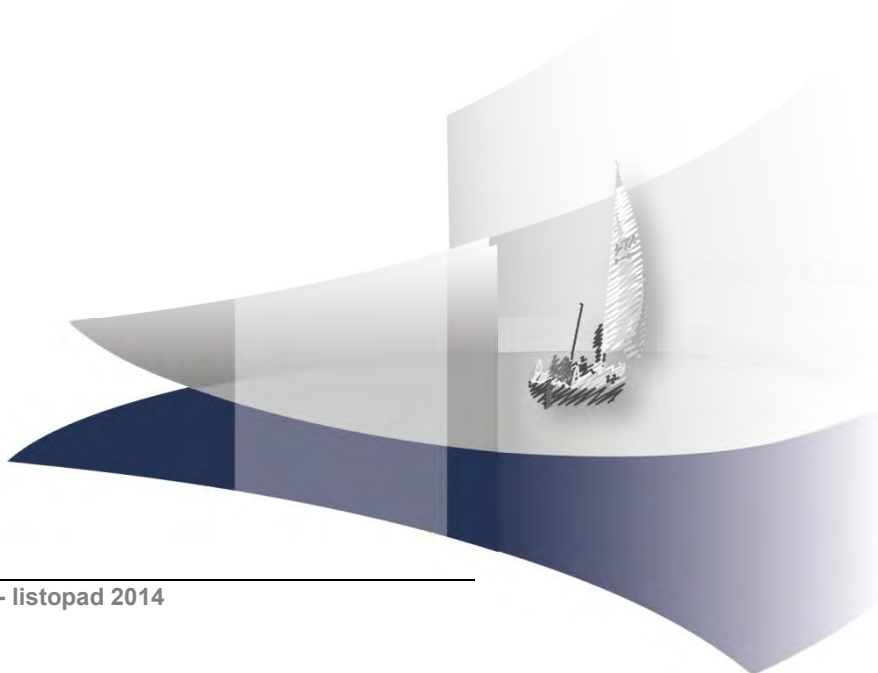


ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.02



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24.11.2014 r.

Ostatnia aktualizacja (minimalne wymagania) kwiecień 2015

[REDACTED]

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 21 B
Warszawa 02-676

Zamawiającego reprezentował:

Artur Musiał
Health Care Manager
Market Access Department

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE.....	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Komparator.....	17
1.5. Projekt programu lekowego	18
Kryteria kwalifikacji	18
Określenie czasu leczenia w programie	18
Kryteria wyłączenia z programu:.....	18
Schemat dawkowania leków w programie	18
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Efekty zdrowotne.....	22
2.8. Koszty.....	22
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	23
2.10. Dyskontowanie	23
2.11. Próg opłacalności.....	24
2.12. Analiza wrażliwości	24
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.2. Dawkowanie paliwizumabu	27
3.3. Efektywność interwencji	28

3.4. Użyteczności stanów zdrowia	29
3.5. Długoterminowe powikłania RSV	30
3.6. Śmiertelność	30
3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV	31
3.6.2. Śmiertelność związana z CHD	32
3.6.3. Śmiertelność naturalna	33
3.7. Koszty.....	34
3.7.1. Koszty paliwizumabu.....	34
3.7.2. Koszty podania.....	35
3.7.3. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji	35
3.7.4. Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa.....	37
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	41
4.1. Założenia	41
4.2. Opcje modelu	42
5. WYNIKI	45
5.1. Wyniki kliniczne	45
5.2. Wyniki ekonomiczne	45
5.2.1. Wyniki uwzględniające RSS.....	45
5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	46
5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	47
5.3.1. Wyniki uwzględniające RSS.....	47
5.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	48
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	51
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	51
6.2. Wyniki.....	52
7. WALIDACJA.....	55
7.1. Walidacja wewnętrzna	55
7.2. Walidacja konwergencji.....	55
7.3. Walidacja zewnętrzna	57
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	58
9. OGRANICZENIA.....	60
10. Dyskusja	61
11. Bibliografia	64

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	71
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	73
14. ANEKS	76
14.1. Wyszukiwania	76
14.1.1. Analizy ekonomiczne	76
14.1.2. Użyteczności	92
14.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV.....	95
14.2. Parametry modelu	97
14.3. Walidacja wewnętrzna	99

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
CHD	Wrodzona wada serca (<i>Congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPI	Wskaźnik dóbr usług konsumpcyjnych (<i>Consumer Price Index</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
HUI	Indeks użyteczności stanów zdrowia (<i>Health Utility Index</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICS	Kortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled corticosteroids</i>)

ICU	Oddział intensywnej terapii (<i>Intensive care unit</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
KROK	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory syncytial virus</i>)
VBA	Język programowania (<i>Visual Basic for Applications</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

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

■ Metodyka

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

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD. Jest to populacja węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD.

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

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na uwzględnione w analizie kategorie kosztowe jest tożsama z poszerzoną perspektywą płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent). Uwzględniono koszty paliwizumabu i jego podania oraz hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV (astma).

Efekty działania rozważanych opcji terapeutycznych wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 119 577 zł. Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badania Greenough 2004 odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych dotyczących analizowanego zagadnienia.

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

Wyniki analizy

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 24,152 QALY dla paliwizumabu oraz 24,059 QALY dla braku profilaktyki. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki wynosi 0,093 QALY.

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted content]

Bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 162 380 zł. [Redacted content]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki dla perspektywa wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są identyczne jak w przypadku perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na brak opłacalności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu. Należy przy tym podkreślić, że analiza przeprowadzona została przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń dotyczących ilości stosowanych dawek paliwizumabu oraz występowania długoterminowych powikłań po infekcji RSV. Założenia te mogą wpływać na niedoszacowanie opłacalności stosowania paliwizumabu.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioski dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV w przypadku scenariusza zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych, które w przeciwieństwie do kosztów ponoszonych w początkowym okresie analizy, naliczane są przez całe życie pacjentów, a wyniki analizy w tym zakresie (również inkrementalne) są znacznie wyższe w przypadku braku dyskontowania.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

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

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

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*congenital heart disease*, CHD). Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

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

Interwencja

Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV.

Komparator

Brak profilaktyki RSV.

Punkty końcowe

- koszty interwencji medycznych,
- koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji,
- efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),

- cena progowa.

1.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

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

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

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

Epidemiologia

Zakażenia pozaszpitalne RSV mają charakter sezonowy, w klimacie umiarkowanym pojawiają się głównie w okresie zimowo-wiosennym, choć okres zakażeń może rozciągać się nawet od października do kwietnia. [3, 8]

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych są niejednoznaczne. Według danych pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych, w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych. [9] Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52%. [10] Według nowszych badań prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia hospitalizowanych w sezonie 1993/1994. [11]

Na podstawie danych NFZ raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) w 2013 r. liczba hospitalizacji z powodu:

- zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1) wyniosła 1978,
- ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego wirusem RS (ICD-10: J21.0) wyniosła 951 (Tabela 1). [12]

Tabela 1.
Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2013 wg statystyk JGP

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
D18 (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	44 305	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	1978
P04 (choroby dolnych dróg oddechowych)	86 093	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	951

Do jednej z grup najbardziej narażonych na negatywne skutki zakażenia RSV należą dzieci z CHD. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w populacji amerykańskiej w latach 1989–1993, szacowana liczba hospitalizacji z powodu infekcji RSV w pierwszym roku życia, wynosiła 92/1000 dzieci z CHD i była trzykrotnie wyższa niż u dzieci z niskim ryzykiem wystąpienia ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem (30/1000 dzieci). Dla dzieci w drugim roku życia częstość hospitalizacji była zdecydowanie niższa i wynosiła 18/1000 dzieci z CHD oraz 3,7/1000 dzieci z niskim ryzykiem. [13]

Istotną cechą wpływającą na zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV jest rodzaj CHD. Obserwuje się, że ryzyko zakażenia wirusem jest istotnie wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD w porównaniu z innymi łagodniejszymi wadami.

Grupy ryzyka

Na podstawie obserwacji częstości występowania zakażeń RSV oraz przebiegu ciężkiego zakażenia wyodrębniono tzw. grupy ryzyka – grupy najbardziej narażone na negatywne skutki zakażenia. Do grup wysokiego ryzyka ciężkiego zakażenia RSV należą dzieci:

- urodzone przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z wrodzonymi wadami serca,
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi. [14, 15]

Niemowlęta i dzieci urodzone przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz niemowlęta z CHD są szczególnie narażone na zakażenia RSV. Dodatkowo, u dzieci tych przebieg choroby jest cięższy

oraz wiąże się z koniecznością hospitalizacji jak również większym odsetkiem zgonów. [15] Częstość zgonów związanych z zakażeniem RSV w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). [15]

Tabela 2.
Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka

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

Ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV u dzieci z CHD jest wyższe w porównaniu z populacją bez CHD. Pobyt w szpitalu dzieci z CHD z zakażeniem RSV w porównaniu z dziećmi z grupy niskiego ryzyka jest wydłużony, większy odsetek pacjentów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii, jak również stosowania mechanicznej wentylacji. [16–20] Najwyższe ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV stwierdza się u niemowląt do 1. roku życia oraz u dzieci z hemodynamicznie istotną CHD. [21]

Szacuje się, że ok. 35% dzieci z CHD wymaga interwencji chirurgicznej lub cewnikowania serca w pierwszym roku życia. [6] Zakażenie RSV może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie. [22] Grupa ta jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji. [16]

Obraz kliniczny

U dzieci zakażenie wirusem RS może przebiegać w postaci:

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

Zakażenia górnych dróg oddechowych najczęściej mają charakter od łagodnych do umiarkowanych przeziębień, których objawem są kaszel, nieżyt, umiarkowana gorączka, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tyg. [23] U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc.

Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech (*wheezing*), duszność, tachykardia, a nawet sinica. [3, 4, 24] U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. miesiąca życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy. [20, 24] W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności

w przypadku wcześniactwa, niemowląt i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz z CHD przebieg zakażeń zwykle jest ciężki i wymaga hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV. [15]

Rozpoznanie

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

- izolacji wirusa w hodowli komórkowej,
- technik immunofluorescencyjnych wykrywających antygeny wirusa,
- technik immunoenzymatycznych wykrywających antygeny wirusa,
- reakcji RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). [3, 20, 25]

Powikłania i rokowanie

W większości przypadków zakażeń RSV rokowania są dobre, aczkolwiek u części pacjentów może dojść do lekkiej obturacji płuc, która może utrzymywać się przez długi czas. [8] U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli a nawet astma, aczkolwiek wyniki badań są dyskusyjne. [8, 26]

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

- blok zatokowo-przedsionkowy,
- tachyarytmia,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zapalenie osierdzia,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- całkowity blok serca,
- niewydolność prawej komory serca. [20]

Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy. [21]

Śmiertelność z powodu zakażeń RSV u dzieci z CHD wynosi od 2% nawet do 37%. [15]

Leczenie

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

Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc jest zróżnicowane i uzależnione od stanu klinicznego oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, a w przypadku ciężkich zakażeń w warunkach szpitalnych. [9]

Leczenie obejmuje nawilżanie powietrza, podawanie tlenu w przypadku niedotlenienia (gdy saturacja zmniejsza się do 90–92%), inhalacje solą fizjologiczną, oklepywanie klatki piersiowej, a także ułożenie ciała w pozycji sprzyjającej drenażowi dróg oddechowych. Bardzo istotnym elementem postępowania leczniczego jest odpowiednia podaż płynów oraz stałe uważne monitorowanie parametrów życiowych dziecka. [8, 9]

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

- antybiotyki,
- leki przeciwzapalne (głównie kortykosteroidy systemowe lub wziewne) – brak dowodów potwierdzających ich skuteczność,
- leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol) – w przypadku zapalenia oskrzelików przynoszą chwilową poprawę. [8, 27]

Ze względu na fakt, iż zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. Wykazano, iż w grupie dzieci leczonych w szpitalu zakażenie bakteryjne stwierdzono u ok. 2%, a najczęściej diagnozowanym zakażeniem bakteryjnym jest ostre zapalenie ucha środkowego. [28]

Profilaktyka zakażeń RSV

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

Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski. [8]

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

1.3. Interwencja oceniana

Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV.

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV.

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16. [1]

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

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

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. [1]

Status rejestracyjny

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

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [29]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis® (AbbVie Ltd) [30]

1.4. Komparator

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza została poprzedzona przeglądem systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji [2]. W ramach wspomnianego przeglądu wykazano istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem placebo. Ponieważ

występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów [32], zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

2.2. Struktura modelu

W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. W modelu porównano koszty i efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku zastosowania profilaktyki

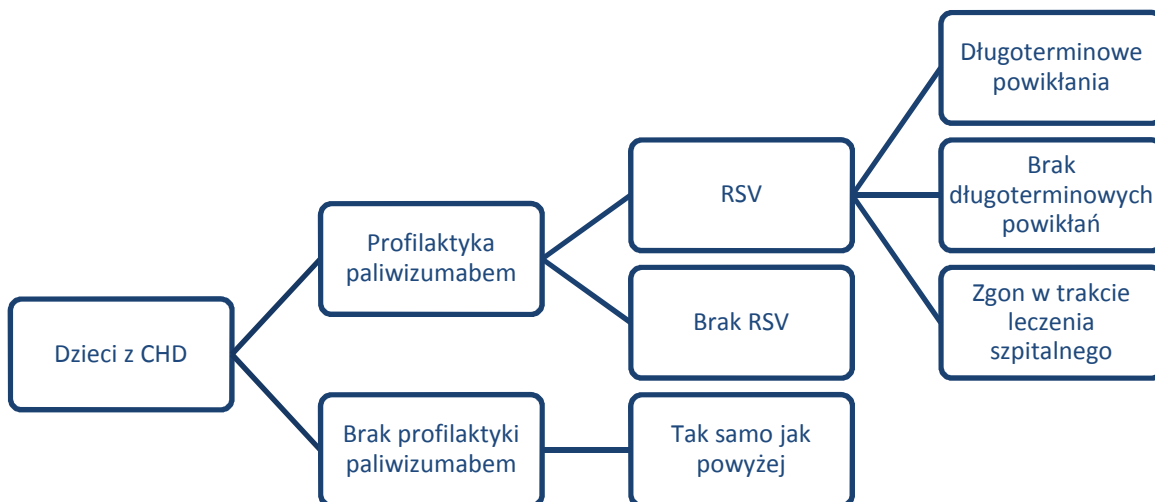
RSV z wykorzystaniem paliwizumabu oraz w przypadku braku profilaktyki RSV. Modelowanie obejmuje dożywni horyzont czasowy, a długość cyklu w modelu wynosi 6 miesięcy.

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

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

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

Rysunek 1.
Struktura modelu



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

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

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

2.4. Porównywane interwencje

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

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta.

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

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

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

2.7. Efekty zdrowotne

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

2.8. Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu (rozdział 3.7.1),

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [33].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [34]

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

2.12. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę

w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- liczby dawek paliwizumabu,
- początkowej masy ciała pacjentów,
- długości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej,
- częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych,
- uwzględnienia długoterminowych powikłań zakażenia RSV,
- użyteczności stanów zdrowia,
- okresu przez jaki wystąpienie ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji wpływa na obniżenie użyteczności.

