█	█	█	█	54 838,68
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%	█	█	█	█	46 835,16
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%	█	█	█	█	41 265,70
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%	█	█	█	█	72 454,31
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%	█	█	█	█	70 887,76
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50	█	█	█	█	65 424,97

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC				
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej							65 424,97		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58,63; 267,06	2213,28; 2387,01					65 764,72		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							57 020,19		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							47 859,66		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2					65 832,92		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3					65 628,94		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50					65 424,97		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00					65 424,97		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3					65 424,97		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44					65 424,97		

Tabela 57.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	PAL		PLC		PAL vs PLC		
			Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR
Wynik analizy podstawowej									
Stopy dyskontowe (kosztów i efektów zdrowotnych)	5%; 3,5%	0%; 0%							69 600,32
Horizont czasowy AE	100	18							25 453,99
Horizont czasowy AE	100	75							135 243,86
Płeć (odsetek kobiet)	31%	50%							70 340,01
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%							69 298,69
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	10%							74 707,85
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	64%							121 247,21
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	70%							85 072,71
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	5,7%							76 650,85
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,0%							34 079,69
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%							88 144,04
									1 706 730,97

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC		Cena progowa Synagis, 1 ml
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	
	Wynik analizy podstawowej						
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	0,00%					1 706 730,97
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%					58 337,61
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	0,00%					58 337,61
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	33%					50 800,36
Powikłania przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	43,00%					45 167,38
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	10%					76 708,54
Powikłania przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	8,00%					75 124,44
Minimalna zawartość opakowania (do wstęgi)	50	50					69 600,32

Parametr	PAL		PLC		PAL vs PLC				
	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa Synagis, 0,5 ml	Cena progowa Synagis, 1 ml
Wynik analizy podstawowej							69 600,32		
Wariant oszacowania kosztu zdarzeń niepożądanych	58.63; 267.06	2213.28; 2387.01					69 940,06		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							61 195,54		
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT							52 035,00		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	2					70 008,26		
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	3					69 804,29		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,50					69 600,32		
% leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	1,00					69 600,32		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	3988,3					69 600,32		
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	44					69 600,32		

1.9.4. 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. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1000 symulacji dla każdej subpopulacji.

W tabeli poniżej zaprezentowano testowane parametry wraz z parametrami rozkładów. Wszystkie testowane parametry reprezentują odsetki w związku z powyższym wykorzystano rozkład normalny ograniczony na przedziale od 0 do 1.

Tabela 58. Rozkłady parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości

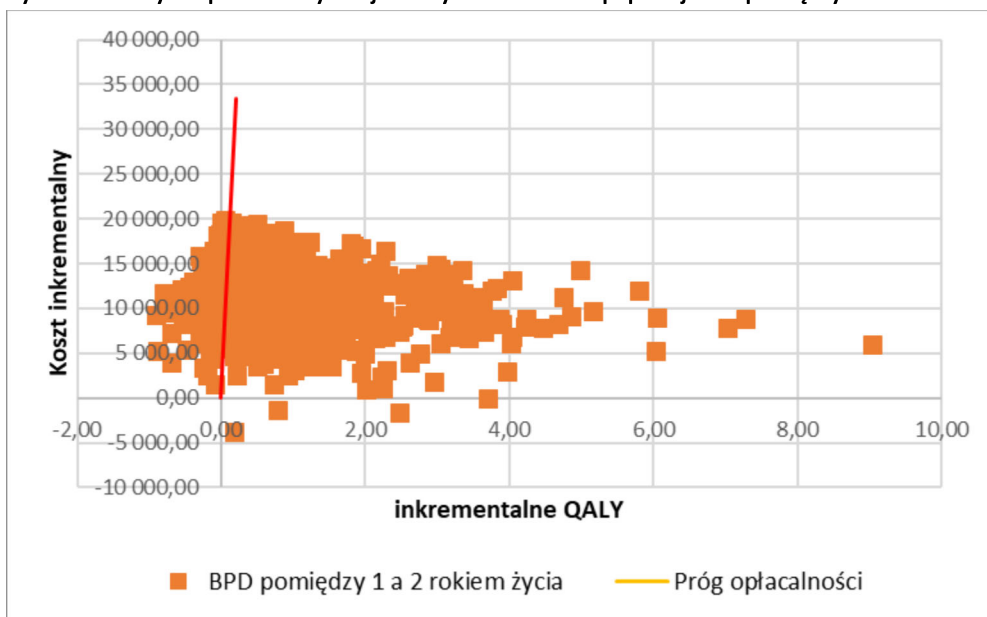
Parametr	Wartość oczekiwana	95% Przedział ufności		ln(SE)	Rozkład
		dolna granica	górną granica		
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	15,8%	7,7%	32,2%	36,5%	Normalny
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	74,8%	63,7%	82,5%	18,5%	Normalny
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	67,5%	57,9%	75,0%	13,3%	Normalny
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76,5%	64,2%	84,5%	21,3%	Normalny
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,8%	1,2%	9,7%	Normalny
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,1%	4,7%	14,0%	27,3%	Normalny
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	1,2%	2,0%	12,5%	Normalny

Poniżej przedstawiono wyniki wykonanej probabilistycznej analizy wrażliwości.

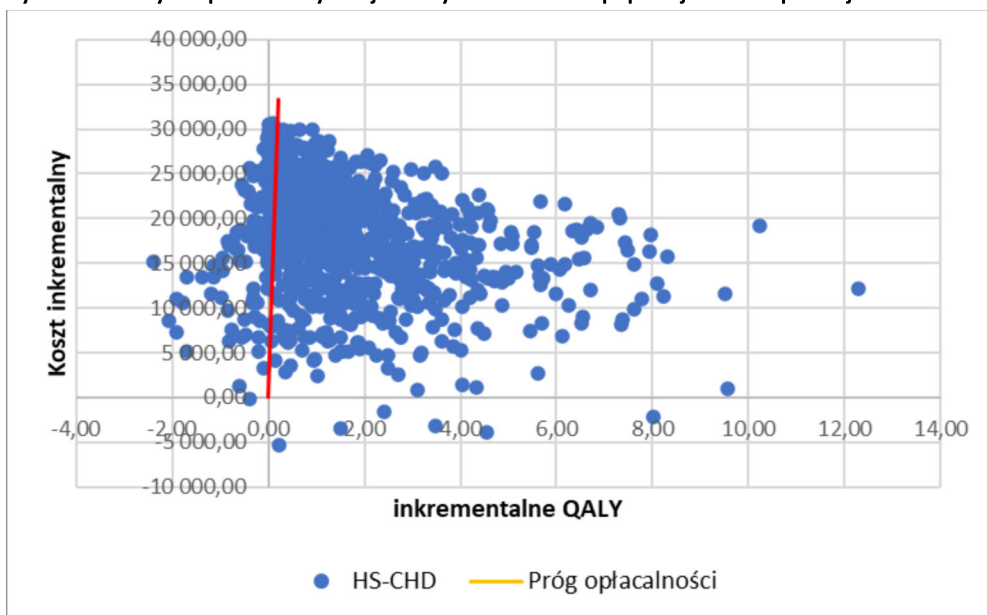
Tabela 59. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wynik	BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia		HS-CHD		UMC < 1,5kg	
	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY
Wynik analizy podstawowej						
Wynik analizy wrażliwości						
Odchylenie standardowe						
Prawdopodobieństwo opłacalności	90%		91%		94%	

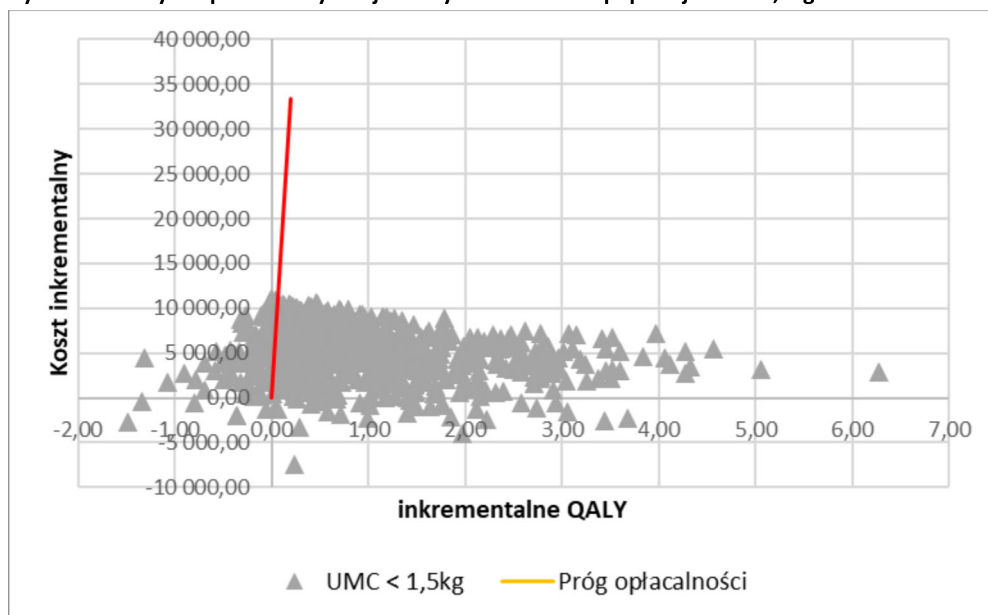
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.



Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.



Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji UMC<1,5kg.



1.10. Ograniczenia i dyskusja

1.10.1. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy.

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie, co wynika z uwzględnienia w analizie ryzyka zgonu. W związku z niepewnością wynikającą z modelowania w długim horyzoncie czasowym przyjęto, że różnice w ryzyku zgonu wynikające z zakażenia wirusem RS mają wpływ jedynie w trakcie hospitalizacji i w ciągu dwóch lat po hospitalizacji, zgodnie z danymi z badania Sampalis 2003 [56]. Po upływie tego okresu ryzyko zgonu modelowano na podstawie danych z tablic trwania życia populacji Polski GUS. Podejście takie jest konserwatywne.
- Uwzględniono tylko jeden typ powikłań długookresowych zakażenia wirusem RS: astmę, co jest podejściem konserwatywnym. Założono, że wpływ na efekty zdrowotne (jakość życia) powikłań długookresowych dotyczy w okresie od 2 do 17 roku życia. Założenie to takie jest powszechne w innych analizach ekonomicznych, np. Weiner 2012 [64]. Należy też zwrócić uwagę, że w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, wpływ na koszty powikłań długookresowych dotyczy okresu od 4 do 17 roku życia.
- W analizie założono, że świadczeniobiorca otrzymuje średnio 4 dawki paliwizumabu (zgodnie z programem lekowym może otrzymać od 3 do 5 dawek). W ramach walidacji kosztów stwierdzono, że koszt paliwizumabu otrzymany przy założeniu 4 dawek jest zgodny z kosztem wynikającym z danych NFZ co do kilkudziesięciu PLN.
- W populacji HS-CHD nie uwzględniano kosztu operacji serca, gdyż przyjęto, że w czasie trwania pojedynczego cyklu (1 rok) operacja serca będzie wykonana u wszystkich dzieci z HS-CHD.

1.10.2. Dyskusja

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (ang. respiratory syncytial virus – RSV) jest wysoce zakaźnym patogenem, będącym główną przyczyną epidemii zakażeń dróg oddechowych, powtarzających się każdego roku. [30] Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko RSV, jedyną kluczową strategią zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV jest uodpornienie bierne [61].

Hospitalizacja spowodowana zakażeniem wirusem RS przyczynia się do znacznego stresu niemowlęcia, a ciężki przebieg choroby, może prowadzić do poważnych powikłań, w tym niewydolności oddechowej [34]. Jednym z powikłań u dzieci z infekcją wirusem RS jest nawracający świszczący oddech, który objawia się najczęściej w miesiącach zimowych. Może on negatywnie wpływać na jakość życia, bezpośrednio poprzez objawy oddechowe, zaburzenia snu i/lub objawy żołądkowo-jelitowe. Do konsekwencji zakażenia RSV, które ujawniają się w długim okresie zaliczana także bywa astma, alergia a także zwiększona częstość hospitalizacji [48].

Do najgroźniejszych powikłań zakażenia wirusem RS należy zgon zakażonego dziecka. W badaniu Sanchez-Luna 2016 [57], dotyczącym dzieci hospitalizowanych z powodu RSV zgon stwierdzono u 1%, natomiast w przypadku dzieci przyjętych na oddział intensywnej terapii ryzyko zgonu może sięgać 4,3%-6,1% (Weiner 2012 [64]).

Jakość życia dzieci w wieku 5 lat, które przebyły zakażenie wirusem RS w okresie niemowlęcym oceniano przy użyciu kwestionariusza Health Utility Index w wersjach 2 i 3 (odpowiednio HUI2, HUI3) w badaniu Greenough 2004 [26]. Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy jakością życia wyrażoną przy pomocy HUI2 dzieci, które przebyły zakażenie wirusem RS w porównaniu do dzieci, które nie przebyły zakażenia. Mediana HUI2 wynosiła odpowiednio 0,88 i 0,95 ($p=0,088$). W przypadku zastosowania HUI3 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (odpowiednio 0,93 i 0,97).

W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RS posłużono się modelem farmakoekonomicznym opracowanym *de novo*, który łączy technikę drzewa decyzyjnego oraz łańcucha Markowa. Konstrukcja modelu nie odbiega od podobnych modeli stosowanych w innych analizach ekonomicznych dotyczących paliwizumabu i odpowiada analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Zestaw użyteczności przyjęty w modelu opiera się na publikacji Greenough 2004 [26], która jest powszechnie stosowanym źródłem w innych analizach ekonomicznych [45,58,57,6] dla tego problemu zdrowotnego. W analizie przyjęto szereg konserwatywnych założeń, takich jak nienaliczanie kosztów i efektów zdrowotnych powikłań długookresowych po ukończeniu 18 roku życia i brak różniącego wpływu na przeżycie całkowite powikłań po dwóch latach od hospitalizacji. Co więcej w przypadku świadczeniobiorców, którzy nie doświadczają hospitalizacji uwzględniono konserwatywnie podwyższone ryzyko zgonu w ciągu dwóch pierwszych lat życia w modelu. W analizie nie brano również pod uwagę innych powikłań długookresowych niż RSV. W związku z powyższym należy przyjąć, że wnioskowanie z analizy ekonomicznej charakteryzuje wysokim prawdopodobieństwem.

1.11. Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń w populacji docelowej będzie wiązała się z pozytywnym inkrementalnym efektem zdrowotnym, w postaci zwiększonej liczby lat życia oraz wzrostem kosztów.

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że dla porównania PAL vs PLC w rozpatrywanych populacjach (BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż., HS-CHD poniżej 2 r.ż., UMC<1,5kg) współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (166 tys. PLN/QALY). Tym samym należy uznać, że **objęcie paliwizumabu refundacją jest opłacalne kosztowo**. Wnioskowanie jest niezależne od przyjętej perspektywy [REDACTED].

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Dopasowanie rozkładu log-logistycznego do danych GUS

W celu precyzyjnego oszacowania liczby dzieci w poszczególnych tygodniach ciąży posłużono się rozkładem log-logistycznym dopasowanym do danych NFZ. Dystrybuanta rozkładu log-logistycznego dana jest wzorem

$$P(T < t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta},$$

gdzie t oznacza tydzień ciążowy. W arkuszu kalkulacyjnym Excel przy wykorzystaniu dodatku Solver dopasowano parametry rozkładu log-logistycznego minimalizując kwadrat odchyłeń dystrybuanty od rozkładu oszacowanego na podstawie danych GUS. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem danych NFZ dotyczących liczby dzieci urodzonych w wieku ciążowym >37 tygodni oraz jedynie dla populacji wcześniaków. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dopasowania.