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

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

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

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

W badaniu Feltes 2003 [7] oceniano skuteczność paliwizumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów w wieku poniżej 1 roku. Dane z rejestru KROK wskazują, że średni wiek i masa ciała pacjentów w chwili przeprowadzania operacji serca u pacjentów z CHD wynoszą odpowiednio 5 miesięcy i 6 dni oraz 5,054 kg. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Synagis bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji zalecane jest podanie dawki paliwizumabu. Zakładając pomyślny przebieg operacji, podawanie kolejnych dawek nie jest wskazane, gdyż pacjent z wyeliminowaną wadą serca nie należy już do grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w Polsce ostatnia dawka paliwizumabu podawana będzie bezpośrednio po operacji. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia oraz średnią liczbę dawek paliwizumabu uwzględnioną w analizie (4,92), założono, że pierwsza dawka leku podawana jest pacjentom w wieku 2 miesięcy.

W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru KROK (masa ciała 5,054 kg w wieku 5 miesięcy) oraz dane z badania Knirsch 2009 [35]. Prospektywne kohortowe badanie Knirsch 2009 przeprowadzono w latach 2004 - 2006 w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Zurichu. Włączonych zostało 107 dzieci poniżej 1. roku życia z CHD, skierowanych na operację kardiochirurgiczną. Celem badania było określenie przed oraz pooperacyjnego przyrostu masy ciała wśród pacjentów z CHD poddanych operacji w pierwszym roku życia, czynników wpływających na przyrost masy ciała oraz określenie zależności między przyrostem masy ciała a rozwojem neurologicznym dziecka w 1 roku życia. Średni wiek ciążowy pacjentów wynosił 38,5 tygodnia, zaś średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD 2,985 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,47 kg (w 2 miesiącu życia), natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg.

Uwzględniona masa ciała jest znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003 [7], jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów wynikające z różnic w masie ciała nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym, w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003 [7].

Parametry dotyczące charakterystyki pacjentów przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość (SD)	Źródło
Odsetek kobiet	46,2%	Feltes 2003 [7]
Początkowa masa ciała	3,47 kg (0,1)	dane KROK [36], Knirsch 2009 [35]
Miesięczny przyrost masy ciała	0,4 kg (0,04)	

W analizie wrażliwości uwzględniono początkową masę ciała pacjentów z badania Feltes 2003 (6,05 kg) oraz dodatkowo rozważono masę ciała o 20% niższą oraz wyższą od wartości przyjętej w analizie podstawowej (odpowiednio 2,77 kg i 4,16 kg).

3.2. Dawkowanie paliwizumabu

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

W praktyce klinicznej średnia ilość podawanych dawek paliwizumabu będzie z dużym prawdopodobieństwem niższa niż zakładana w niniejszej analizie (odpowiednie oszacowania przeprowadzone zostały w ramach analizy BIA [37]). Niemniej jednak w celu zachowania spójności pomiędzy uzyskiwanymi efektami terapeutycznymi a zużytymi w tym celu zasobami, liczba dawek paliwizumabu, podobnie jak skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, ustalona została w oparciu o wyniki badania Feltes 2003. Założenie to przyjęto konserwatywnie.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono szacowaną w ramach analizy BIA średnią liczbę podań paliwizumabu w praktyce klinicznej w Polsce, wynoszącą 3,67.

3.3. Efektywność interwencji

Dane na temat skuteczności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu zostały zaczerpnięte z badania Feltes 2003 [7], tj. jedynego badania RCT uwzględnionego w przeprowadzonej analizie klinicznej. [2] W badaniu tym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem placebo. Częstość hospitalizacji wśród pacjentów z CHD w zależności od stosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość hospitalizacji

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

W przypadku części pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV konieczne jest przyjęcie na oddział intensywnej terapii. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów wymagających tego typu hospitalizacji posłużono się danymi z badania Feltes 2003. Wyznaczono wartość średnią dla obu ramion badania Feltes 2003, tym samym zakładając, że częstość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii nie jest bezpośrednio zależna od stosowania/braku stosowania profilaktyki RSV. Oszacowaną wartość przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych

Parametr	Wartość
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji	38,1%

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

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

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie Medline. Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdział 14.1.2).

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

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

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od tego czy byli hospitalizowani z powodu RSV. Jakość życia została oszacowana za pomocą HUI 2 i HUI 3 (*Health Utilities Index*), wieloczynnikowych funkcji użyteczności umożliwiających pomiar stanu zdrowia w wielu wymiarach. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004

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

NS – różnica nie istotna statystycznie

Kwestionariusze HUI są powszechnie używane jako narzędzie pomiaru stanów zdrowia. Na podstawie odpowiednio HUI 2 oraz HUI 3 można wyznaczyć 24 000 oraz 972 000 stanów zdrowia. Kwestionariusz HUI 2 został zaprojektowany tak, aby umożliwić stosowanie go wśród dzieci, zaś HUI 3 przeznaczono do oceny stanów zdrowia wśród pacjentów dorosłych. [32] W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności uzyskane z zastosowaniem kwestionariusza HUI 2. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w użytecznościach w przypadku kwestionariusza HUI 3, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wartość użyteczności jest taka sama bez względu na fakt wystąpienia infekcji RSV wymagającej hospitalizacji i wynosi 0,93.

Badanie Greenough 2004 [32] obejmowało dzieci w wieku 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia. Takie założenie przyjmowane było w innych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w których przyjęto, że wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się przez 16 lat. [38–41] W związku z tym, w analizie podstawowej założono, że wpływ hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 16. roku życia. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 5. roku życia. Dodatkowo założono, że po upływie okresu obniżonej użyteczności pacjenci wracają do pełnego zdrowia, a użyteczność ich stanu zdrowia wynosi 1.

3.5. Długoterminowe powikłania RSV

Dane z badania Greenough 2001 [42] przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji związanej z RSV. W przeglądzie systematycznym Szabo 2013 [43] zestawiono wyniki badań raportujących częstość występowania długoterminowych powikłań RSV (astma), wskazujące na zwiększony odsetek pacjentów, u których występuje astma po hospitalizacji związanej z RSV. Z kolei autorzy przeglądu systematycznego Régnier 2013 [44] przeprowadzili metaanalizę badań, w ramach której wyznaczyli iloraz szans wystąpienia astmy u pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu RSV względem pacjentów bez przebytej hospitalizacji z powodu RSV. Wynikiem metaanalizy był iloraz szans równy 3,84 (95% CI: (3,23; 4,58)), wskazujący na większą częstość występowania astmy u pacjentów, u których we wczesnym okresie życia wystąpiło zakażenie RSV.

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

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym zgodnie z wynikami badania Greenough 2001 [42], u wszystkich pacjentów poddawanych hospitalizacji związanej z RSV występuje zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji. Założono, że ponoszone w tym przypadku koszty, odpowiadają kosztom leczenia astmy (szczegóły w rozdziale 3.7.4).

3.6. Śmiertelność

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

- badania Feltes 2003 [7] oceniającego skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo,
- badania Wren 2001 [45] oceniającego śmiertelność wśród dzieci z CHD w wieku poniżej 16 lat,
- przeglądu systematycznego Szabo 2013 [46], w którym analizie poddano częstość występowania zgonów związanych z hospitalizacją z powodu RSV,
- tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2012. [47]

3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

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

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury (szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeszukania znajdują się w aneksie – rozdział 14.1.3) zidentyfikowano przegląd systematyczny Szabo 2013 [46]. W ramach przeglądu analizowano śmiertelność wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów były dzieci z CHD. W ramach przeglądu zidentyfikowano 15 badań, w których raportowano dane o śmiertelności wśród dzieci z CHD. Wśród uwzględnionych badań znalazło się badanie Feltes 2003. [7]

Wyniki badań uwzględnionych we wspomnianym przeglądzie wskazują, że ryzyko zgonu związanego z hospitalizacją z powodu RSV wynosi od 0% do 40%. W analizie uwzględniono średnią śmiertelność z badań objętych przeglądem Szabo 2013 ważoną wielkością próby w poszczególnych badaniach, wynoszącą 5,3%. Uwzględniona wartość jest niższa niż wynik uzyskany w badaniu Feltes 2003 (5,9% dla ramienia paliwizumabu, 6,3% dla ramienia placebo). Biorąc pod uwagę przyjętą w analizie wyższą częstość hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki RSV (a w konsekwencji większą liczbę pacjentów narażonych na zgon związany z hospitalizacją), przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

Zestawienie wyników poszczególnych badań oraz uwzględnioną w analizie średnią śmiertelność przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

Badanie	Liczebność populacji	Śmiertelność
Buckingham 2001 [48]	7	0,0%
Chen 2005 [49]	17	0,0%

Badanie	Liczebność populacji	Śmiertelność
Feltes 2003 [7]	34	5,9%
Feltes 2003 [7]	63	6,3%
Jamjoom 1993 [50]	3	0,0%
Kanra 2005 [51]	19	0,0%
Khuri-Bulos 2010 [52]	22	4,5%
Kristensen 1998 [53]	7	0,0%
La Via 1993 [54]	14	21,4%
Lee 2007 [55]	98	2,0%
MacDonald [56]	27	37,0%
Meert 1989 [57]	13	7,7%
Moler 1992 [58]	79	2,5%
Navas 1992 [59]	260	3,4%
Prais 2003 [60]	5	40,0%
Tatochenko 2010 [61]	2	0,0%
Średnia ważona		5,3%

3.6.2. Śmiertelność związana z CHD

Dzieci z CHD narażone są na zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej. Wyniki badania Wren 2001 [45] wskazują, że śmiertelność wśród osób z CHD wynosi 18,2% w pierwszym roku życia, a kolejne 3,8% pacjentów umiera przed osiągnięciem 16. roku życia, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwa zgonu wynoszące 0,32% w tym okresie.

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV przyjęty w niniejszej analizie wynosi ok. 2 miesiące. Prawdopodobnym jest, że większość zgonów występujących w 1. roku życia ma miejsce w jego pierwszych kilku tygodniach, jednak dane z badania Wren 2001 [45] (ani żadne inne zidentyfikowane dane) nie pozwalają na wyznaczenie odpowiedniej proporcji. W związku z tym, w analizie wykorzystano dane z badania Feltes 2003 [7] dotyczące śmiertelności niezwiązanej z RSV (zgony związane z ciężkimi powikłaniami RSV zostały uwzględnione niezależnie, szczegóły powyżej). Dane te wskazują na śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki (5 miesięcy) wynoszącą 3,3% (wartość średnia dla obu ramion badania Feltes 2003 [7]). Uwzględnienie śmiertelności niezwiązanej z RSV w okresie prowadzenia profilaktyki RSV ma na celu bardziej realistyczne odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej, pozostaje jednak bez wpływu na inkrementalne wyniki analizy (śmiertelność naliczana jest w odniesieniu do wszystkich pacjentów w obu ramionach analizy, a koszty profilaktyki RSV czy też odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV naliczane są niezależnie od niej).

W przypadku pacjentów od 1. do 16. roku życia założono, że śmiertelność roczna wynosi 0,32%, zgodnie z wynikami badania Wren 2001 [45]. Dla osób powyżej 16. roku życia przyjęto, że śmiertelność w populacji docelowej analizy nie różni się od śmiertelności populacji ogólnej Polski (szczegóły poniżej).

3.6.3. Śmiertelność naturalna

Ze względu na brak odnalezionych danych dotyczących śmiertelności w populacji pacjentów z CHD w wieku powyżej 16 lat, w celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów od chwili osiągnięcia 16. roku życia w analizie wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2012 [47]. Wykorzystane w analizie dane, tj. średnia śmiertelności dla osób w poszczególnym wieku (wyznaczona z uwzględnieniem rozkładu płci w populacji docelowej – dane zaczerpnięte z badania Feltes 2003 [7]) zestawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż)

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
16	0,04%	33	0,10%	50	0,55%	67	2,05%	84	9,02%
17	0,05%	34	0,11%	51	0,60%	68	2,18%	85	9,89%
18	0,05%	35	0,12%	52	0,66%	69	2,34%	86	10,84%
19	0,06%	36	0,13%	53	0,72%	70	2,50%	87	11,85%
20	0,06%	37	0,15%	54	0,79%	71	2,69%	88	12,94%
21	0,06%	38	0,16%	55	0,86%	72	2,91%	89	14,12%
22	0,06%	39	0,18%	56	0,93%	73	3,15%	90	15,37%
23	0,07%	40	0,20%	57	1,01%	74	3,44%	91	16,73%
24	0,07%	41	0,22%	58	1,10%	75	3,76%	92	18,18%
25	0,07%	42	0,24%	59	1,19%	76	4,13%	93	19,71%
26	0,07%	43	0,26%	60	1,28%	77	4,55%	94	21,34%
27	0,07%	44	0,29%	61	1,38%	78	5,02%	95	23,06%
28	0,07%	45	0,33%	62	1,48%	79	5,55%	96	24,86%
29	0,08%	46	0,36%	63	1,58%	80	6,13%	97	26,75%
30	0,08%	47	0,40%	64	1,69%	81	6,76%	98	28,73%
31	0,08%	48	0,45%	65	1,80%	82	7,46%	99	30,79%
32	0,09%	49	0,50%	66	1,92%	83	8,21%	100	32,92%

3.7. Koszty

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

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

3.7.1. Koszty paliwizumabu

W analizie uwzględniono finansowanie paliwizumabu w ramach programu lekowego. Cenę zbytu netto dla opakowań preparatu Synagis® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu podatku VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. ■

[Redacted table content]

[Redacted text]

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

[Redacted table content]

[Redacted text]

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

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

3.7.2. Koszty podania

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

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [62]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Koszt podania paliwizumabu

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

3.7.3. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji

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

Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [63].

Pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [63], liczba dni finansowana wspomnianą grupą wynosi 17. Wyniki badania Feltes 2003 [7] wskazują, że średnia długość hospitalizacji na oddziale ogólnym wynosi 12,4 dni. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku hospitalizacji na oddziale ogólnym płatnik publiczny nie będzie dopłacał ponad ryczałt finansowany uwzględnioną grupą JGP (Tabela 13).

Tabela 13.
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii

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

Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

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

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

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

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni	Wartość hospitalizacji
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52 zł	3 120,00 zł	-	3 120 zł
5.53.01.0004016	Leczenie w OAIIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	13,85	52 zł	720,20 zł	15,2	10 939,25 zł
RAZEM						14 059,25 zł

W analizie wrażliwości uwzględniono krótszy czas pobytu pacjentów na oddziale OAiT – 9,7 dnia – ustalony na podstawie wyników badania Altman 2000 [16].

3.7.4. Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa

W celu wyznaczenia kosztów leczenia astmy oskrzelowej po zakażeniu wirusem RS w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, dokonano wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Przeszukiwanie ograniczono do danych zebranych w populacji polskiej. Odnaleziono 1 publikację spełniającą wskazane kryteria - Kokot 2004 [64], na podstawie której dokonano dalszej analizy.