Tabela 60. Porównanie wariantów dopasowania rozkładu log-logistycznego do danych GUS

Długość trwania ciąży	Odsetek urodzeń (GUS)	Dopasowanie rozkładu tylko do danych dla wcześniaków	Dopasowanie do całej populacji urodzeń
Krócej niż 22	0,01%	0,01%	0,00%
27-22	0,41%	0,20%	0,00%
31-28	1,07%	1,14%	0,00%
36-32	7,18%	7,17%	7,18%
37+	99,63%	nd	99,63%

Jak widać z powyższej tabeli, dopasowanie funkcji log-logistycznej do całej populacji urodzeń skutkuje znacznym zaniżeniem prawdopodobieństwa urodzenia dzieci w wieku ciążowym poniżej 32 tygodni. Taki rozkład byłby nierealistyczny i nieprzydatny w niniejszej analizie. W związku z tym, że populacja docelowa w niniejszej analizie obejmuje głównie dzieci urodzone w wieku ciążowym poniżej 37 tygodni, w analizie wykorzystano jedynie dane dla wcześniaków. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie parametrów rozkładu log-logistycznego.

Tabela 61. Oszacowanie parametrów rozkładu-log logistycznego

Parametr	Wartość
alfa	44,9830
beta	13,1073

2.2. Przegląd badań do oceny jakości życia chorych zakażonych wirusem RS

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS

W bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed) przeprowadzono przegląd źródeł, w których przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej Polski. W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dzieci, u których w okresie do ukończenia 2 r.ż. potwierdzono zakażenie wirusem RS;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

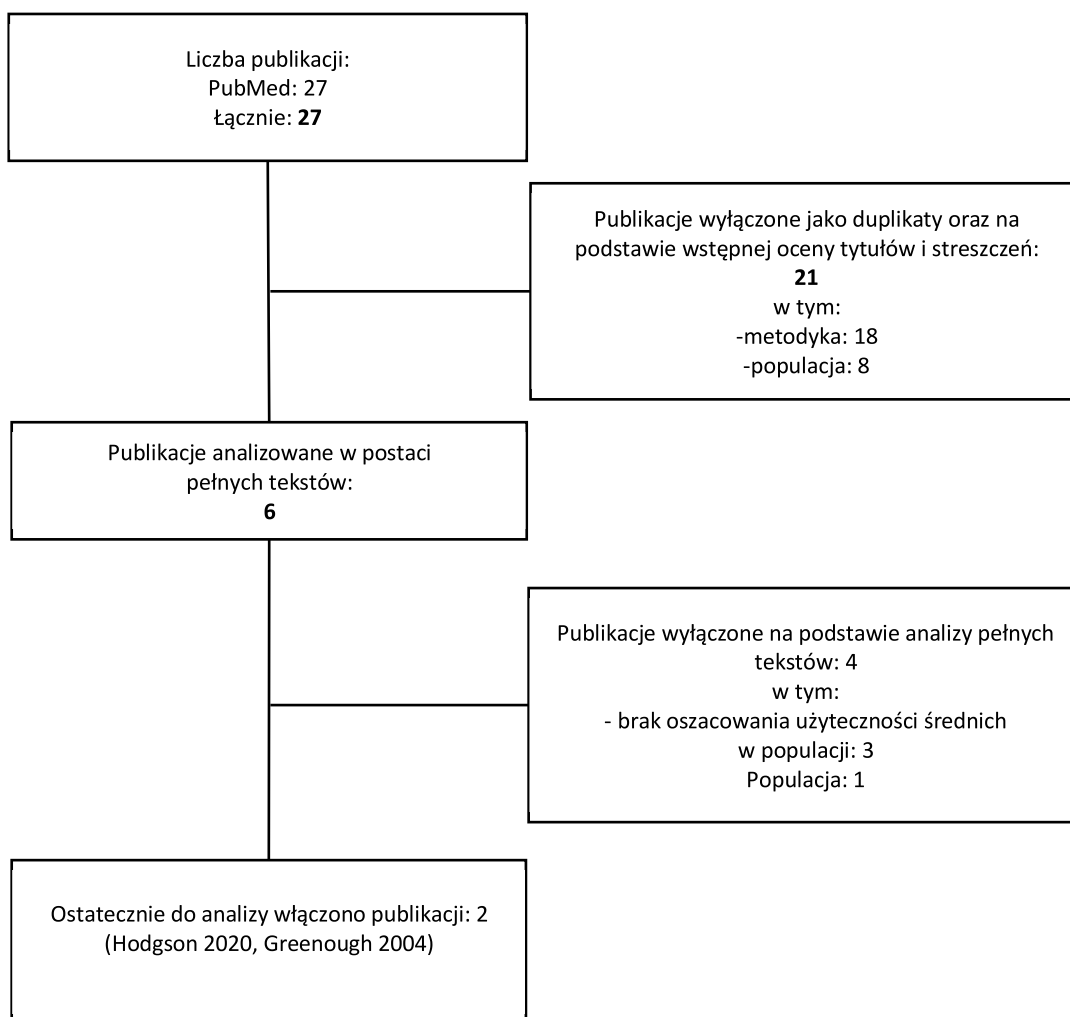
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS (wyszukiwanie zakończone 15.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"health related quality of life" OR "QoL" OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR "TTO" OR "time tradeoff" OR "hui" OR "hui1" OR "hui2" OR "hui3" OR "euroqol" OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d"	125 612
#2	"RSV" OR "respiratory syncytial virus" OR "RS virus"	20 703
#3	youth OR adolescent OR Pediatric OR paediatric OR minor OR minors OR preschool OR teen OR teens OR child OR children OR teenager OR teenagers	4 665 025
#4	#2 AND #3	10 184
#5	#1 AND #4	27

2.2.3. Wyniki wyszukiwania użyteczności w populacji zakażonych wirusem RS

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski



Ostatecznie do przeglądu włączono dwie publikacje Hodgson 2020 [31], Greenough 2004 [26]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS.

Tabela 63. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wyniki w podgrupach
Hodgson 2020 [31]	Określenie spadku HR-QoL z powodu RSV u osób z podejrzeniem zakażeniem wirusem RSV z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Kwestionariusz był wypełniony przez rodzica lub opiekuna w przypadku dzieci poniżej 5 roku życia. Samodzielnie lub z pomocą opiekuna lub rodzica w przypadku dzieci pomiędzy 5 a 14 rokiem życia. Kwestionariusz był wypełniony samodzielnie przez osoby powyżej 15 roku życia	Kwestionariusz EQ-5D	<p>Osoby hospitalizowane: poniżej 5 roku życia $3\ 823 \times 10^{-3}$ (95% CI 0 492 - 12 766 $\times 10^{-3}$) powyżej 5 roku życia $1\ 950 \times 10^{-3}$ (95% CI 0 185 - 9 578 $\times 10^{-3}$)</p> <p>Osoby niehospitalizowane: Poniżej 5 roku życia $3\ 024 \times 10^{-3}$ (95% CI 0 329 - 10 098 $\times 10^{-3}$) powyżej 5 roku życia $1\ 543 \times 10^{-3}$ (95% CI 0 136 - 6 406 $\times 10^{-3}$)</p>

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wyniki w podgrupach
Greenough 2004 [26]	Ustalenie czy hospitalizacja z powodu RSV w pierwszych dwóch latach była związana z przewlekłą chorobą układu oddechowego w okresie przedszkolnym u dzieci urodzonych przedwcześnie z przewlekłą chorobą płuc.	Retrospektywny przegląd readmisji wizyt ambulatoryjnych i opieki środowiskowej w wieku 2–4 lat oraz w wieku 5 lat ocena stanu oddechowego dzieci i ich jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Dokonano porównania wyników dzieci, które były co najmniej raz hospitalizowane w ciągu pierwszych dwóch lat po urodzeniu z powodu zakażenia RSV (grupa RSV) z wynikami pozostałej grupy. Uczestnikami było 190 pacjentów z pierwotnej kohorty 235 niemowląt z CLD i medianą wieku ciążowego 27 (zakres 22–33) tygodni	Kwestionariusze HUI 2 i HUI 3	HUI2: Dzieci z RSV: 0 88 (od 0 16 do 1 0) Dzieci nie mające RSV: 0 95 (od 0 03 do 1 00); HUI3: Dzieci z RSV: 0 93 (od -0 05 od 1 0) Dzieci nie mające RSV: 0 97 (od -0 32 do 1 00);

2.3. Przegląd badań do oceny jakości życia w populacji ogólnej Polski

2.3.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed) przeprowadzono przegląd źródeł, w których przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej Polski. W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: populacja Polski;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach których przedstawiono ocenę użyteczności; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