W publikacji Kokot 2004 [64] wyznaczono średnie koszty związane z leczeniem zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. Przeprowadzone zostały dwa prospektywne badania obserwacyjne, którym objęto 239 chorych na astmę oskrzelową, w wieku co najmniej 16 lat, leczonych dotychczas ambulatoryjnie lub hospitalizowanych z powodu zaostrzeń astmy. Wśród zakwalifikowanych do badania pacjentów 116 podlegało leczeniu ambulatoryjnemu, a 123 szpitalnemu. Koszty procedur i leków wyznaczone zostały w oparciu o dane rynkowe z 2001 roku. Koszty bezpośrednio uzyskane w publikacji Kokot 2004 zawiera poniższa tabela (Tabela 15).

Tabela 15.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Kokot 2004

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średni koszt	CI-	CI+	Średni koszt	CI-	CI+
Leki i urządzenia do ich podawania	804,80 zł	590,20 zł	1 047,70 zł	94,70 zł	78,90 zł	112,10 zł
Koszty osobowe, testy re-admisji, transport chorego	2 906,80 zł	2 566,10 zł	3 266,90 zł	152,30 zł	137,70 zł	168,90 zł
Testy diagnostyczne, koszty bezpośrednie "inne"	276,70 zł	226,00 zł	364,70 zł	-	-	-
Całkowite koszty bezpośrednie	3 988,30 zł	3 510,80 zł	4 462,10 zł	247,00 zł	224,30 zł	269,90 zł

W pracy Kokot 2004 [64] badaną populację stanowiły osoby powyżej 16. roku życia, podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. Jednakże, ze względu na fakt, iż jest to jedyna odnaleziona publikacja, w której dokonano oszacowań kosztów leczenia zaostrzeń astmy wśród polskich pacjentów, koszty zaostrzeń w niniejszej analizie zostały oparte na danych z tejże publikacji.

Koszty bezpośrednie leczenia zaostrzeń astmy zaktualizowano do cen z 2013 roku przy pomocy wskaźnika wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2002-2013 [65]. Wykorzystane do dalszych analiz koszty bezpośrednie związane z leczeniem astmy zarówno w szpitalu jak i w ambulatorium przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2013 roku – Kokot 2004

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średni koszt	CI-	CI+	Średni koszt	CI-	CI+
Całkowite koszty bezpośrednie [zł]	5 411,82	4 763,89	6 054,73	335,16	304,36	366,23

Wyznaczone w publikacji Kokot 2004 [64] koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano zatem badań obserwacyjnych zawierających średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. W wyniku niesystematycznego przeszukania odnalezione zostało retrospektywne obserwacyjne badanie Price 2012 przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. [66] Do badania włączono pacjentów w wieku 4-80 lat, którzy jako pierwszy lek z grupy leków kontrolujących otrzymali beklometazon, a ich pierwszy lek ratunkowy stanowił salbutamol. Celem badania było porównanie efektywności stosowania tego samego typu inhalatorów ze stosowaniem inhalatorów różnego rodzaju podczas leczenia astmy lekami kontrolującymi i ratunkowymi. Badaniem objęto 8880 pacjentów, z których 3428 używało tego samego rodzaju inhalatora do aplikacji obydwu leków oraz 5452 dokonywało inhalacji dwoma różnymi urządzeniami. Wyniki zebrano przed przepisaniem oraz rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego (*Inhaled corticosteroids*, ICS). W publikacji Price 2012 [66] uzyskano następujące dane o liczbie pacjentów w zależności od liczby zaostrzeń astmy (Tabela 17):

Tabela 17.
Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012

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

ICS – kortykosteroidy wziewne

Na podstawie publikacji Price 2012 [66] wyznaczono średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy na poziomie średniej dla pacjentów będących rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego. Koszty leczenia przypadające na 1 zaostrzenie przyjęto na podstawie publikacji Kokot 2004 [64]. W publikacji Kokot 2004 uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych podczas leczenia zaostrzenia astmy. W związku z tym, koniecznym było uwzględnienie dodatkowo kosztów leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy. Przyjęto, że w leczeniu astmy stosowane będą leki kontrolujące, nie uwzględniono leków stosowanych doraźnie. Ze względu na populację docelową niniejszej analizy, którą stanowią dzieci poniżej 1. roku życia, do analizy wybrano te leki refundowane, które zgodnie ze

wskazaniami refundacyjnymi mogą być stosowane u dzieci poniżej 16. roku życia. Wybrane preparaty zawierają dwie substancje czynne: budezonid lub flutykazon.

Ceny detaliczne i koszty odpowiednich leków wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. [29] Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Leki uwzględnione w analizie

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
<i>Budezonid</i>					
Nebbud, zawiesina do nebulizacji	0,25 mg / ml	5909990826773	57,77 zł	54,57 zł	3,20 zł
<i>Flutykazon</i>					
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji	50 µg	5909990484522	22,63 zł	3,16 zł	19,47 zł
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji	100 µg	5909990484621	37,81 zł	9,51 zł	28,30 zł
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	50 µg	5909990851317	34,41 zł	9,51 zł	24,90 zł
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	5909990851416	38,38 zł	12,69 zł	25,69 zł
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	5909990851423	74,83 zł	28,59 zł	46,24 zł
Flixotide, zawiesina do nebulizacji	0,5 mg / 2 ml	5909990956517	37,88 zł	25,68 zł	12,20 zł

Wyznaczony został średni roczny koszt stosowania refundowanych preparatów, ważony liczbą stosowanych dawek dobowych zrefundowanych w okresie od stycznia do lipca 2014 r. [67] Wyniki oszacowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu

Nazwa leku	Dawka w opakowaniu	Liczba stosowanych wg ChPL dawek dobowych w opakowaniu	Kod EAN	Cena detaliczna	Średni roczny koszt NFZ za dawkę dobową	Średni roczny koszt pacjenta za dawkę dobową
Nebbud, zawiesina do nebulizacji	0,25 mg / ml	20	5909990826773	57,77 zł		
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji	50 µg	30	5909990484522	22,63 zł		
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji	100 µg	30	5909990484621	37,81 zł		
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	50 µg	60	5909990851317	34,41 zł	485,75 zł	89,87 zł
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	30	5909990851416	38,38 zł		
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	60	5909990851423	74,83 zł		
Flixotide, zawiesina do nebulizacji	0,5 mg / 2 ml	5	5909990956517	37,88 zł		

W niniejszej analizie przyjęto, iż koszt leczenia astmy stanowi koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Całkowite roczne koszty leczenia astmy uwzględniające średnią roczną liczbę zaostrzeń zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z poszerzonej perspektywy (NFZ + pacjent) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Roczne koszty leczenia powikłań po zakażeniu wirusem RS

Kategoria kosztowa	Koszty NFZ		Koszty NFZ + pacjent	
	Szpital	Ambulatorium	Szpital	Ambulatorium
Roczny koszt leczenia zaostrzeń	1 148,18 zł	71,11 zł	1 148,18 zł	71,11 zł
Przewlekłe leczenie astmy - koszty leków	485,75 zł	485,75 zł	575,62 zł	575,62 zł
Koszty całkowite	1 633,93 zł	556,86 zł	1 723,80 zł	646,73 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego.
- 100-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności, długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.
- Założono, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (odpowiada to definicji populacji docelowej, określonej jako pacjenci poniżej 1. roku życia).
- Nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń.
- Uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przy czym założono, że występują one maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.
- Częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki oraz iloraz szans dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki – odpowiednio 9,7% i 0,52 – wyznaczono na podstawie wyników badania Feltes 2003. [7]
- Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji – 38% – konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Przyjęto, że długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni (dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7]).
- Nie uwzględniono występowania długoterminowych powikłań RSV (astma) u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV (dotyczy analizy podstawowej).
- Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88 i 0,95) w okresie 16 lat od chwili wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów po upływie 16 lat od rozpoczęcia symulacji wynosi 1 bez względu na wcześniejsze wystąpienie/niewystąpienie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.
- Uwzględniono śmiertelność:
 - niezwiązaną z zakażeniem RSV w czasie trwania sezonu zakażeń RSV, podczas którego stosowana jest profilaktyka RSV (1 cykl w modelu) – dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7],
 - w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie przeglądu Szabo 2013 ,

- dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001),
- odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).
- Założono, że w przypadku wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji następuje on podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii ulega w takim przypadku skróceniu o połowę.
- Uwzględniono koszty:
 - stosowania profilaktyki RSV – koszty paliwizumabu i podania leku,
 - hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV,
 - długoterminowych powikłań RSV (astma) – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:
 - ceny leku – z uwzględnieniem RSS/bez uwzględnienia RSS – dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego,
 - dawkowania leku – 15 mg. kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003,
 - masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,47 kg i 0,4 kg na podstawie danych KROK i Knirsch 2009,
 - średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV – 4,92 podania na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym i na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku).
- Przyjęto, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [64], że próg opłacalności wynosi 119 577 zł.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 21).

Tabela 21.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

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

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

- *RSV Prophylaxis With Palivizumab* – umożliwia określenie wartości następujących parametrów związanych z kosztami stosowania paliwizumabu:
 - *Palivizumab costs per mg* – koszt za mg paliwizumabu (bez uwzględnienia RSS),
[REDACTED]
 - *Average number of doses* – średnia liczba dawek paliwizumabu podawana pacjentom w trakcie sezonu infekcji RSV,
 - *Initial weight* oraz *Weight increase* – średnia masa ciała pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz średni miesięczny przyrost masy ciała (parametry determinujące wielkość stosowanych dawek paliwizumabu),
- *RSV Infection Related Complications* – umożliwia określenie wartości następujących parametrów związanych z występowaniem i kosztami powikłań RSV:
 - *hospitalizacje związane z ciężkimi powikłaniami RSV*:
 - *RSV hospitalization rate* – częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki,
 - *RSV hospitalization rate - palivizumab OR* – współczynnik OR dla częstości występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem braku profilaktyki,
 - *ICU admission frequency* – odsetek hospitalizacji związanych z RSV obejmujących pobyt na oddziale intensywnej terapii,
 - *Duration on ICU hospitalization* – średnia liczba dni hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii,
 - długoterminowe powikłania RSV (w przypadku wyboru opcji *Included* dla parametru *Long-term RSV related complications*):

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

5. WYNIKI

5.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 24,152 QALY dla paliwizumabu oraz 24,059 QALY dla braku profilaktyki. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki wynosi 0,093 QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano paliwizumab wynosi 24,775 lat, a w przypadku braku profilaktyki RSV – 24,715 lat. Różnica wynosi 0,060 roku na korzyść paliwizumabu (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki kliniczne

Efekt	Paliwizumab	Brak profilaktyki RSV	Paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV
QALY	24,152	24,059	0,093
LY	24,775	24,715	0,060

5.2. Wyniki ekonomiczne

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 162 380 zł (Tabela 26).

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

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

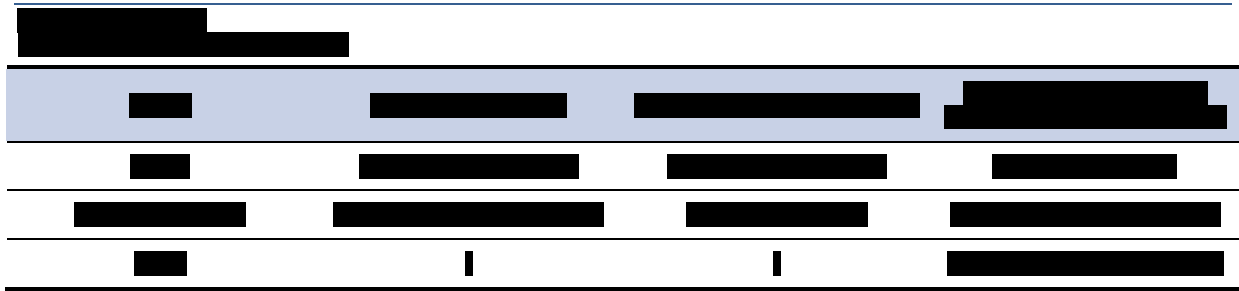
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



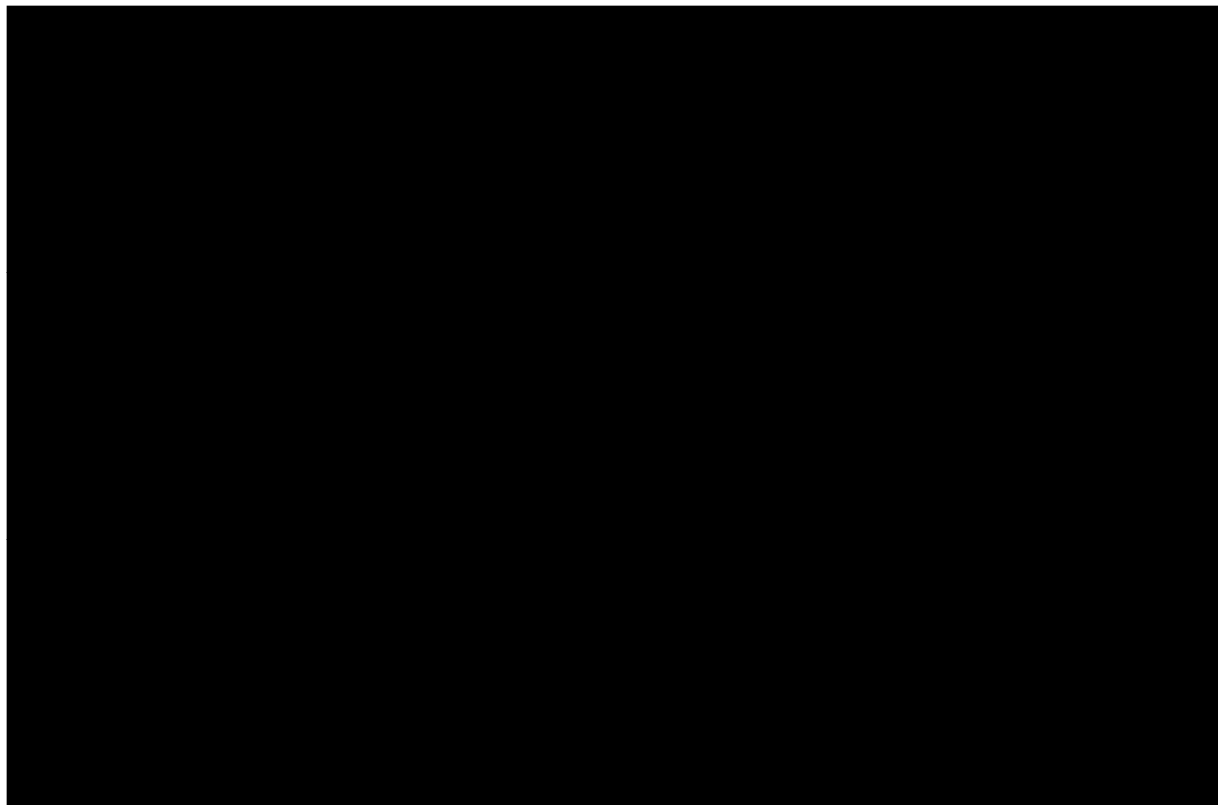
The table contains redacted information, likely a summary of key findings or parameters. The redaction is represented by black bars covering the text within the table structure.



This block of text is completely redacted with black bars.



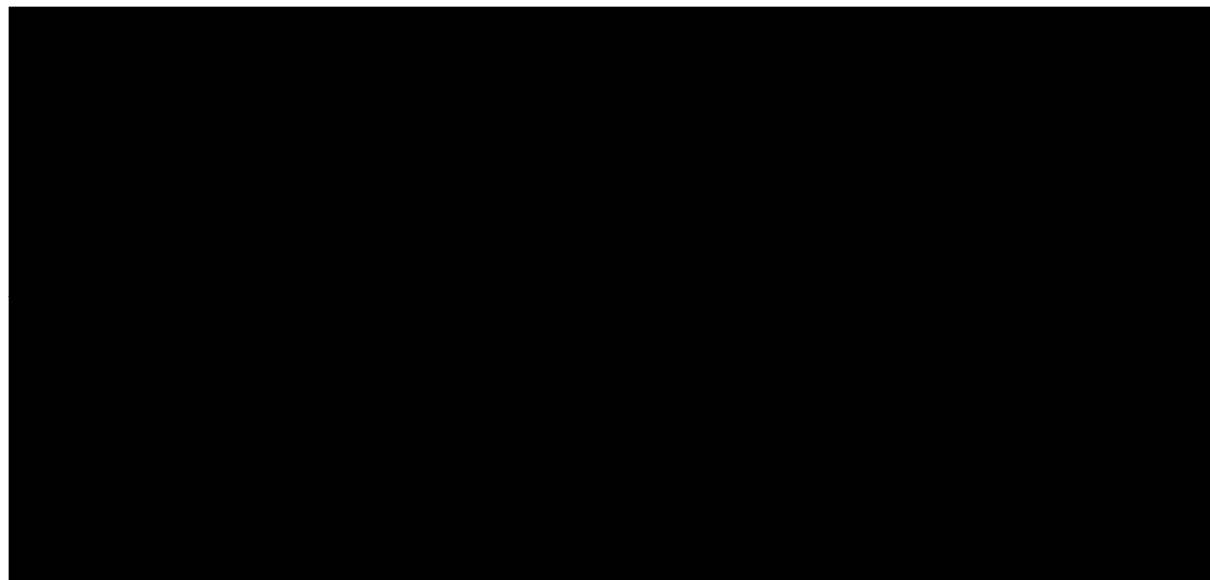
This block of text is completely redacted with black bars.



5.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki PSA dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV w zakresie zyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (). Spośród 1000 symulacji 88% znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim

prawdopodobieństwem terapia paliwizumabem jest droższa i bardziej skuteczna od braku profilaktyki RSV.



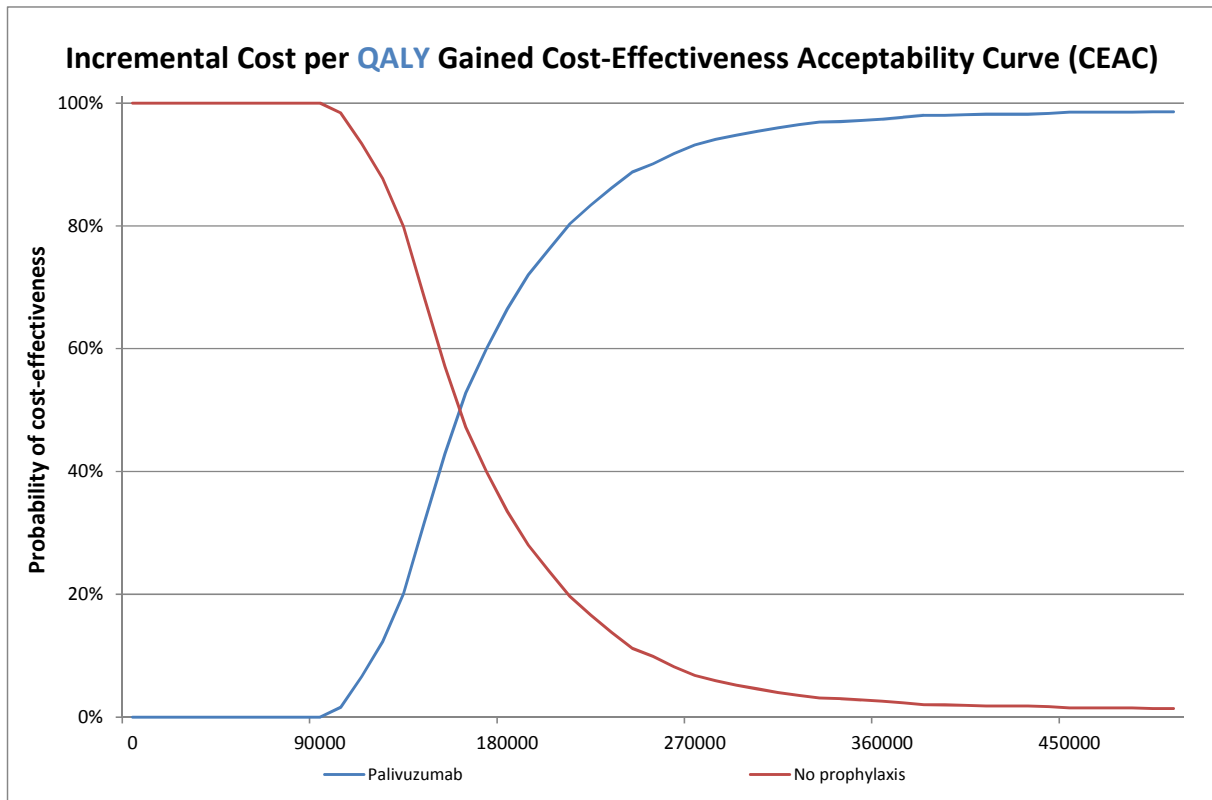
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyniki PSA bez uwzględnienia RSS

Wynik	Paliwizumab [CI _{95%}]	Brak profilaktyki RSV [CI _{95%}]	Różnica paliwizumab vs brak profilaktyki RSV [CI _{95%}]
QALY	24,152 [24,088;24,198]	24,059 [24,010;24,105]	0,093 [0,043;0,138]
ICUR	-	-	162 380 zł [107 963;349 621]

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 119 577 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii paliwizumabem względem braku profilaktyki RSV wynosi 12% dla QALY (Wykres 4).

Wykres 4.
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 29).





























































Tabela 29.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń	Ustawienia w arkuszu kalkulacyjnym
1a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami	<i>Discount Rate – Costs – 5%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 5%</i>
1b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		<i>Discount Rate – Costs – 0%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 0%</i>
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		<i>Discount Rate – Costs – 5%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 0%</i>
2	Liczba dawek paliwizumabu (4,92)	3,67	Prognozowana w ramach analizy BIA średnia liczba podań paliwizumabu	<i>Average number of doses – SA data</i>
3a	Waga początkowa pacjentów (3,47 kg)	6,05 kg	Dane z badania Feltes 2003	<i>Initial weight – SA data 1</i>
3b		Wartość domyślna + 20%	Alternatywne dane dotyczące wagi początkowej pacjentów	<i>Initial weight – SA data 3</i>
3c		Wartość domyślna - 20%		<i>Initial weight – SA data 2</i>
4	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (15,19 dni)	9,70 dni	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	<i>Duration of ICU hospitalization – SA data</i>
5	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych (38,1%)	25,0%	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	<i>ICU admission frequency – SA data</i>
6	Długotrwałe powikłania RSV nieuwzględnione w analizie	Długotrwałe powikłania RSV uwzględnione w analizie	Uwzględnienie potencjalnego wpływu na wyniki kosztów długoterminowych powikłań RSV	<i>Long-term RSV related complications – Included</i>
7	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (16 lat)	5 lat	Alternatywne dane dot. okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności (Greenough 2004)	<i>Duration of RSV history influence on QoL – SA data</i>
8	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,93, RSV – 0,93	Jakość życia w publikacji Greenough 2004 została oszacowana za pomocą HUI2 i HUI3, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3	<i>Utility - no RSV history – SA data</i> <i>Utility - RSV history – SA data</i>

6* - perspektywa NFZ
6** - perspektywa NFZ + pacjent

Tabela 31.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Scenariusz analizy													
	Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	3c	4	5	6*	6**	7	8
Paliwizumab														
QALY	24,152	17,945	69,323	69,323	24,152	24,152	24,152	24,152	24,152	24,152	24,152	24,152	24,539	23,961
LY	24,775	18,507	70,131	70,131	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775	24,775
Brak profilaktyki RSV														
QALY	24,059	17,870	69,109	69,109	24,059	24,059	24,059	24,059	24,059	24,059	24,059	24,059	24,467	23,903
LY	24,715	18,463	69,960	69,960	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715	24,715
Paliwizumab vs Brak profilaktyki RSV														

Kategoria	Scenariusz analizy													
	Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	3c	4	5	6*	6**	7	8
QALY	0,093	0,075	0,214	0,214	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093	0,093	0,072	0,058
LY	0,060	0,045	0,171	0,171	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
ICUR [zł]	162 380	202 889	70 595	70 612	113 510	259 775	188 502	136 257	163 036	163 053	161 003	160 927	209 636	260 423
														
														
														
														

6* - perspektywa NFZ

6** - perspektywa NFZ + pacjent

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

Oczekiwane i uzyskiwane zmiany wyników analizy po wprowadzeniu zmian poszczególnych parametrów znajdują się w rozdziale 14.3 (Aneks). Zaprezentowane wyniki uzyskano po wprowadzeniu wszystkich poprawek wykrytych w procesie walidacji wewnętrznej.

7.2. Walidacja konwergencji

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez PubMed). Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale 14.1.1.

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

Zidentyfikowano 6 publikacji prezentujących modele spełniające powyższe kryteria: Bentley 2013 [68], Nuijten 2007 [40], Nuijten 2009 [39], Nuijten 2009 [38], Resch 2008 [41] oraz Resch 2012 [69].

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone w oparciu o drzewo decyzyjne. Struktura wszystkich zidentyfikowanych modeli jest niemal identyczna do struktury modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. W każdym z modeli porównano paliwizumab z brakiem profilaktyki RSV i uwzględniono dożywno horyzont czasowy. Źródłem danych o użytecznościach we wszystkich modelach było badanie Greenough 2004 [32]. Populacje docelowe w wybranych do walidacji konwergencji publikacjach stanowiły przedwcześnie urodzone dzieci zakażone wirusem RS z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca. We wszystkich publikacjach poza Nuijten 2009 [39] analizę przeprowadzono także na pacjentach z innymi czynnikami ryzyka, jak dysplazja oskrzelowo-płucna czy przewlekła choroba płuc. Założenia poszczególnych modeli oraz modelu wykorzystanego w niniejszej analizie, istotne z punktu widzenia uzyskiwanych w poszczególnych modelach wyników w zakresie QALY, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Założenia i wyniki modeli ekonomicznych

Parametr/wynik	Bentley 2013 Wielka Brytania	Nuijten 2007 Wielka Brytania	Nuijten 2009 Niemcy	Nuijten 2009 Holandia	Resch 2008 Austria	Resch 2012 Austria	Niniejsza analiza
Stopa dyskontowa	3,5%	3,5% 0,0%	5,0% 0,0%	1,5% 0,0%	5,0% 0,0%	5,0%	3,5% 0%
Różnica w QALY	0,06	0,50 1,38	0,38 1,39	0,84 1,39	0,38 1,4	0,38	0,093 0,214
Śmiertelność	Hospitalizacja	3,72%	ok. 40% ^a	ok. 40% ^a	ok. 40% ^a	ok. 40% ^a	5,35%
	Wiek 1-16 lat	Ogólna	CHD	CHD	CHD	CHD	CHD
Użyteczności	Po infekcji RSV	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88
	Bez infekcji RSV	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności	5	16	16	16	16	16	16

a) w analizach uwzględniono śmiertelność w zależności od stosowanej opcji terapeutycznej – 2,3% dla paliwizumabu oraz 4,0% dla braku profilaktyki RSV; w tabeli przedstawiono odpowiadającą tym wartościom śmiertelność szpitalną

Założenia przyjęte w modelu Bentley 2013 są zbliżone do założeń niniejszej analizy. Różnice występują w zakresie śmiertelności. Zarówno w przypadku śmiertelności związanej z infekcją RSV, jak i w przypadku śmiertelności w wieku 1-16 lat w modelu Bentley 2013 przyjęto niższe wartości parametrów. W konsekwencji uzyskana w modelu Bentley 2013 różnica w zakresie QALY jest nieco niższa niż w niniejszej analizie.

We wszystkich publikacjach przyjęte założenia dotyczące użyteczności są takie same jak w przeprowadzanej analizie. Jednakże w 5 spośród zidentyfikowanych publikacji, uzyskiwane wyniki inkrementalne w zakresie QALY są ok. 6,5-krotnie wyższe niż w niniejszej analizie – odpowiednio 1,38-1,40 i 0,214 QALY bez dyskontowania. Przyczyną tak dużej różnicy w wynikach są odmienne założenia w zakresie śmiertelności, która ma miejsce podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV. We wspomnianych analizach (poza Bentley 2013) uwzględniono wpływ infekcji RSV na użyteczności do 16. roku życia podobnie jak w niniejszej analizie.

Wyniki uzyskiwane po wprowadzeniu odpowiednich wartości parametrów wejściowych do modelu – zgodnych z założeniami porównywanych modeli – są zgodne z prezentowanymi w tabeli powyżej.

7.3. Walidacja zewnętrzna

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

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 24,152 QALY dla paliwizumabu oraz 24,059 QALY dla braku profilaktyki. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki wynosi 0,093 QALY.

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 162 380 zł. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są identyczne jak w przypadku perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na brak opłacalności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu. Należy przy tym podkreślić, że analiza przeprowadzona została przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń dotyczących ilości stosowanych dawek paliwizumabu oraz występowania długoterminowych powikłań po infekcji RSV. Założenia te mogą wpływać na niedoszacowanie opłacalności stosowania paliwizumabu.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioski dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV w przypadku scenariusza zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych, które w przeciwieństwie do kosztów ponoszonych w początkowym okresie analizy, naliczane są przez całe życie pacjentów, a wyniki analizy w tym zakresie (również inkrementalne) są znacznie wyższe w przypadku braku dyskontowania.

9. OGRANICZENIA

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo.
- Założono, że skuteczność paliwizumabu w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku jest taka sama jak w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat.
- W celu zachowania spójności osiągniętych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów, dane odnośnie średniej liczby dawek paliwizumabu zaczerpnięto z badania Feltes 2003. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek paliwizumabu będzie prawdopodobnie niższa.
- Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (hospitalizowanych/niehospitalizowanych w związku z RSV).
- Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 16 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat. Prawdopodobnym jest, że spadek użyteczności utrzymuje się również w kolejnych latach życia pacjentów. Stąd przyjęte w analizie założenie o wpływie ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności utrzymujący się przez 16 lat.