2.3.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

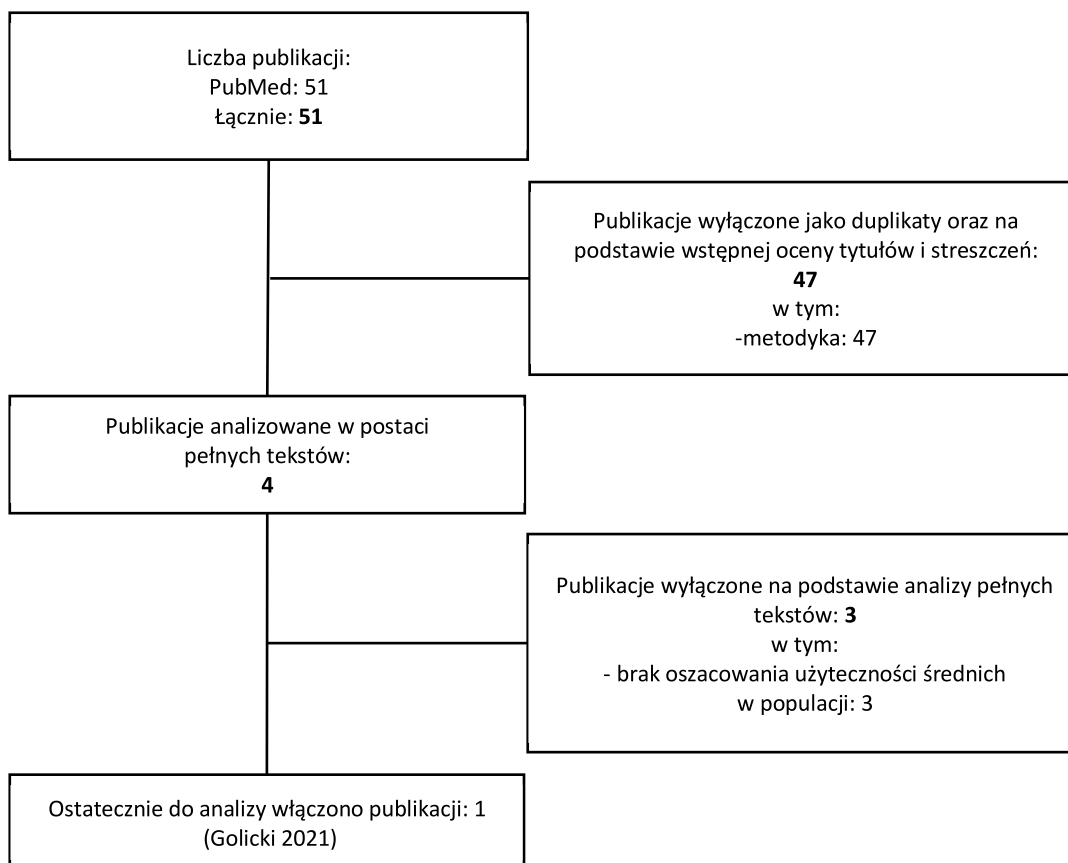
Tabela 64. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 10.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	“quality of well-being” OR QoL OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR TTO OR “time tradeoff” OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR “euro qol” OR “eq5d” OR “eq 5d”	83 979
#2	“reference values” OR “reference value” OR “normative values” OR “normative values” OR utility OR utilities OR utility*	4 142 738
#3	#1 AND #2	22 643
#4	“Poland” OR “Polish”	68 249
#5	#3 AND #4	51

2.3.3. Wyniki wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski



Ostatecznie do przeglądu włączono jedną publikację, która uwzględni najbardziej aktualne dane – Golicki 2021 [25]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Tabela 65. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wyniki w podgrupach wiekowych
Golicki 2021 [25]	Badanie ma na celu aktualizację wartości z badania z 2017 roku.	Normy populacyjne oszacowano na podstawie na danych 3963 respondentów (46 8% mężczyzn, przedział wiekowy: 18–87 lat), co było reprezentatywne dla dorosłej populacji Polski pod względem płci, wieku, regionu geograficznego zamieszkania, wykształcenia i grupy społeczno-zawodowej	EQ-5D-5L; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> ● 18-24: 0,983 ● 25-34: 0,975 ● 35-44: 0,967 ● 45-54: 0,935 ● 55-64: 0,9 ● 65-74: 0,86 ● 75+: 0,76

2.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową paliwizumabu w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).

Wyszukiwanie zakończono dnia 18.01.2022 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie oraz wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria:

- zgodność populacji wskazanej we wniosku,
- zgodność ocenianej interwencji,
- obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w rozdziale 2.4.1. Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.4.2. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono do przeglądu 14 publikacji.

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dzieci w grupie ryzyka zakażenia wirusem RS spełniające kryteria zastosowania profilaktyki zakażeń za pomocą paliwizumabu;
- interwencja: paliwizumab;
- metodyka – analizy ekonomiczne (analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-użyteczności)
- język publikacji: bez ograniczeń;
- komparator – brak immunizacji;
- rok publikacji: od 2010 roku.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- interwencja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- komparator: inny niż zdefiniowany kryteriami włączenia.

2.4.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab).

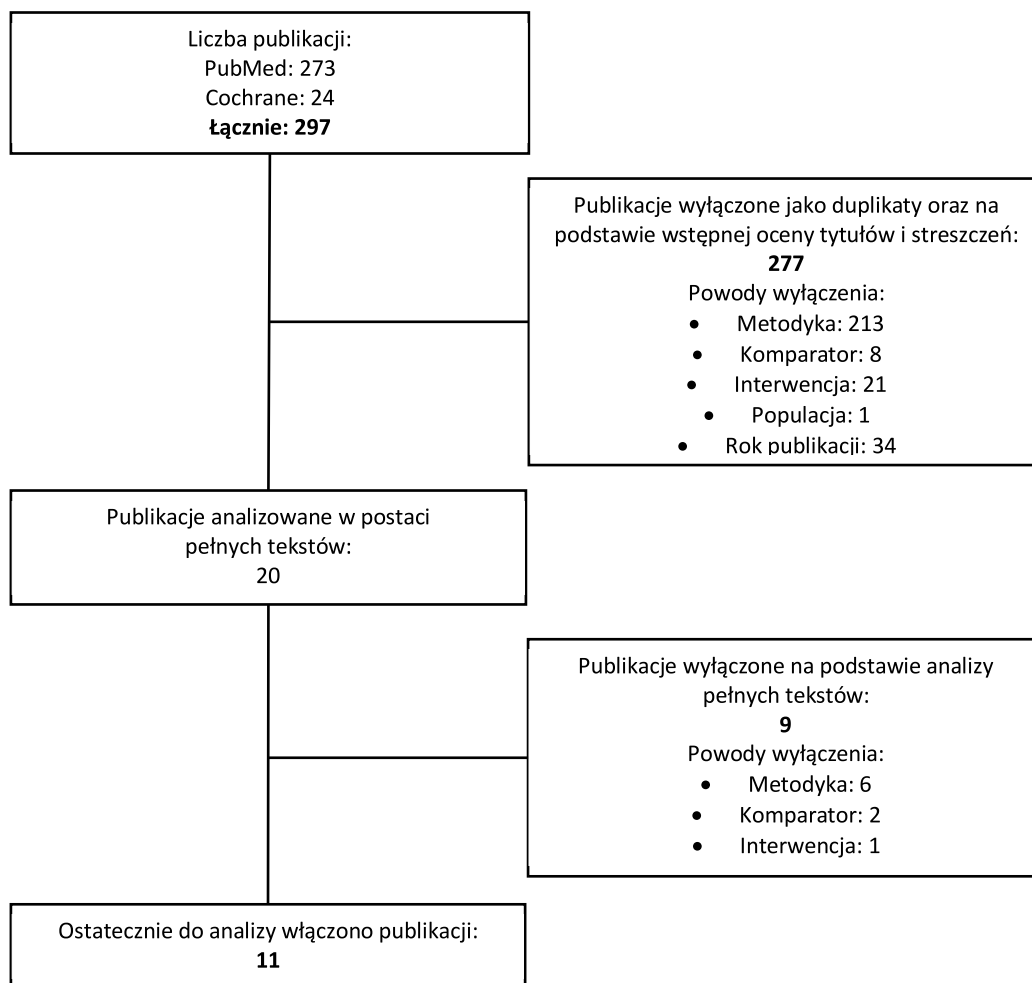
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.01.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane
#1	"economic* OR ""cost effectiveness"" OR ""cost utility"" OR ""cost minimization"" OR ""cost consequences"" OR ""cost benefit"" OR ""cost analysis"" OR ""decision tree"" OR ""Markov model"" OR ""Monte Carlo simulation"" OR ""discrete event simulation""	896 609	45 077
#2	"Palivizumab" OR synagis OR "MEDI493" OR "MEDI 493"	1 220	156
#3	#1 AND #2	273	24

2.4.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.4.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 67. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Nourbakhsh 2021 [Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik Canada] [50]</i>	
Interwencje	Paliwizumab, profilaktyka (długo działające przeciwciało monoklonalne), szczepienie matki, szczepienie matki i profilaktyka, brak interwencji
Populacja	Dzieci poniżej 2 r.ż.
Technika analityczna	Analiza kosztów-efektywności
Rodzaj modelu	Niezależne symulacje Monte Carlo
Horyzont	1 rok
Dyskontowanie	Brak uwzględnionego dyskontowania
Kraj	Kanada
Waluta	CAD
Perspektywa	System opieki zdrowotnej
Składowe kosztów	Bezpośrednie koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej za objawowy przypadek RSV
Hospitalizacje	
Punkty końcowe (kliniczne)	Wizyty ambulatoryjne: 48% Oddział pediatryczny 20-90% Oddział intensywnej terapii 43 9- 63 9%

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Wyniki i wnioski	ŁAGODNY SEZON RSV	
	<ul style="list-style-type: none"> Różnice w kosztach brak interwencji vs. Paliwizumab 84750 CAD Uzyskany QALY 0.0840 ICER (CAD/QALY) 1011139 	
	UMIARKOWANY SEZON RSV	
	<ul style="list-style-type: none"> Różnice w kosztach: brak interwencji vs. Paliwizumab 2279 CAD Uzyskany QALY 0.1660 ICER (CAD/QALY) 13926 	
	CIEŻKI SEZON RSV	
	<ul style="list-style-type: none"> Różnice w kosztach: brak interwencji vs. Paliwizumab -72045 CAD Uzyskany QALY 0.2484 ICER (\$/QALY) -290034 	
	<i>Narayan 2020 [Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK] [39]</i>	
	Interwencje	Paliwizumab, brak profilaktyki
	Populacja	Wcześnieiki, dzieci poniżej 2 r.ż.
	Technika analityczna	Minimalizacja kosztów
	Rodzaj modelu	Symulacje Monte Carlo
	Horyzont	2 lata
Dyskontowanie	Brak danych	
Kraj	Wielka Brytania	
Waluta	GBP	
Perspektywa	Brak danych	
Składowe kosztów	Hospitalizacja	
Zmniejszenie względnego ryzyka hospitalizacji z powodu RSV z profilaktyką paliwizumabu (%)		
Punkty końcowe (kliniczne)	Niemowlęta z wrodzoną wadą serca 45 3% Dysplazja oskrzelowo-płucna 38.5% Wcześnieiki <29 tygodnia ciąży 80 4% Wcześnieiki 29-32 tygodnia ciąży 79 7% Wcześnieiki 33-35 tygodnia ciąży 73 2%	
Wyniki i wnioski	Koszty całkowite u niemowląt	
	<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta z wrodzoną wadą serca: <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka: 477366 GBP Brak profilaktyki: 491025 GBP Różnica kosztów: -13689 GBP ICER: -3422 GBP GBP/QALY Niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka: 479657 GBP Brak profilaktyki: 490469 GBP Różnica kosztów: -10812 GBP ICER: -2703 GBP/QALY 	
	Koszty całkowite u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej w wieku ciążowym:	
	<ul style="list-style-type: none"> <29 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka: 254001 GBP Brak profilaktyki: 387900 GBP Różnica kosztów: -10812GBP 	

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
	<ul style="list-style-type: none"> • ICER: -44629 GBP/QALY • 29-32 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka: 238551 GBP • Brak profilaktyki: 298385 GBP • Różnica kosztów: -59834GBP • ICER: -29917 GBP/QALY • 33-35 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka: 263508 GBP • Brak profilaktyki: 318822 GBP • Różnica kosztów: -55314GBP • ICER: -27657 GBP/QALY
<i>Blanken 2018 [Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants] [58]</i>	
Interwencje	Paliwizumab, brak interwencji
Populacja	Dzieci
Technika analityczna	Analiza kosztów efektywności
Rodzaj modelu	Drzewo decyzyjne
Horyzont	rok
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj	Niderlandy
Waluta	EUR
Perspektywa	Perspektywa społeczeństwa
Składowe kosztów	opieka zdrowotna, zużyte zasoby i jednostkowy koszt tych zasobów
Punkty końcowe (kliniczne)	Brak danych
Wyniki i wnioski	Ukierunkowana profilaktyka RSV u niemowląt z ryzykiem hospitalizacji z powodu RSV w pierwszym roku >10% skutkowała wzrostem QALY o 0 02 (0 931 w porównaniu z 0 929) na pacjenta przy dodatkowym koszcie 472 EUR w porównaniu z brakiem profilaktyki (ICER 214 748 EUR/QALY). ICER spada poniżej progu 80 000 EUR na QALY, gdy koszt profilaktyki RSV zostałby obniżony z 928 EUR (wartość bazowa) do 406 EUR na jednostkę. Przy koszcie jednostkowym 97 euro profilaktyka RSV generowałaby oszczędności.
<i>Schmidt 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] [58]</i>	
Interwencje	Paliwizumab, brak interwencji
Populacja	Dzieci z wrodzoną wadą serca
Technika analityczna	Analiza kosztów efektywności
Rodzaj modelu	Model Markowa i drzewo decyzyjne
Horyzont	10 i 30 lat
Dyskontowanie	Uwzględniono 1 5% i 5% dyskontowanie
Kraj	Hiszpania
Waluta	EUR
Perspektywa	Perspektywa społeczeństwa
Składowe kosztów	Infekcje szpitalne, operacje, opóźnienie operacji, astma, alergie, profilaktyka, pobyt w szpitalu, wizyta ambulatoryjna, pobyt na oddziale intensywnej terapii
Punkty końcowe (kliniczne)	Profilaktyka paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki skutkuje znaczną liczbą unikniętych hospitalizacji
Wyniki i wnioski	Wykazano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości, że prawdopodobieństwo opłacalności profilaktyki paliwizumabem przy progu 30 000 EUR na QALY wynosiło 92 7%.
<i>Sanchez-Luna 2017 [Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain] [57]</i>	
Interwencje	Paliwizumab i brak profilaktyki
Populacja	Wcześnieiki
Technika analityczna	Analiza kosztów-efektywności
Rodzaj modelu	Drzewo decyzyjne