10. DYSKUSJA

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

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

Przeprowadzone na potrzeby analizy BIA oszacowania wskazują, że średnia liczba dawek paliwizumabu podawana pacjentom w warunkach polskich wynosić będzie 3,64 w pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego i 3,67 w kolejnych latach. Niemniej jednak skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu określona została na potrzeby niniejszej analizy na podstawie wyników badania Feltes 2003, w którym 92% pacjentów otrzymało 5 dawek leku. W związku z tym w celu zachowania spójności pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami terapeutycznymi a zużytymi w tym celu zasobami uwzględniono ilość dawek raportowaną w badaniu Feltes 2003 (średnio 4,92 dawki przy konserwatywnym założeniu, że 8% pacjentów otrzymuje 4 dawki paliwizumabu).

W badaniu Feltes 2003 oceniano skuteczność paliwizumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów w wieku poniżej 1 roku. Dane z rejestru KROK wskazują, że średni wiek i masa ciała pacjentów w chwili przeprowadzania operacji serca u pacjentów z CHD wynoszą odpowiednio 5,2 miesiąca i 5,05 kg, a zgodnie z ChPL bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji zalecane jest podanie dawki paliwizumabu. Zakładając pomyślny przebieg operacji, podawanie kolejnych dawek nie jest wskazane, gdyż pacjent z wyeliminowaną wadą serca nie należy już do grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w Polsce ostatnia dawka paliwizumabu podawana będzie bezpośrednio po operacji. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia oraz średnią liczbę dawek paliwizumabu uwzględnioną w analizie (4,92), założono, że pierwsza dawka leku podawana jest pacjentom w wieku 2 miesięcy. W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru KROK (masa ciała 5,05 kg w wieku 5,2 miesiąca) oraz dane z badania Knirsch 2009 [35], wskazujące, że średnia

urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD wynosi ok. 3 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,5 kg, natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg (nie uwzględniono spadku masy urodzeniowej w początkowym okresie życia, której uwzględnienie skutkowałoby niższą masą ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV i w konsekwencji niższymi dawkami paliwizumabu). Jest to masa ciała znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003, jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów, wynikające z różnic w masie ciała, nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003.

W analizie uwzględniono śmiertelność podczas hospitalizacji związaną z zakażeniem RSV oraz śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki RSV niezwiązaną z występowaniem zakażeń RSV. W przypadku obu parametrów założono, że ich wartość jest taka sama bez względu na stosowaną opcję terapeutyczną. Kumulacja obu parametrów wskazuje, że uwzględniona w analizie łączna śmiertelność dla grup pacjentów stosujących paliwizumab i pacjentów nie poddawanych profilaktyce RSV wynosi odpowiednio 3,5% i 3,8% w okresie sezonu zakażeń RSV, podczas gdy śmiertelność w badaniu Feltes 2003 wyniosła odpowiednio 3,3% i 4,2%, a założenia przyjmowane w przypadku większości zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego w jeszcze większym stopniu faworyzują paliwizumab – śmiertelność odpowiednio 2,3% i 4,0%. Tym samym uwzględnione w analizie korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności w związku z zastosowaniem profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu mogą być niedoszacowane. Przyjęte w tym zakresie założenia mają charakter konserwatywny, i są wynikiem faktu, że badanie Feltes 2003 nie zostało zaprojektowane na wykazanie różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami pacjentów stosujących profilaktykę RSV i placebo, a istotna statystycznie różnica w tym zakresie nie została we wspomnianym badaniu wykazana.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z badania Greenough 2004. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, które były hospitalizowane w związku z RSV w pierwszych 2 latach życia. Jest to zatem populacja inna niż uwzględniona w niniejszej analizie, niemniej jednak wspomniane badanie stanowi jedyne zidentyfikowane źródło danych o użytecznościach dla rozróżnionych w analizie stanów zdrowia. W chwili przeprowadzania badania wiek dzieci, u których oceniano użyteczność wynosił 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia, co zostało uwzględnione w innych modelach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej – zakładany wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymujący się przez 16 lat. [15, 38–41]. W związku z tym w analizie przyjęto, że okres wpływu ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na jakość życia pacjentów wynosi 16 lat.

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

Wyniki inkrementalne w zakresie QALY uzyskane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizach ekonomicznych (poza Bentley 2013) są ok. 6,5-krotnie wyższe niż w niniejszej analizie. Tym samym w porównaniu do wyników niniejszej analizy wskazują na uzyskiwanie znacznie większych korzyści zdrowotnych w przypadku stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu. Jak wspomniano wcześniej, przyjęte w innych analizach założenia w zakresie śmiertelności w okresie prowadzenia profilaktyki RSV (przy niemal jednakowej konstrukcji modelu i pozostałych założeniach) w znacznie większym stopniu faworyzują paliwizumab.

Wyniki analizy wskazują na brak opłacalności paliwizumabu [REDACTED]

[REDACTED] Analiza przeprowadzona została jednak przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń dotyczących ilości stosowanych dawek paliwizumabu oraz występowania długoterminowych powikłań po infekcji RSV, które mogą wpływać na niedoszacowanie opłacalności paliwizumabu. Modelowanie przeprowadzone przy uwzględnieniu średniej liczby podawanych dawek paliwizumabu zgodnej z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy wpływu na budżet (pozostałe założenia jak w analizie podstawowej) wskazuje na [REDACTED]

[REDACTED] Prawdopodobnym jest zatem, że w praktyce klinicznej w Polsce profilaktyka RSV z wykorzystaniem paliwizumabu w populacji pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD będzie opłacalna.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka produktu leczniczego - Paliwizumab.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirusa RS w grupie dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. HTA Consulting 2014.
3. Belino-Studzińska P, Pancer K. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62:767–775.
4. Swapnil Subhash Bawage PMT. Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology*. 2013; 2013:595768.
5. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
6. Feltes TF, Sondheimer HM. Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007; 7(9):1471–1480.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4):532–540.
8. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne.
http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives (8.10.2014).
9. Świątły E. Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza*. 2001; 4(6):89–91.
10. Torbicka E, Wilczyński J. Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediat. Pol*. 1992; (67):235–242.
11. Wilczyński J, Łukasik E, Torbicka E, i in. Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegląd Epidemiologiczny*. 1995; 49(3):295–300.
12. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup.
<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>.
13. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, i in. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 137(6):865–870.
14. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011; 5:144–154.
15. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2012; 1(3):8–12.
16. Altman CA, Englund JA, Demmler G, i in. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric Cardiology*. 2000; 21(5):433–438.
17. Navas L, Wang E, de Carvalho V, i in. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *The Journal of Pediatrics*. 1992; 121(3):348–354.
18. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, i in. Respiratory syncytial virus morbidity and

- mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Critical Care Medicine*. 1992; 20(10):1406–1413.
19. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, i in. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1982; 307(7):397–400.
20. Geskey JM, Cyran SE. Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *International Journal of Pediatrics*. 2012; 2012:646780.
21. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young*. 2005; 15(3):256–265.
22. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, i in. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(9):1974–1981.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). <http://www.cdc.gov/rsv/index.html>.
24. Szczawińska-Popłonyk A. Immunopatologia zakażenia wirusem RS. *Borgis - Nowa Pediatria*. 2005; (1):6–11.
25. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011; 5:128–134.
26. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, i in. Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski*. 2011; 68(1):63–67.
27. Michael E. Speer ABG. The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics*. 2009;
28. Hryniewicz W. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf> (14.10.2014).
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=946AF1ADF81E8FAABD89D2BC1CA842D3?year=2014&act=71> (5.11.2014).
30. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 Marca 2014 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://nia.org.pl/news/2665/1/obwieszczenie-prezesa-urzedu-rejestracji-produktow.html> (14.10.2014).
31. Projekt programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.
32. Greenough A, Alexander J, Burgess S, i in. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89(7):673–678.
33. Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765> (19.9.2014).
34. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (5.11.2014).
35. Knirsch W, Zingg W, Bernet V, i in. Determinants of body weight gain and

- association with neurodevelopmental outcome in infants operated for congenital heart disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010; 10(3):377–382.
36. Maruszewski B. Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) potrzebny leczonym z chorobami serca, leczącym i organizującym leczenie w Polsce. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2012; 9(2):283.
37. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. HTA Consulting.
38. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*. 2009; 12(4):291–300.
39. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *Journal of Medical Economics*. 2009; 12(4):301–308.
40. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(1):55–71.
41. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(4):749–760.
42. Greenough A, Cox S, Alexander J, i in. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 85(6):463–468.
43. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, i in. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 13 Suppl 2:S9–15.
44. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(8):820–826.
45. Wren C, O’Sullivan J. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001; 85(4):438–443.
46. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, i in. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 13 Suppl 2:S1–8.
47. Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia - Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (19.9.2014).
48. Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, i in. Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2001; 2(4):318–323.
49. Chen C-J, Jeng M-J, Yuan H-C, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children with lower respiratory tract infection. *Acta Paediatrica Taiwanica = Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2005; 46(2):72–76.
50. Jamjoom GA, al-Semrani AM, Board A, i in. Respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with respiratory illness in Riyadh. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1993; 39(6):346–349.
51. Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G, i in. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2005; 47(4):303–308.
52. Khuri-Bulos N, Williams JV, Shehabi AA, i in. Burden of respiratory syncytial virus

- in hospitalized infants and young children in Amman, Jordan. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2010; 42(5):368–374.
53. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998; 17(11):996–1000.
54. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, i in. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clinical Pediatrics*. 1993; 32(8):450–454.
55. Lee J-T, Chang L-Y, Wang L-C, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001-2005 -- seasonality, clinical characteristics, and disease burden. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2007; 40(4):293–301.
56. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, i in. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1982; 307(7):397–400.
57. Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, i in. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatric Pulmonology*. 1989; 7(3):167–170.
58. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, i in. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Critical Care Medicine*. 1992; 20(10):1406–1413.
59. Navas L, Wang E, de Carvalho V, i in. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *The Journal of Pediatrics*. 1992; 121(3):348–354.
60. Prais D, Schonfeld T, Amir J, i in. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1):548–552.
61. Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, i in. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology*. 2010; 2:221–227.
62. Zarządzenie Nr 57/2014/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6275> (18.9.2014).
63. Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> (18.9.2014).
64. Kokot M, Głogowski C, Szewczak A. Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej. *Alergia Astma immunologia*. 2004; 9(2):106–112.
65. Główny Urząd Statystyczny - Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/> (4.8.2014).
66. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, i in. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2012; 4(4):184–191.
67. Refundacja styczeń - czerwiec 2014 r. - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307> (30.9.2014).
68. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, i in. A cost-effectiveness analysis of respiratory

- syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013; 3(1):18.
69. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31(1):e1–8.
70. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (4.9.2014).
71. Hussman JM, Li A, Paes B, i in. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2012; 12(5):553–567.
72. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *Journal of Medical Economics*. 2013; 16(1):115–124.
73. Smart KA, Paes BA, Lanctôt KL. Changing costs and the impact on RSV prophylaxis. *Journal of Medical Economics*. 2010; 13(4):705–708.
74. Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, i in. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis Journal*. 2002; 21(4):287–291.
75. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, i in. Passive immunisation of preterm infants with paliwizumab against RSV infection. *Journal of Infection*. 2006; (52):2–8.
76. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, i in. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2009; (95):493–498.
77. Robbie GJ, Mondick J, Losonsky G, i in. Population Pharmacokinetics of Palivizumab, a Humanized Anti-Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, in Adults and Children. *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*. 2012; 56(9):4927–4936.
78. Schrand LM, Elliot JM, Ross MB, i in. A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *PharmacoEconomics*. 2001; 35:1186–1193.
79. Shireman TI, Braman KS. Impact and Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis for Kansas Medicaid's High-Risk Children. *American Medical Association*. 2002; (156):1251–1255.
80. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, i in. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respiratory Research*. 2008; 9(78):
81. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2011; 165(6):498–505.
82. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, i in. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2011; 27(4):523.e11–15.
83. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2004; 114(6):1606–1611.
84. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics*. 1999; 104(3 Pt 1):419–427.
85. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, i in. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2000; 154(1):55–61.
86. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(5 Suppl):S157–162.
87. Elhassan NO, Sorbero MES, Hall CB, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent*

Medicine. 2006; 160(10):1070–1076.

88. Neovius K, Buesch K, Sandström K, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2011; 100(10):1306–1314.
89. Régnier SA. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013; 31(40):4347–4354.
90. Banerji A, Lanctôt KL, Paes BA, i in. Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009; 28(8):702–706.
91. Carbonell-Estrany X, Lazaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Pediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10(1):12–13.
92. Chan PWK, Abdel-Latif MEA. Cost of hospitalization for respiratory syncytial virus chest infection and implications for passive immunization strategies in a developing nation. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2003; 92(4):481–485.
93. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2009; 35(1):4.
94. Embleton ND, Dharmaraj ST, Deshpande S. Cost-effectiveness of palivizumab in infancy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2007; 7(5):445–458.
95. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, i in. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(11):3223–3237.
96. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, i in. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22(11):1357–1369.
97. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, i in. Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(5):987–996.
98. Marchetti A, Lau H, Magar R, i in. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clinical Therapeutics*. 1999; 21(4):752–766.
99. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2010; 11(1):105–115.
100. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2006; 42(5):253–258.
101. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, i in. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *European Journal of Pediatrics*. 2003; 162(4):237–244.
102. Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, i in. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Pública De México*. 2012; 54(1):47–59.
103. Tam DY, Banerji A, Paes BA, i in. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *Journal of Medical Economics*. 2009; 12(4):361–370.
104. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, i in. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002; 38(4):352–357.
105. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, i in. Cost-effectiveness analysis of palivizumab

- among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15(5):997–1018.
106. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, i in. [The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain]. *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*. 2006; 65(4):316–324.
107. Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, i in. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012; 30(31):4691–4700.
108. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics*. 2010; 13(3):453–463.
109. Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2008; 12(36):iii, ix–x, 1–86.
110. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2011; 15(5):iii–iv, 1–124.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2013 wg statystyk JGP.....	13
Tabela 2.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka	14
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów	27
Tabela 4.	Częstość hospitalizacji	28
Tabela 5.	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych.....	28
Tabela 6.	Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004	29
Tabela 7.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV.....	31
Tabela 8.	Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż)	33
Tabela 9.	Parametry cenowe preparatu Synagis®.....	34
Tabela 10.	Kształtowanie się ceny ampułki leku oraz wysokość zwrotu przy uwzględnieniu RSS – Synagis® 50 mg.....	34
Tabela 11.	Kształtowanie się ceny ampułki leku oraz wysokość zwrotu przy uwzględnieniu RSS – Synagis® 100 mg.....	35
Tabela 12.	Koszt podania paliwizumabu	35
Tabela 13.	Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii.....	36
Tabela 14.	Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	36
Tabela 15.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Kokot 2004	37
Tabela 16.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2013 roku – Kokot 2004	38
Tabela 17.	Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012	38
Tabela 18.	Leki uwzględnione w analizie	39
Tabela 19.	Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu	40
Tabela 20.	Roczne koszty leczenia powikłań po zakażeniu wirusem RS.....	40
Tabela 21.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	43
Tabela 22.	Wyniki kliniczne	45
Tabela 23.	Wyniki ekonomiczne uwzględniające RSS.....	45
Tabela 24.	Współczynniki ICUR i cena progowa uwzględniające RSS	46
Tabela 25.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS	46
Tabela 26.	Współczynniki ICUR i cena progowa bez uwzględnienia RSS	47
Tabela 27.	Wyniki PSA uwzględniające RSS.....	48
Tabela 28.	Wyniki PSA bez uwzględnienia RSS	49
Tabela 29.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	51
Tabela 30.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS	52
Tabela 31.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS	53
Tabela 32.	Założenia i wyniki modeli ekonomicznych	56
Tabela 33.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	73
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed)	76
Tabela 35.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych przeglądów analiz ekonomicznych	79
Tabela 36.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne	80
Tabela 37.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych.....	82
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed)	92
Tabela 39.	Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	94

Tabela 40. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie Medline (PubMed)	95
Tabela 41. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	97
Tabela 42. Walidacja wewnętrzna modelu Palivizumab vs No RSV prophylaxis	99

Spis wykresów

Wykres 1. Wykres rozrzutu dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV w zakresie zyskanych QALY	47
Wykres 2. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV	48
Wykres 3. Wykres rozrzutu dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV w zakresie zyskanych QALY	49
Wykres 4. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV	50

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	21
Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne	78
Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia	93

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 33.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 26)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str.45)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 51) Rozdz. 5.3 (str. 47)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.1 (str. 76)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 45)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5 (str. 45)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5 (str. 45)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Tabela 12
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 41)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[Czarna klatka]
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[Czarna klatka] Tabela 28
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	-
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	-
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	-
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10 (str. 23)	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.1.2 (str. 92)	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 29	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 29	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 52)	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 45)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5 (str. 45)	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 22)	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1.1 (str. 76)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 64)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 64)

14. ANEKS

14.1. Wyszukiwania

14.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie MEDLINE (przez PubMed [70]). Przeszukując bazę PubMed wyszukiwano publikacje, w których:

- badaną populację stanowiły dzieci poniżej 1. roku życia, zakażone wirusem RS, w szczególności z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD),
- ocenianą interwencję stanowiła profilaktyka paliwizumabem,

Strategia przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 34).

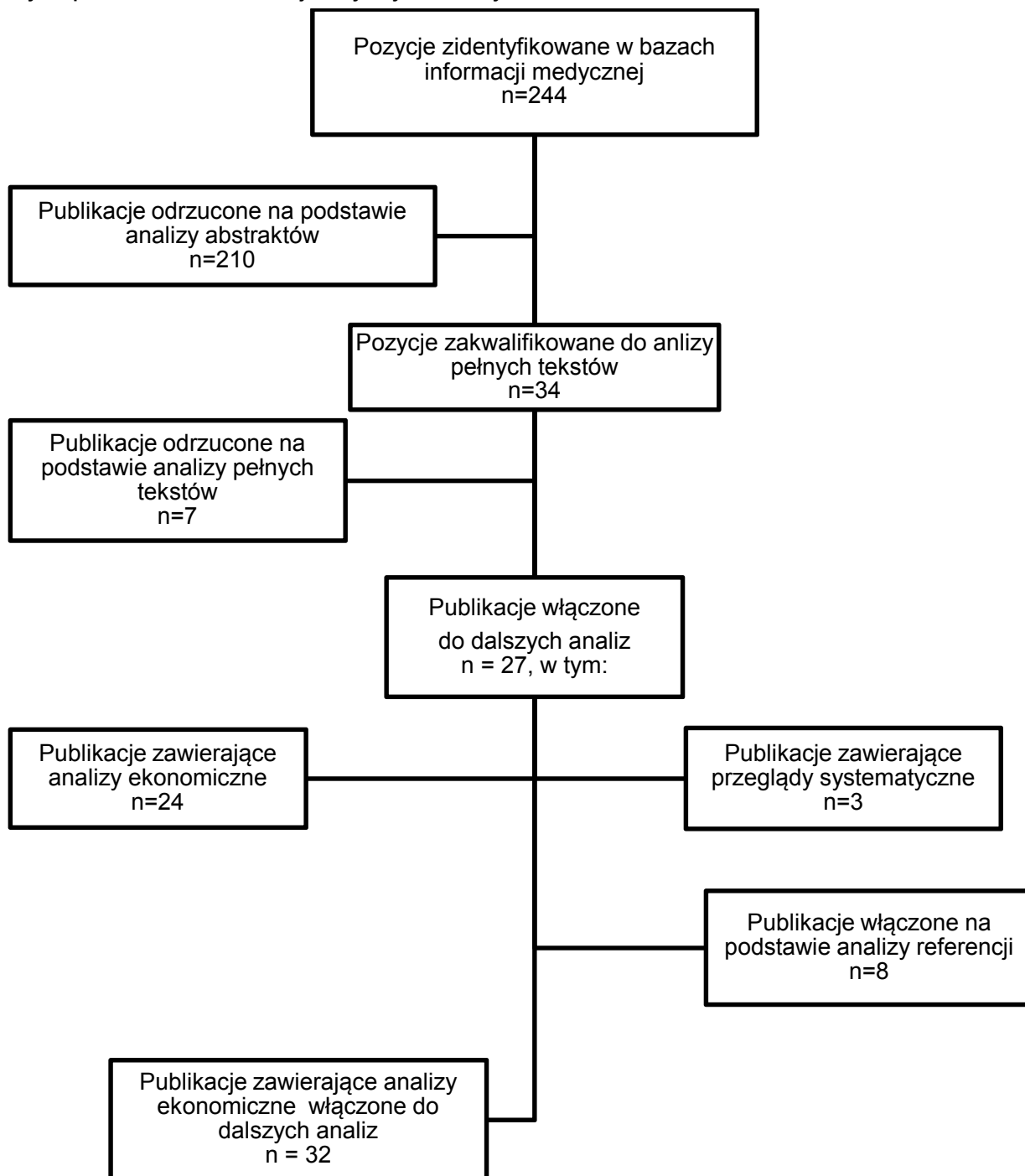
Tabela 34.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	cost	593561
#2	costs	258627
#3	cost effectiveness	87092
#4	cost utility	9585
#5	cost minimization	1333
#6	cost minimisation	308
#7	cost consequence	2795
#8	cost benefit	77827
#9	economical	15934
#10	economic	690592
#11	model	1338416
#12	respiratory syncytial	11364
#13	RSV	8184

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#14	respiratory syncytial virus	11332
#15	#1 OR #2 OR ... OR #10 OR #11	2169065
#16	#12 OR #13 OR #14	13927
#17	#15 AND #16	1537
#18	palivizumab	690
#19	#17 and #18	244
Data przeszukania 13 sierpnia 2014		

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

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 244 artykuły spełniające kryteria wymienione powyżej. Na podstawie analizy abstraktów odrzuconych zostało 209 publikacji. Z 34 przeczytanych pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 27 pozycji, z czego 3 zawierało przegląd literatury dotyczący modeli ekonomicznych, zaś 24 stanowiło analizy ekonomiczne. Z odnalezionych przeglądów do dalszej analizy włączono 7 artykułów. Informacje o odnalezionych przeglądach zostały ujęte w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych przeglądów analiz ekonomicznych

Publikacja	Tytuł	Kraj	Populacja	Interwencja	Liczba odnalezionych źródeł o modelach ekonomicznych
Hussman 2012 [71]	A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus	Kanada	Niemowlęta oraz dzieci wysokiego ryzyka	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	28 artykułów, w tym: • 13 analiz kosztów efektywności • 15 analiz kosztów użyteczności
Hussman 2013 [72]	The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence	Kanada	Niemowlęta oraz dzieci z wrodzoną wadą serca	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	10 artykułów, w tym: • 4 dotyczące tylko dzieci z CHD, • 6 dotyczących dzieci z CHD i innymi charakterystykami
Smart 2010 [73]	The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of evidence	Kanada	Przedwcześnie urodzone dzieci	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	23 artykuły, w tym: • 12 analiz kosztów efektywności • 11 analiz kosztów użyteczności

Odnalezione przeglądy oparte były na publikacjach dotyczących efektywności kosztowej leczenia paliwizumabem dzieci zakażonych wirusem RS w porównaniu z brakiem leczenia. Przegląd Hussman 2012 [71] obejmował publikacje wydane do grudnia 2011 roku znajdujące się w bazie Medline (Ovid). Głównymi kryteriami włączenia publikacji do przeglądu były:

- zakażenie wirusem RS,
- leczenie zakażenia RSV paliwizumabem w porównaniu z brakiem leczenia,
- analiza kosztów korzyści lub kosztów efektywności.

Z przeglądu Hussman 2012 wykluczono analizy porównawcze kosztów. Zidentyfikowanych zostało 28 publikacji.

Przegląd Hussman 2013 [72] również opierał się na przeszukaniu systematycznym bazy Medline (Ovid). Obejmował artykuły wydane do marca 2012 roku, które dotyczyły:

- zakażenia wirusem RS,
- pacjentów z wrodzoną wadą serca,
- leczenia zakażenia RSV paliwizumabem w porównaniu z brakiem leczenia,
- analizy kosztów efektywności, kosztów użyteczności, kosztów korzyści.

Publikacje, w których nie obliczano współczynników ICER nie były brane pod uwagę. Wykluczono także analizy porównawcze kosztów. Wszystkie odnalezione publikacje zwierały się we wcześniejszym przeglądzie przeprowadzonym przez Hussman (por. Hussman 2012).

Podobnie jak wyżej wymienione przeglądy, w przeglądzie Smart 2010 [73] dokonano systematycznego przeszukania bazy Medline (Ovid). Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do lutego 2010 roku. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu były następujące:

- zakażenie wirusem RS,
- profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z brakiem profilaktyki,
- analiza kosztów użyteczności, kosztów efektywności lub kosztów korzyści.

Przeglądem nie zostały objęte badania porównawcze kosztów. Wszystkie przedstawione publikacje zostały odnalezione w ramach przeglądu Hussman 2012 (por. Hussman 2012).

Z powyższych przeglądów na potrzeby niniejszej analizy wyodrębniono te publikacje, które nie zostały wcześniej odnalezione w ramach wykonanego przez nas wyszukiwania systematycznego. Dodatkowo do dalszej analizy włączonych zostało 8 publikacji.

Łącznie 7 publikacji zostało odrzuconych po przeczytaniu pełnych tekstów. W tabeli poniżej (Tabela 36) przedstawiono odrzucone pozycje wraz z powodem.

Tabela 36.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Farina 2002 [74]	Badanie retrospektywne
2	Harkensee 2005 [75]	Przegląd systematyczny dotyczący randomizowanych badań klinicznych
3	Rietveld 2009 [76]	Badanie retrospektywne
4	Robbie 2012 [77]	Badanie kliniczne
5	Schrand 2001 [78]	Badanie retrospektywne
6	Shireman 2002 [79]	Badanie retrospektywne
7	Simoes 2008 [80]	Badanie kliniczne

Ostatecznie w analizie uwzględniono 32 artykuły. Spis włączonych artykułów wraz z ich opisem zamieszczono w kolejnej tabeli (Tabela 37).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci zarażone wirusem RS będące poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. Wśród odnalezionych i zaakceptowanych do dalszej analizy publikacji, 9 analiz dotyczyło populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy (dzieci z wrodzoną wadą serca) [38–41, 68, 69, 81–83]. Pozostałe z nich obejmowały również dzieci przedwcześnie urodzone lub w chwili przeprowadzania badania będące w wieku poniżej 6 miesięcy. W wybranych artykułach interwencję ocenianą stanowiła profilaktyka paliwizumabem, zaś

komparator brak profilaktyki. W ramach analiz Joffe 1999, Stevens 2000 oraz Strutton 2003 przeprowadzono także analizę efektywności kosztowej dla porównania paliwizumabu z RSVIG, lekiem również stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS wśród przedwcześnie urodzonych dzieci [84–86]. Analizy Joffe 1999 i Stevens 2000 wykazały, że paliwizumab daje lepsze efekty zdrowotne i jest mniej kosztowny w porównaniu z RSVIG (por. Joffe 1999, Stevens 2000), czyli jest interwencją dominującą. Modele, na których oparto odnalezione analizy we wskazanych publikacjach to przede wszystkim drzewa decyzyjne. Jedynie trzech autorów wykorzystało do modelowania model Markowa [87–89]. Poniżej w tabeli (Tabela 37) zamieszczono krótką charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tabela 37.
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wynik ^{a), b)}
<i>Publikacje, w których populację docelową stanowią dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca</i>								
Bentley 2013 [68]	A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom	Dzieci urodzone < 35wGA; dzieci < 2. roku życia z CLD lub CHD	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) Dzieci z CHD: koszty 636108£ vs 449120£, QALY=25,97 vs 25,91, ICER=33 216£/QALY; (2) dzieci z CLD: koszty 569491£ vs 440816£, QALY=26,13 vs 26,06, ICER=19 168£/QALY; (3) dzieci <29 wGA: koszty 367776£ vs 354226£, QALY=26,23 vs 26,19, ICER=3 845£/QALY; (4) dzieci 29-32 wGA: koszty 353668£ vs 2620,43£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=30 205£/QALY; (5) dzieci 33-35 wGA: koszty 318079£ vs 73621£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=99 056£/QALY.
Hampp 2011 [81]	Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications	8 kategorii dzieci w wieku 0-2 lata: (1) CLD (bez innych wskazań), (2) CHD (3) CLD i <= 32 wGA, (4) CHD i <= 32 wGA (5) CLD i CHD (6) CLD, CHD i/lub <= 32 wGA (7) żadne z wymienionych, (8) niemowlęta <6mCA i <= 32 wGA	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny	dożywotni	brak	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: Inkrementalne koszty przypadające na 1 niezakażone dziecko: (1) dzieci z CLD: ICER=1 322 422\$; (2) dzieci z CHD: ICER=823 868\$; (3) dzieci z CLD i <= 32 wGA: ICER=368 048\$; (4) dzieci z CHD i <= 32 wGA: ICER=261 727\$; (5) dzieci z CLD i CHD: ICER=522 490\$; (6) dzieci z CLD, CHD i/lub <= 32 wGA 920 033\$; (7) żadne z wymienionych ICER=2 138 870\$; (8) niemowlęta <6mCA i <= 32 wGA ICER=302 103\$.
Harris 2011 [82]	Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective	Dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	-	Profilaktyka paliwizumabem: ICER=8 292 CAN\$/wyleczone dziecko, koszty profilaktyki paliwizumabem 2 628 147 CAN\$, koszty hospitalizacji 33 800 CAN\$, koszty całkowite/pacjenta 9 130 CAN\$. Brak profilaktyki paliwizumabem:

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
								koszty hospitalizacji 311 227 CAN\$, koszty całkowite/pacjenta 838 CAN\$.
Nuijten 2007 [40]	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis	dzieci urodzone <35wGA z BPD lub CHD	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki (1) Dzieci z BPD: QALY=26,71, LYS=0,11, ICER/LY=22 826£, ICER/QALY=16 720£; (2) Dzieci z CHD: QALY=25,29, LYS=0,58, ICER/LY=7 002£, ICER/QALY=6 664£.
Nuijten 2009 [39]	Cost-effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany	dzieci z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektywa płatnika publicznego</u> • wliczając koszty astmy: ICER=17700 €/LY, ICER=16673 €/QALY; • bez kosztów astmy: ICER=19391 €/LY, ICER=18266 €/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> ICER=10116 €/LY, ICER=9529 €/QALY.
Nuijten 2009 [38]	Cost-effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands	dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześniaki, z dysplazją oskrzelowo-płucną, z wrodzoną wadą serca)	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 4%; efekty 1,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektyw płatnika publicznego:</u> (1) Wcześnieiki z BPD: ICER=20236€/QALY; (2) wcześniaki z CHD: ICER=7067€/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) wcześniaki z BPD: ICER=11336€/QALY, (2) wcześniaki z CHD: strategia dominująca.
Resch 2008 [41]	Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial virus infection in high-risk children in Austria	dzieci urodzone przed 35. tygodniem ciąży z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki <u>Perspektywa płatnika publicznego</u> • bez kosztów powikłań: (1) dzieci <35wGA ICER=29558€/LY, ICER=20704€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=45369€/LY, ICER=31867€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=12091€/LY, ICER=11390€/QALY. • z kosztami pow kłań: (1) dzieci <35wGA: ICER=20615€/LY, ICER=14439€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=30853€/LY, ICER=21672€/QALY;

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki ^{a), b)}
								(3) dzieci z CHD: ICER=10355€/LY, ICER=9754€/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) dzieci <35wGA ICER=6600€/LY, ICER=4623€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=22410€/LY, ICER=15741€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=974€/LY, ICER=917€/QALY.
Resch 2012 [69]	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria	Dzieci urodzone <33wGA; dzieci urodzone 33-35wGA; wcześniaki z dysplazją oskrzelowo-płucną; wcześniaki z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne (Nuijten 2007)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> • <u>z kosztami powikłań (astma)</u> (1) Dzieci <=36wGA: ICER=34956€/LY, ICER=26 212€/QALY; (2) dzieci <33 wGA ICER=35056€/LY, ICER=26 392€/QALY; (3) dzieci 33-35wGA:ICER=35233€/LY, ICER=24 392€/QALY; (4) dzieci z BPD: ICER=35611€/LY, ICER=24 654€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8956€/LY, ICER=8484€/QALY. • <u>bez kosztów powikłań:</u> (1) dzieci <36wGA: ICER=31300€/LY; ICER=21669€/QALY; (2) dzieci <33wGA ICER=31778€/LY, 23833€/QALY; (3) dzieci 33-35 wGA: ICER=31578€/LY, 21862€/QALY; (4) dzieci: BPD: ICER=32522€/LY, 22515€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8253€/LY, ICER=7818€/QALY.
Yount 2004 [83]	Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease	hipotetyczna kohorta wcześniaków z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Całkowite koszty stosowania paliwizumabu dla 1 pacjenta 6160\$, koszty hospitalizacji: 4 591 643\$ vs 16 990 890\$, LY=203,33, ICER=100 338\$/LY, ICER=114 337\$/QALY.
Publikacje, w których populację docelową nie stanowią dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca								

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
Banerji 2009 [90]	Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants	Eskimoskie dzieci <6. miesiąca życia lub <1. roku życia zamieszkujące wschodnie tereny arktyczne	bd	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	Płatnik publiczny	1 rok	bd	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki : Dzieci <6mCA: (1) dzieci zamieszkujące Ziemię Baffina: ICER=9044\$/unikniętą hospitalizację, Δ NNT=5,2; (2) dzieci zamieszkujące Iqaluit: ICER=104994\$/ un kniętą hospitalizację, NNT=17,8; (3) dzieci zamieszkujące tereny wiejskie: ICER=-633\$/unikniętą hospitalizację, NNT=3,9; (4) dzieci wysokiego ryzyka: ICER=-8118\$/unikniętą hospitalizację, NNT=2,5 Dzieci <1 roku: (1) dzieci zamieszkujące Ziemię Baffina: ICER=39440\$/unikniętą hospitalizację, Δ NNT=7,7; (2) dzieci zamieszkujące Iqaluit: ICER=162551\$/ un kniętą hospitalizację, NNT=20,4; (3) dzieci zamieszkujące tereny wiejskie: ICER=23261\$/unikniętą hospitalizację, NNT=6; (4) dzieci wysokiego ryzyka: ICER=6867\$/unikniętą hospitalizację, NNT=3,7</p>
Carbonell – Estrany 2009 [91]	Health economics and RSV	Dzieci urodzone między 32-35wGA z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki Perspektywa płatnika publicznego: ICER=13 849€/QALY, paliwizumab efektywny kosztowo Perspektywa społeczeństwa: ICER=4 605€/QALY, paliwizumab efektywny kosztowo.</p>
Chan 2003 [92]	Cost of hospitalization for respiratory syncytial virus chest infection and implications for passive immunization strategies in a developing nation	Dzieci poniżej 2. roku życia urodzone przedwcześnie lub nie	bd	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny	bd	brak	<p>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki (1) dzieci wysokiego ryzyka: koszty zapobiegające hospitalizacji 4296,53\$, ICER=2921,13\$/unikniętą hospitalizację; (2) dzieci leczone na OIOM:koszty zapobiegające hospitalizacji 4413,87\$, ICER=1744,55\$/unikniętą hospitalizację; (2) dzieci nieleczone na OIOM: koszty</p>

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
								zapobiegające hospitalizacji 4218,29\$, ICER=3705,52\$/un kniętą hospitalizację;
Chirico 2009 [93]	Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants	(1) Dzieci urodzone między 33-35wGA; (2) Dzieci urodzone <33wGA; (3) Dzieci z BPD	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci 33-35wGA: QALY=0,149, LY=0,078, ICER=14937,32€/QALY, ICER=28417,08€/LY (2) Dzieci <33wGA: QALY=0,15, LY=0,078, ICER=9380€/QALY, ICER=17885,86€/LY (3) Dzieci z BPD: QALY=0,188, LY=0,119, ICER=2731,81€/QALY, ICER=4332,29€/LY
ElHassan 2006 [87]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease	Hipotetyczna kohorta dzieci urodzonych między 26-32wGA	model Markowa (1) dla pacjentów z astmą; (2) dla pacjentów bez astmy	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	roczny horyzont w modelu bez astmy, 8 letni horyzont w modelu z astmą	bd	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci 26wGA: oczekiwane koszty profilaktyki 7 435\$ vs 2 493\$, ICER=830 152\$/QALY; (2) dzieci 27wGA oczekiwane koszty profilaktyki 7 257 \$ vs 1 790\$, ICER=129 5781\$/QALY; (3) dzieci 28wGA oczekiwane koszty profilaktyki 8 120 \$ vs 1 790, 1 500 351\$/QALY; (4) dzieci 29-30wGA oczekiwane koszty profilaktyki 3 852 \$ vs 1 403\$, ICER=675 780\$/QALY; (5) dzieci 31wGA: oczekiwane koszty profilaktyki 3 711 \$ vs 925\$, ICER=121 2497\$/QALY; (6) dzieci 32wGA: oczekiwane koszty profilaktyki 4185\$ vs 829\$, ICER=1 855 000\$/QALY.
Embleton 2007 [94]	Cost-effectiveness of palivizumab in infancy	Dzieci urodzone przed 32wGA; dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną	bd	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatn k publiczny	dożywotni	brak	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki palivizumabem: (1) Dzieci <32wGA z BPD: średnie koszty profilaktyki paliwizumabem 2 655£, ICER=2 663£/pacjenta (2) dzieci <32wGA bez BPD: średnie koszty profilaktyki paliwizumabem 2 916£, ICER=2 550£/pacjenta
Joffe 1999 [84]	Cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus prophylaxis	Dzieci urodzone przed 36. tygodniem ciąży	drzewo decyzyjne	palivizumab lub RSVIG (profilaktyka) vs brak profilaktyki	społeczna	1 rok	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: ICER=1 618 141\$/pacjenta, LYG=48,43,

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
	among preterm infants			palivizumabem ani RSVIG				koszty/LYG=33 000\$, NNT=7,4 Profilaktyka RSVIG vs brak profilaktyki: ICER=2 946 160\$/pacjenta, LYG=42,27, koszty/LYG=70 000\$, NNT=8,5
Lancet 2008 [95]	The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis	Dzieci urodzone między 32-35 tygodniem ciąży	drzewo decyzyjne (model z Nuijten 2007)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: NNT=12,2; QALY=19,96 vs 19,77; <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> • wliczając koszty astmy: ICER/LY=30 230 \$CAN, ICER/QALY=20 924 \$CAN, • bez kosztów astmy: ICER/LY=44 237 \$CAN, ICER/QALY=30 618 \$CAN, <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> • wliczając koszty astmy: ICER/LY=18 825 \$CAN, ICER/QALY=13 029 \$CAN, • bez kosztów astmy: ICER/LY=32 832 \$CAN, ICER/QALY=22 724 \$CAN.
Lofland 2000 [96]	Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis	niemowlęta z grupy wysokiego ryzyka	model decyzyjny	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny	dożywotni	bd	Profilaktyka paliwizumabem: (1) Koszty profilaktyki paliwizumabem 2500\$: koszt/1 uniknięte zakażenie wirusem RS: 1008\$ do 39591\$; (2) koszty profilaktyki paliwizumabem 4500\$: koszt/1 uniknięte zakażenie wirusem RS: 2702\$ do 79706\$.
Mahadevia 2012 [97]	Cost utility of palivizumab prophylaxis among preterm infants in the United States: a national policy perspective	4 kategorie wcześniaków bez przewlekłych chorób płuc lub wrodzonych wad serca: (1) <32wGA i <=6mCA; (2) 32-34wGA i <= 3mCA z 2009 AAP risk factor; (3) 32-35 wGA i <= 6mCA z 2006 AAP risk factor; (4) 32-35wGA i <=6 mCA z <=1 risk factor	drzewo decyzyjne (model z Weiner 2012)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny	dożywotni	bd	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci <32 wGA i <=6mCA; QALY=30,907 vs 30,869, strategia dominująca; (2) Dzieci 32-34 wGA i <3 mCA z 2009 AAP RFs: QALY=30,909 vs 30,865, ICER=44 774\$/QALY; (3) dzieci 32-35 wGA i <6mCA z 2006 AAP RFs: QALY=30,909 vs 30,865, ICER=79 477\$/QALY; (4) dzieci 32-35 wGA i <6mCA z <=RFs: QALY=30,911 vs 30,9, ICER=464 476\$/QALY.
Marchetti 1999 [98]	Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus	dzieci wysokiego ryzyka	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki	płatnik publiczny	dożywotni	-	Oczekiwane koszty profilaktyki paliwizumabem/pacjenta w zależności od redukcji wskaźnika hospitalizacji o:

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
	infection in preterm infants: potential for savings			palivizumabem				(1) 72%: 4456\$ do 23994\$; (2) 61%: 4575\$ do 31789\$; (3) 55%: 4640\$ do 36040\$; (4) 38%: 4823\$ do 48087\$.
Neovius 2011 [88]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden	szwedzkie niemowlęta urodzone <29 wGA	kohortowy model Markowa	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: LY=30,584 vs 30,511, QALY=27,069 vs 26,967, ICER/LY=275 907 SEK, ICER/QALY=195 420 SEK.
Nuijten 2008 [99]	Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data	dzieci urodzone <32. tygodniem ciąży; dzieci <6 miesiąca życia	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Utracone LY=0,1 vs 0,43, QALY=30,2 vs 29,7; całkowite koszty 9 846€; vs 10 242€; • bez kosztów powikłań: ICER/LY=18 872€, ICER/QALY=12 814€; • z kosztami powikłań: ICER/LY=9 570€; ICER/QALY=6 498€; Z perspektywy społeczeństwa paliwizumab jest strategią dominującą.
Reeve 2006 [100]	Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab	dzieci z grupy wysokiego ryzyka	bd	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny	bd	-	Profilaktyka paliwizumabem: (1) Dzieci o urodzeniowej masie ciała <2500g: NNT=89, koszty profilaktyki 600750\$A; (2) dzieci rdzenni mieszkańcy o urodzeniowej masie ciała <2500g: NNT=24, koszty profilaktyki 162000\$A; (3) dzieci o urodzeniowej masie ciała <2500g, które były odwiedzane przez rodzeństwo w czasie pobytu w szpitalu: NNT=33, koszty profilaktyki 222750\$A; (4) dzieci <33wGA: NNT=42, koszty profilaktyki 283500\$A. Paliwizumab okazał się nieefektywny kosztowo badanej grupie dzieci wysokiego ryzyka.
Régnier 2013 [89]	Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: Impact of performance determinants of a theoretical vaccine	hipotetyczna kohorta niemowląt od momentu urodzenia do określonego punktu czasowego	kohortowy model Markowa	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	5-letni horyzont czasowy dla zużycia zasobów, 10 lat dla wpływu na astmę, dożywotni dla	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka przeciw RSV pozwoliła uniknąć 66 zgonów i 23 069 hospitalizacji. Zyskanych zostało 2 047 LY oraz 4 735 QALY przeliczeniu na kohortę 4,23 mln osób.