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Horyzont	6 lat
Dyskontowanie	dyskontowanie 3 0% dla kosztów i 1 5% świadczeń; 5% zarówno na koszty jak i na korzyści;
Kraj	Hiszpania
Waluta	EUR
Perspektywa	Perspektywa społeczna narodowy system opieki zdrowotnej
Składowe kosztów	Profilaktyka hospitalizacja nawracające koszty zarządzania świszczącym oddechem
Punkty końcowe (kliniczne)	Brak danych
ICUR (€/QALY) u pacjentów z:	
Wyniki i wnioski	<ul style="list-style-type: none"> Dwoma poważnymi i dwoma łagodnymi czynnikami ryzyka: 11550 37 Dwoma poważnymi i jednym łagodnym czynnikiem ryzyka: 14177 18 Dwoma poważnymi czynnikami ryzyka: 14937 61.
<i>Banerji 2016 [Cost-effectiveness of palivizumab compared to no prophylaxis in term infants residing in the Canadian Arctic] [4]</i>	
Interwencje	Profilaktyka paliwizumabu versus brak profilaktyki
Populacja	Niemowlęta
Technika analityczna	Analiza kosztów efektywności
Rodzaj metody	Nie sprecyzowano
Horyzont	6 miesięcy
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj	Canada
Waluta	CAD
Perspektywa	perspektywa płatnika publicznego
Składowe kosztów	Podanie paliwizumabu
Punkty końcowe (kliniczne)	Brak danych
KOSZT DLA (CAD):	
Wyniki i wnioski	<ul style="list-style-type: none"> Brak profilaktyki <ul style="list-style-type: none"> Terytorium Północno-zachodnie: 177256 Nunavut: 2871137 Nunavut bez Iqualit 2856561 Region Kitikmeot: 1496365 Region Kivalliq: 1094603 Region Qikiqtaaluk: 280169 Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 265593 Nunavik: 632139 Scenariusz A profilaktyka do końca sezonu RSV <ul style="list-style-type: none"> Terytorium Północno-zachodnie: 4374645 Nunavut: 4937207 Nunavut bez Iqualit 4256984 Region Kitikmeot: 733714 Region Kivalliq: 1491713 Region Qikiqtaaluk: 2711781 Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 2031558 Nunavik: 1502765 Scenariusz B profilaktyka zaprzestana w wieku 5 miesięcy <ul style="list-style-type: none"> Terytorium Północno-zachodnie: 2690852 Nunavut: 3457312 Nunavut bez Iqualit 3039106 Region Kitikmeot: 705024 Region Kivalliq: 1058004 Region Qikiqtaaluk: 1694285 Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 1276078 Nunavik: 990964
KOSZT INKREMENTALNY (CAD):	
Wyniki i wnioski	<ul style="list-style-type: none"> Scenariusz A vs brak profilaktyki <ul style="list-style-type: none"> Terytorium Północno-zachodnie: 4197389

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

- Nunavut: 2066070
- Nunavut bez Iqualit 1400423
- Region Kitikmeot: -762652
- Region Kivalliq: 397111
- Region Qikiqtaaluk: 2431611
- Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 1765965
- Nunavik: 870625
- **Scenariusz B vs brak profilaktyki**
 - Terytorium Północno-zachodnie: 2513597
 - Nunavut: 586175
 - Nunavut bez Iqualit 182545
 - Region Kitikmeot: -791342
 - Region Kivalliq: 36599
 - Region Qikiqtaaluk: 1414116
 - Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 1010486
 - Nunavik: 358852
- **Scenariusz A vs Scenariusz B**
 - Terytorium Północno-zachodnie: 1683793
 - Nunavut: 1479895
 - Nunavut bez Iqualit 1217878
 - Region Kitikmeot: 28690
 - Region Kivalliq: 433709
 - Region Qikiqtaaluk: 1017496
 - Region Qikiqtaaluk bez Iqaluit: 755480
 - Nunavik: 511801

Hussmann 2013 [The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence] [32]

Interwencje	Paliwizumab versus brak profilaktyki
Populacja	Niemowlęta z wrodzoną wadą serca niemowlęta wcześniaki
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów
Rodzaj metody	Drzewo decyzyjne
Horyzont	Nie sprecyzowany
Dyskontowanie	Zastosowano dyskontowanie
Kraj	USA Wielka Brytania Niemcy Kanada Niemcy Niderlandy
Waluta	USD CAD EUR
Perspektywa	Spółeczność płatnik
Składowe kosztów	Hospitalizacja
Punkty końcowe (kliniczne)	Wskaźniki hospitalizacji przed podaniem paliwizumabu wynosiły 2 9% w porównaniu do 1 7% po zakończeniu programu co skutkowało redukcją o 42%.
Wyniki i wnioski	Próg 50 000 USD/QALY jest powszechnie akceptowany w warunkach Ameryki Północnej podczas gdy w Wielkiej Brytanii oszacowano go na 25 000–30 000 GBP/QALY.

Weiner 2012 [Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States] [64]

Interwencje	Paliwizumab versus brak profilaktyki
Populacja	Wcześniaki poniżej 35 tygodnia wieku ciążowego
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów
Rodzaj metody	Drzewo decyzyjne
Horyzont	Nie sprecyzowany
Dyskontowanie	Zastosowano dyskontowanie od 0- 5%
Kraj	USA
Waluta	USD
Perspektywa	Spółeczność
Składowe kosztów	Koszty leczenia RSV koszty profilaktyki paliwizumabu
Punkty końcowe (kliniczne)	Brak danych

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Wyniki i wnioski	Stosując konserwatywne założenia profilaktyka RSV jest wysoce opłacalna w populacji niemowląt poniżej 32 tygodnia ciąży i wieku 6 miesięcy (paliwizumab był strategią dominującą w porównaniu z brakiem profilaktyki); 32–34 tygodnia ciąży i wieku 3 miesięcy z czynnikami ryzyka Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej 2009; oraz 32-35 tygodnia ciąży i wieku 6 miesięcy z czynnikami ryzyka Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej 2006. Profilaktyka RSV nie była opłacalna u niemowląt w wieku 32–35 tygodnia ciąży i 6 miesięcy z 1 czynnikiem ryzyka.
<i>Neovius 2011 [Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden] [45]</i>	
Interwencje	Paliwizumab versus brak profilaktyki
Populacja	Wcześnieiki poniżej 29 tygodnia wieku ciążowego
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów
Rodzaj modelu	Model Markowa
Horyzont	Nie sprecyzowany
Dyskontowanie	Zastosowano dyskontowanie 3%
Kraj	Szwecja
Waluta	SEK
Perspektywa	Spółeczność
Składowe kosztów	Koszty Podania paliwizumabu koszty hospitalizacji
Punkty końcowe (kliniczne)	Brak danych klinicznych
Wyniki i wnioski	W przypadku podstawowym profilaktyka skutkowała dodatkowym 0 102 rokiem życia skorygowanym o jakość (QALY) przy koszcie 20 000 SEK w stosunku do braku profilaktyki (inkrementalny współczynnik efektywności kosztów [ICER] 195 000 SEK / QALY). Prawdopodobieństwo opłacalności profilaktyki wynosiło 99% przy gotowości do zapłaty 500 000 SEK / QALY.
<i>Hampp 2011 [Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications] [28]</i>	
Interwencje	Paliwizumab versus brak profilaktyki
Populacja	Wcześnieiki dzieci z wrodzoną wadą serca przewlekła choroba płuc
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów
Rodzaj modelu	Drzewo decyzyjne
Horyzont	Nie sprecyzowany
Dyskontowanie	Brak
Kraj	USA
Waluta	USD
Perspektywa	Spółeczność
Składowe kosztów	Koszty paliwizumabu koszty hospitalizacji
Punkty końcowe (kliniczne)	Grupa badawcza Impact-RSV18 wykazała względne zmniejszenie ryzyka o 39% u dzieci z przewlekłą chorobą płuc 78% u wcześniaków i 55% w grupie połączonej. W innym badaniu Feltes i wsp.19 odnotowali 45% względnego zmniejszenia ryzyka u dzieci z wrodzoną wadą serca.
Wyniki i wnioski	Inkrementalne współczynniki opłacalności wahały się od 302 103 USD (95% CI 141 850–914 798 USD) dla wcześniaków do 6 miesiąca życia bez żadnych innych wskazań do 2 138 870 (95% CI 812 678–9 758 254 USD) dla dzieci bez wskazania.
<i>Nuijten2010 [Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data] [52]</i>	
Interwencje	Paliwizumab versus brak profilaktyki
Populacja	Niemowlęta
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów
Rodzaj metody	Drzewo decyzyjne
Horyzont	Nie sprecyzowany
Dyskontowanie	Zastosowano dyskontowanie
Kraj	Hiszpania
Waluta	EUR

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Perspektywa	Społeczność
Składowe kosztów	Koszty medyczne koszty paliwizumabu koszty hospitalizacji
Punkty końcowe (kliniczne)	Hospitalizacja 4.8% dla osób leczonych paliwizumabem 10.6% dla osób nie leczonych paliwizumabem
Wyniki i wnioski	Analiza przypadku podstawowego obejmowała bezpośrednie koszty medyczne związane z profilaktyką paliwizumabu i opieką szpitalną w przypadku zakażeń RSV. Stosowanie paliwizumabu daje niezdykontowany inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w wysokości 6142 EUR na rok życia skorygowany o jakość (QALY) oraz zdyskontowany ICER wynoszący 12 814 EUR/QALY.

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa sierpień 2016.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ; Wniosek o objęcie refundacją leku Synagis; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/102/AWA/102_AWA_OT_4331_14_2018_Synagis_\[paliwizumab\]_2018.07.26_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/102/AWA/102_AWA_OT_4331_14_2018_Synagis_[paliwizumab]_2018.07.26_BIP.pdf) (dostęp online 02.03.2022)
3. Anchieta, L. M., et al. "Weight of preterm newborns during the first twelve weeks of life." Brazilian journal of medical and biological research 36.6 (2003): 761-770.
4. Banerji A Ng K Moraes TJ Panzov V Robinson J Lee BE. Cost-effectiveness of palivizumab compared to no prophylaxis in term infants residing in the Canadian Arctic. CMAJ Open. 2016;4(4):E623-E633. Published 2016 Oct 18. doi:10.9778/cmajo.20150052
5. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15;171(4):315-22. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC. Epub 2004 Nov 12. PMID: 15542792.
6. Blanken Maarten O. et al. "Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants." European journal of pediatrics 177.1 (2018): 133-144.
7. Brazier J Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: An Introduction to the Measurement and Valuation of Health for NICE Submissions [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Aug. PMID: 28481495.
8. Castillo 2017: Leandro Martin Castillo Gabriela Bugarina Juan Carlos Arias Jairo Israel Barajas Rangel Maria Elina Serrad Nestor Vain One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America J Pediatr (Rio J). 2017;93(5):467-474.
9. Castillo 2017: Leandro Martin Castillo, Gabriela Bugarina, Juan Carlos Arias, Jairo Israel Barajas Rangel, Maria Elina Serrad, Nestor Vain, One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America, J Pediatr (Rio J). 2017;93(5):467-474.
10. Cegielska K., Pogonowska M., Kalicki B., An analysis of respiratory syncytial virus infections in children up to 24 months old hospitalised in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine between 2016 and 2017, Pediatr Med Rodz 2018, 14 (1), p. 69–77
11. Chang 2010: Chang S. G. Park M. S. and Yu J. E. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. J Korean Med Sci. 2010. 25(2):251-6.
12. Chang, S. G., Park, M. S., & Yu, J. E. (2010). Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. Journal of Korean medical science, 25(2), 251-256.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Alvesco http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Alvesco_are_inha_roz_160.pdf (dostęp online 02.03.2022)
14. Charakterystyka produktu leczniczego Asaris http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Asaris.pdf (dostęp online 02.03.2022)
15. Charakterystyka produktu leczniczego Asmenol http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Asmenol_10mg_tabl_powl.pdf (dostęp online 02.03.2022)
16. Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent N http://leki.urpl.gov.pl/files/25_AtroventN_are_wzie_roz.pdf (dostęp online 02.03.2022)
17. Charakterystyka produktu leczniczego Fluticomb http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Fluticomb_zaw.pdf (dostęp online 02.03.2022)
18. Charakterystyka produktu leczniczego Nebbud http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Nebbud.pdf (dostęp online 02.03.2022)
19. Charakterystyka produktu leczniczego Synagis®
20. Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron http://leki.urpl.gov.pl/files/Zafiron_proszek_12mcg.pdf (dostęp online 02.03.2022)
21. ██████████; Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV. – analiza wpływu na system ochrony zdrowia . Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca niepublikowana.
22. Feltes TF Cabalka AK Meissner HC Piazza FM Carlin DA Top FH Jr Connor EM Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr. 2003 Oct;143(4):532-40. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00454-2. PMID: 14571236.
23. Gamst-Klaussen Thor & Chen Gang & Lamu Admassu & Olsen Jan. (2016). Health state utility instruments compared: inquiring into nonlinearity across EQ-5D-5L SF-6D HUI-3 and 15D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment care and rehabilitation. 25. 10.1007/s11136-015-1212-3.

24. Główny Urząd Statystyczny Baza demografia: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> (dostęp online 21.02.2022)
25. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
26. Greenough A Alexander J Burgess S et al. Health care utilisation of prematurely born preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2004;89(7):673-678. doi:10.1136/adc.2003.036129
27. Greenough A Cox S Alexander J et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001;85(6):463-468. doi:10.1136/adc.85.6.463
28. Hampp Christian et al. "Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications." *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 165.6 (2011): 498-505.
29. Han, Y. M., Seo, H. J., Choi, S. H., Jung, Y. J., Ahn, S. Y., Yoo, H. S., Sung, S. I., Shim, J. W., Lee, Y. K., Ko, S. Y., Shin, S. M., Hwang, J. H., Lee, J. H., Choi, B. M., Kim, E. S., Jeon, J. H., Kim, S. S., Chang, Y. S. and Park, W. S. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Korean Med Sci.* 2015. 30(7):924-31.
30. Helwich E, Borecka R; 12 lat Polskiego Programu Profilaktyki RSV ; POSTĘPY NEONATOLOGII NR 2 (26) 2020
31. Hodgson D et al. "Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus." *Influenza and other respiratory viruses* 14.1 (2020): 19-27.
32. Hussman J. M. K. L. Lanctot and B. Paes. "The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence." *Journal of Medical Economics* 16.1 (2013): 115-124.
33. Impact-RSV: Palivizumab a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998. 102(3 Pt 1):531-7.
34. Kuczborska K., Rustecka A., Wawrzyniak A., Będzichowska A., Kalicki B. Manifestations and Risk Factors in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2021 April; 9(2):e108723.
35. Lacaze-Masmonteil 2003; Lacaze-Masmonteil T Seidenberg J Mitchell I and the Second Season Safety Study Group Evaluation of the Safety of Palivizumab in the Second Season of Exposure in Young Children at Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection *Drug Safety* 2003; 26 (4): 283-291
36. Li A, Wang D, Lanctôt K, I in., for the CARESS Investigators, Comparing First- and Second-year Palivizumab Prophylaxis in Patients With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005–2015), *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:445–450.
37. Medrano Lopez C, García-Guereta L, and CIVIC Study Group, Community-acquired Respiratory Infections in Young Children With Congenital Heart Diseases in the Palivizumab Era, The Spanish 4-Season Civic Epidemiologic Study, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 1077–1082.
38. ██████████ Synagis® (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV – analiza kliniczna. Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca niepublikowana.
39. Narayan O Bentley A Mowbray K Hermansson M Pivonka Kemadjou EN Belsey J. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *J Med Econ.* 2020 Dec;23(12):1640-1652. doi: 10.1080/13696998.2020.1836923. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33107769.
40. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp online 02.03.2022)
41. Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenia Prezesa NFZ Leczenie Szpitalne https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142021dsoz_7300.html (dostęp online 02.03.2022)
42. Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenie Prezesa NR 1/2022/DSOZ https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz_7474.html (dostęp online 02.03.2022)
43. Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenie Prezesa NR 129/2021/DSOZ https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz_7390.html (dostęp online 02.03.2022)
44. Narodowy Fundusz Zdrowia; Zarządzenie Nr 16/2022/DGL; https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/Zarz%C4%85dzenie-16_2022_DGL (dostęp online 24.03.2022)
45. Neovius Kristian et al. "Cost - effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden." *Acta Paediatrica* 100.10 (2011): 1306-1314.
46. Nguyen, Huong Thu, et al. "Physical growth during the first year of life. A longitudinal study in rural and urban areas of Hanoi, Vietnam." *BMC pediatrics* 12.1 (2012): 1-9.
47. Niek B. Achten Annemarie M.C. van Rossum Leonard B. Bacharier Anne M. Fitzpatrick Tina V. Hartert Long-Term Respiratory Consequences of Early-Life Respiratory Viral Infections: A Pragmatic Approach to Fundamental Questions The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2021 ISSN 2213-2198 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.005>.

48. Niek B. Achten, Annemarie M.C. van Rossum, Leonard B. Bacharier, Anne M. Fitzpatrick, Tina V. Hartert, Long-Term Respiratory Consequences of Early-Life Respiratory Viral Infections: A Pragmatic Approach to Fundamental Questions, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021, ISSN 2213-2198, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.005>.
49. Notario G, Vo P, Gooch K, Deaton R, Wu X, Harris B, Mahadevia P, Sánchez P, Waycaster C, Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMpact-RS V trial by gestational age group, *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014;5 43–48
50. Nourbakhsh Shokoofeh et al. "Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik Canada." *EClinicalMedicine* 41 (2021): 101141.
51. Nowak A Kosmęda A Boznański A Koszty leczenia szpitalnego zaostżeń astmy oskrzelowej u dzieci *Pediatrics Polska* Volume 83 Issue 1 2008 Pages 39-44 ISSN 0031-3939 [https://doi.org/10.1016/S0031-3939\(08\)70287-7](https://doi.org/10.1016/S0031-3939(08)70287-7). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393908702877>)
52. Nuijten MJ Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ*. 2010 Feb;11(1):105-15. doi: 10.1007/s10198-009-0206-x. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19967425; PMCID: PMC2816247.
53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (dostęp online 14.03.2022)
55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobu medycznego które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
56. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(5 Suppl):S150-156.
57. Sanchez-Luna M Burgos-Pol R Oyagüez I Figueras-Aloy J Sánchez-Solís M Martínón-Torres F Carbonell-Estrany X. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis*. 2017 Oct 17;17(1):687. doi: 10.1186/s12879-017-2803-0. PMID: 29041909; PMCID: PMC5645982.
58. Schmidt R Majer I García Román N Rivas Basterra A Grubb E Medrano López C. 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 Econ Rev*. 2017 Dec 19;7(1):47. doi: 10.1186/s13561-017-0181-3. PMID: 29260345; PMCID: PMC5736509.
59. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):137-41. doi: 10.1164/rccm.200406-730OC. Epub 2004 Oct 29. PMID: 15516534.
60. Simon A Gehrman S Wagenpfeil G Wagenpfeil S. Risk Factors and Main Indications for Palivizumab Prophylaxis in a Second Season Population: Results From the German Synagis Registry 2009–2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Oct;37(10):987-991. doi: 10.1097/INF.0000000000002133. PMID: 30020201.
61. ██████████ Synagis® (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca niepublikowana.
62. Tavsu, I., Gursoy, T., Dirman, S., Erbil, N., & Ovali, F. (2014). Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants?. *American journal of perinatology*, 31(08), 667-672.
63. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
64. Weiner Leonard B. et al. "Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States." *Journal of Medical Economics* 15.5 (2012): 997-1018.
65. Weiner Leonard B. et al. "Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States." *Journal of Medical Economics* 15.5 (2012): 997-1018.
66. Wood P Hill V; Praktyczne zasady leczenia astmy oskrzelowej; Październik 2010, Vol. 14 Nr 5 *Pediatrics po Dyplomie*
67. Wu P Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep;9(9):731-45. doi: 10.1586/eri.11.92. PMID: 21905783; PMCID: PMC3215509.

68. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 data dostępu: 28.02.2022.
69. Zhou Yunlian Tong Lin Li Mengyao Wang Yingshuo Li Lanxin Yang Dehua Zhang Yuanyuan Chen Zhimin Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis; *Frontiers in Pediatrics*; 9; 2021;
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.649003>; DOI=10.3389/fped.2021.649003 ; ISSN=2296-2360

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Rozkład urodzeń (na rok 2020) ze względu na wiek ciążowy (kolumny) oraz urodzeniową masę ciała (wiersze)	19
Tabela 2. Hospitalizacje spowodowane zakażeniem wirusem RS	23
Tabela 3. Przeciętne ryzyko hospitalizacji wyznaczone na podstawie badań włączonych do Analizy klinicznej	23
Tabela 4. Ryzyko hospitalizacji spowodowanej RSV.....	24
Tabela 5. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w analizie	24
Tabela 6. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w analizie	26
Tabela 7. Ceny produktów leczniczych zawierających paliwizumab	27
Tabela 8. Średni koszt paliwizumabu na świadczeniobiorcę w sezonie 2019/2020	28
Tabela 9. Oszacowany przeciętny koszt paliwizumabu w populacji objętej refundacją zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.40.....	29
Tabela 10. Koszt paliwizumabu w populacji docelowej.....	29
Tabela 11. [REDACTED]	30
Tabela 12. [REDACTED]	30
Tabela 13. Koszt podania paliwizumabu	30
Tabela 14. Koszt kwalifikacji do profilaktyki zakażeń z zastosowaniem paliwizumabu	31
Tabela 15. Hospitalizacje wywołane przez wirus RS w ramach JGP (NFZ 2020).....	32
Tabela 16. Koszt wentylacji mechanicznej w oparciu o dane z badania Feltes 2003.....	32
Tabela 17. Koszt hospitalizacji JGP/wentylacji mechanicznej.....	33
Tabela 18. Odsetek pacjentów wymagających przyjęcia na OAiIT.....	33
Tabela 19. Koszt hospitalizacji w ramach OAiIT	33
Tabela 20. Koszt wtórnych hospitalizacji w ramach OAiIT.....	34
Tabela 21. Podsumowanie obliczeń kosztu leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych spowodowanej przez zakażenie wirusem RS	34
Tabela 22. Grupy limitowe i podstawy grup limitowych w leczeniu astmy u dzieci	35
Tabela 23. Dawkowanie leków na astmę w grupie pediatrycznej.....	35
Tabela 24. Wycena średniego kosztu rocznego poszczególnych leków na astmę.....	36
Tabela 25. Średni koszt roczny profilaktyki i leczenia astmy z perspektywy płatnika publicznego	37
Tabela 26. Średni koszt roczny profilaktyki i leczenia astmy z perspektywy wspólnej	37
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	37
Tabela 28. Oszacowany koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	38
Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	40
Tabela 30. [REDACTED]	43
Tabela 31. [REDACTED]	43
Tabela 32. [REDACTED]	44
Tabela 33. [REDACTED]	44
Tabela 34. [REDACTED]	45

Tabela 35.	45
Tabela 36.	45
Tabela 37.	45
Tabela 38.	46
Tabela 39.	46
Tabela 40.	46
Tabela 41.	46
Tabela 42.	47
Tabela 43.	47
Tabela 44.	47
Tabela 45.	48
Tabela 46.	49
Tabela 47.	52
Tabela 48.	55
Tabela 49.	58
Tabela 50.	61
Tabela 51.	64
Tabela 52.	67
Tabela 53.	71
Tabela 54.	74
Tabela 55.	77
Tabela 56.	80
Tabela 57.	83
Tabela 58. Rozkłady parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.....		86
Tabela 59. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....		86

Tabela 60. Porównanie wariantów dopasowania rozkładu log-logistycznego do danych GUS.....	90
Tabela 61. Oszacowanie parametrów rozkładu-log logistycznego.....	90
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS (wyszukiwanie zakończone 15.02.2021 r.)	91
Tabela 63. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności w populacji chorych zakażonych wirusem RS.....	92
Tabela 64. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 10.02.2021 r.)	94
Tabela 65. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.....	95
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.01.2022 r.).....	96
Tabela 67. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	97

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego	11
Rysunek 2. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców poniżej 1 roku życia	12
Rysunek 3. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców pomiędzy 1 a 2 rokiem życia bez powikłań.....	13
Rysunek 4. Drzewo decyzyjne dla świadczeniobiorców pomiędzy 1 a 2 rokiem życia z powikłaniami	14
Rysunek 5. Model Markowa (symulacja przeżycia w perspektywie dożywotniej)	15
Rysunek 6. Rozkład wieku ciążowego w populacji wcześniaków	17
Rysunek 7. Wzrost masy ciała dzieci w pierwszych 12 tygodniach życia	20
Rysunek 8. Standardowy wzrost masy ciała w ciągu pierwszego roku życia.....	21
Rysunek 9. Estymowana masa ciała w ciąży pierwszych dwóch lat życia w zależności od wieku ciążowego	22
Rysunek 10. Relacja między HUI3 oraz EQ-5D (Gamst-Klaussen 2016 [23])	26
Rysunek 11. Czynniki determinujące koszt terapii	27
Rysunek 12. Schemat wyznaczenia kosztu leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej z zakażeniem wirusem RS	32
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż. \.....	87
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.	87
Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji UMC<1,5kg.	88
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski	92
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski	94
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.....	97