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
Roeckl- Wiedmann 2003 [101]	Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany	Dzieci urodzone <35wGA z różnymi czynnikami ryzyka: (1) płeć męska; (2) CLD i (1); (3) wizyta rodzeństwa w grupie opieki nad dzieckiem i (2); (4) wypis ze szpitala w okresie od października do grudnia i (3).	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	1 rok	koszty 0%; efekty 0%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci <35wGA z: 1 RF: NNT=54, ICER=3 889 000€; (2) dzieci z 2 RFs: NNT=15, ICER=3 596 000€; (3) dzieci z 3 RFs: NNT=8, ICER=3 161 000€; (4) dzieci z 4 RFs: NNT=4, ICER=1 965 000€.
Salinas- Escudero 2011 [102]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico	dzieci urodzone <29wGA. oraz 29-32wGA	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: LYG=30,66 vs 30,54, QALY=29,83 vs 29,67. (1) Dzieci <29wGA.; ICER/LY=25 029\$, ICER/QALY=17 532\$; (2) dzieci 29-32wGA: ICER/LY=29 637\$, ICER/QALY=20 760\$. Przy progu opłacalności 50 000\$ efektywny kosztowo.
Smart 2010 [73]	Changing costs and the impact on RSV prophylaxis	dzieci urodzone między 32 a 35 tygodniem ciąży w zależności od ilości czynników ryzyka	drzewo decyzyjne (model z Lancet 2008)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Rok 2007 i rok 2010: (1) dzieci 0 RF: ICER=801 297 CAN\$/QALY i ICER=820 701 CAN\$/QALY; (2) dzieci 1 RF: ICER=143 267 CAN\$/QALY i ICER=146 218 CAN\$/QALY; (3) dzieci 2 RF: ICER=81 331 CAN\$/QALY i ICER=82 732 CAN\$/QALY; (4) dzieci 3 RF: ICER=26 667 CAN\$/QALY i ICER=26 701 CAN\$/QALY; (5) dzieci =>4 RF: ICER=808 CAN\$/QALY i ICER=192 CAN\$/QALY.
Stevens 2000 [85]	Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier	dzieci urodzone <32. tygodniem ciąży; przedwcześnie urodzone dzieci będące	bd	palivizumab lub RSVIG (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem ani	płatnik publiczny	bd	-	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: 34498\$, 44832\$, 78785\$ odpowiednio dla (1) Dzieci <=20,0, 21,0, 25,0, 30,0, 35,0 tygodni gestacji. Netowe kosztowności w tym okresie hospitalizacji. Netowe koszty wyniosły w tych pod

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskonto- wanie	Wyniki ^{a), b)}
		<1 roku życia		RSVIG				(2) dzieci 27-32wGA z CLD: NNT=11, ICER=1128 NZD/rok leczenia hospitalizację, NNT=22, tygodniem ciąży, 12 urodzonych (3) dzieci 28-30wGA z CLD: NNT=8, ICER=878 NZD/rok leczenia hospitalizację, NNT=16, paliwizumabem okazała się mieć (4) dzieci 30-32wGA z CLD: NNT=7, ICER=850 NZD/rok leczenia hospitalizację, NNT=28, paliwizumabem okazała się być droższy niż RSVIG, ale zmniejsza ryzyko zakażeń wirusem RS.
Strutton 2003 [86]	Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decision-making	Dzieci 23-32wGA, którym podawano tlen >28 dni oraz zostały wypisane ze szpitala w okresie od września do listopada	bd	Palivizumab, RSVIG (profilaktyka) vs brak profilaktyki	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> koszty zapobiegające hospitalizacji 15 600\$, koszty/zaoszczędzone lata życia 66 400\$ <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> koszty zapobiegające hospitalizacji 8 500\$, koszty/zaoszczędzone lata życia 66 200\$
Tam 2009 [103]	The cost-effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic	eskimoskie niemowlęta zamieszkujące wschodnie tereny arktyczne	drzewo decyzyjne (Lanctot 2008)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Różnica w QALY: 0,13 QALY; <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> ICER=39 435 CAN\$, różnica w kosztach 5 057 CAN\$, efektywny kosztowo <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> ICER=37 070 CAN\$, różnica w kosztach 4 753 CAN\$ efektywny kosztowo.
Vogel 2002 [104]	Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand	Dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży	bd	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	-	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci wypisane ze szpitala na tlenoterapię NNT=6, ICER=29 000NZ\$; (2) dzieci <28wGA z CLD: NNT=11, ICER=65 000NZ\$; całkowite koszty terapii: 334 195NZ\$ vs 104 976NZ\$ (3) dzieci <28wGA bez CLD: NNT=7, ICER=32 000NZ\$; (4) dzieci 29-31wGA z CLD: NNT=26, ICER=167 000NZ\$; (5) dzieci 29-31wGA bez CLD: NNT=16, ICER=98 000NZ\$.
Weiner 2012 [105]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant	(1) dzieci urodzone przed <32wGA i <6mCA;	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki	społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: (1) Dzieci <32wGA i <=6mCA: koszty

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki ^{a), b)}
	populations covered by Medicaid in the United States	(2) dzieci urodzone między 32-34wGA, <3mCA z 2009 AAP RF; (3) dzieci urodzone między 32-35wGA, dzieci < 6mCA z 2006 AAP RF (4) dzieci urodzone 32-35wGA, < 6mCA z RF<=1		palivizumabem				całkowite: 5 154\$ vs 7 493\$, QALY=30,907 vs 30,861, strategia dominująca; (2) dzieci 32-34wGA, <=3mCA z 2009 AAP RF: koszty całkowite: 3 785\$ vs 2 921\$, QALY=30,908 vs 30,854, ICER=16037\$/QALY; (3) dzieci 32-35 wGA, <=6 mCA z AAP 2006 RF: koszty całkowite: 4 981\$ vs 2 921\$, QALY=30,908 vs 30,854, ICER=38 244\$/QALY; (4) dzieci 32-35wGA, <6mCA z RF<1: koszty całkowite: 4 594\$ vs 741\$, QALY=30,911 vs 30,897, ICER=281 892\$/QALY.

Oznaczenia: AAP – American Academy of Pediatrics; BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna; CHD – wrodzona wada serca; CLD – przewlekła choroba płuc; mCA –miesiąc wieku kalendarzowego; RF- czynnik zyska; OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; wGA – tydzień wieku ciążowego

a) Tylko dla profilaktyki paliwizumabem

b) Tylko wyniki zdyskontowane.

14.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów zakażonych wirusem RS w zależności od ich stanu klinicznego, w sposób systematyczny również przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed [70]). W szczególności celem przeszukiwania bazy PubMed było odnalezienie publikacji, w których:

- badaną populację stanowiły przedwcześnie urodzone dzieci zakażone wirusem RS, w szczególności z wrodzoną wadą serca (CHD),
- oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla interwencji i komparatora.

Strategia wyszukiwania wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z wirusem RS oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono poniżej (Tabela 38, Rysunek 3).

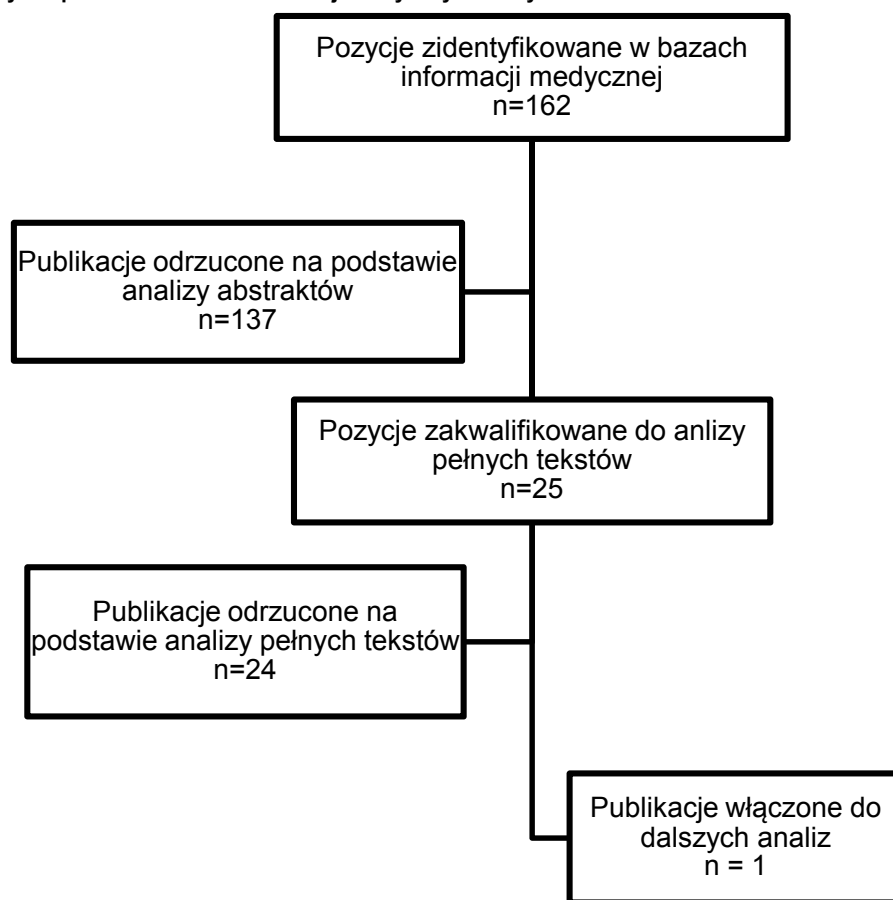
Tabela 38.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	respiratory syncytial	11364
#2	rsv	8184
#3	respiratory syncytial virus	11332
#4	utility	120238
#5	quality of life	226622
#6	qol	20425
#7	QALY	9984
#8	QLY	8
#9	eq 5d	3164
#10	euroqol	2325
#11	sf 36	14458
#12	sf 6d	427
#13	tto	648
#14	time trade off	2949
#15	standard gamble	1090
#16	#1 OR #2 OR #3	13927
#17	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	341756

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#18	#9 OR OR #15	21962
#19	#16 AND #17 AND #18	0
#20	#16 AND #17	162

Data przeszukania 14 sierpnia 2014

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



W wyniku przeszukiwania bazy medycznej MEDLINE w kierunku odnalezienia wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia badanej populacji zidentyfikowano 162 publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Po przeanalizowaniu abstraktów odrzuconych zostało 137 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 25 artykułów. Ostatecznie w wyniku analizy 24 artykuły zostały odrzucone. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z przyczyną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 39). Do dalszej analizy wybrano 1 publikację: Greenough 2004 [32].

Tabela 39.
Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Tytuł	Kraj	Powód odrzucenia
Bentley 2013 [68]	A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom	Wielka Brytania	Analiza ekonomiczna
Carbonell-Estrany 2009 [91]	Health economics and RSV	Hiszpania	Analiza ekonomiczna
Chirico 2009 [93]	Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants	Włochy	Analiza ekonomiczna
ElHassan 2006 [87]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease	USA	Analiza ekonomiczna
Hussman 2013 [72]	The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence.	Kanada	Przegląd analiz ekonomicznych
Lanctot 2008 [95]	The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis	Kanada	Analiza ekonomiczna
Lazaro y de Mercado 2006 [106]	The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain	Hiszpania	Analiza ekonomiczna
Mahadevia 2012 [97]	Cost utility of palivizumab prophylaxis among preterm infants in the United States: a national policy perspective	USA	Analiza ekonomiczna
Meijboom 2012 [107]	Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands	Holandia	Analiza ekonomiczna
Neovius 2011 [88]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden	Szwecja	Analiza ekonomiczna
Nuijten 2007 [40]	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis	Wielka Brytania	Analiza ekonomiczna
Nuijten 2009 [39]	Cost-effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany	Niemcy	Analiza ekonomiczna
Nuijten 2009 [38]	Cost-effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands	Holandia	Analiza ekonomiczna
Nuijten 2010 [99]	Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data	Hiszpania	Analiza ekonomiczna
Régnier 2013 [89]	Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: Impact of performance determinants of a theoretical vaccine	USA	Analiza ekonomiczna
Resch 2008 [41]	Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria	Austria	Analiza ekonomiczna
Resch 2012 [69]	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria	Austria	Analiza ekonomiczna
Smart 2010 [73]	Changing costs and the impact on RSV prophylaxis	Kanada	Analiza ekonomiczna
Smart 2010 [108]	The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence.	Kanada	Przegląd analiz ekonomicznych
Tam 2009 [103]	The cost-effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic	Kanada	Analiza ekonomiczna
Wang 2008 [109]	Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation.	Wielka Brytania	Przegląd analiz klinicznych i ekonomicznych
Wang	Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial	Wielka	Analiza ekonomiczna

Publikacja	Tytuł	Kraj	Powód odrzucenia
2011 [110]	virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modeling of subgroup analyses	Brytania	
Weiner 2012 [105]	Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States	USA	Analiza ekonomiczna
Yount 2004 [83]	Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease	USA	Analiza ekonomiczna

14.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności związanej z hospitalizacją pacjentów z infekcją RSV oraz wrodzonymi wadami serca, dokonano przeszukania bazy Medline (przez Pubmed [70]). Zastosowana strategia wyszukiwania przedstawiona została w Tabeli 40.

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie Medline (PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	mortality	863100
#2	death rate	899304
#3	fatality	12278
#4	#1 OR #2 OR #3	904226
#5	respiratory syncytial virus	11377
#6	RSV	8226
#7	RS AND (virus OR viruses)	1617
#8	respiratory syncytial pneumovirus	6723
#9	Chimpanzee Coryza Agent	8210
#10	severe respiratory tract infection	22291
#11	"acute lower respiratory infection" OR ALRI	361
#12	"lower respiratory tract illness" OR LRTI	894
#13	Viral Bronchiolitis	2572
#14	Viral Pneumonia	9725
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	44971
#16	heart disease OR heart disease*	1022828
#17	cardiac disease OR cardiac disease*	995196
#18	(heart OR cardiac) AND (disease OR disease* OR defect OR defect* OR failure OR fail* OR malformation OR malform*)	681037
#19	heart defects, congenital	124067
#20	congenital heart disease OR chd	43658
#21	hemodynamically significant	2798
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1119918

Lp.	Zapytanie	Wynik
#23	#4 AND #15 AND #22	593

Data przeszukania: 16 września 2014 r.

Wśród odnalezionych publikacji znalazł się przegląd systematyczny Szabo 2013 [46]. W ramach przeglądu analizowano śmiertelność wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów były dzieci z CHD. Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (15 badań) pokrywają się z badaniami odszukanymi w wyniku przeprowadzonego przeszukania.

14.2. Parametry modelu

Tabela 41.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Threshold	119 577	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich
DiscountRate_Costs	5,0%	–	–	–	5% i 5%, 0% i 0%, 5% i 0%	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów
DiscountRate_Outcomes	3,5%	–	–	–		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
Charakterystyka populacji						
Weight_initial	3,47	0,03	normalny	–	6,05 kg, 2,77 kg, 4,16 kg	Początkowa masa ciała
Weight_increase	0,40	0,04	normalny	–	–	Miesięczny przyrost masy ciała
Efektywność profilaktyki i przebieg infekcji RSV						
RSV_Hosp_Rate	9,72%	0,01	beta	–	–	Częstość hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki RSV
RSV_HospRate_OR	0,52	0,12	lognormalny	–	–	Częstość hospitalizacji w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Iloraz szans
ICU_Admission_Frequency	38,1%	0,05	beta	–	25%	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych
Hosp_ICU_Length	15,19	–	–	–	9,7	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequelae_Frequency	0%	–	–	–	100%	Częstość występowania długotrwałych powikłań RSV
Sequelae_Duration_Costs	0	–	–	–	2	Okres, w którym naliczane są koszty długotrwałych powikłań RSV

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
UtilityDecreased_Duration	16	–	–	–	5	Okres, w którym uwzględniony jest spadek użyteczności
Mortality_NoHosp	0,033	–	–	–	–	Śmiertelność w przypadku braku hospitalizacji
Mortality_Hosp	0,0535	0,003	beta	–	–	Śmiertelność związana z hospitalizacją
Mortality_1_16	0,003	–	–	–	–	Śmiertelność od 1. do 16. roku życia
Zużycie zasobów, koszty i użyteczności						
Palivizumab_Dose	15	–	–	–	–	Wieńkość dawki paliwizumabu
Palivizumab_NumberOfDoses	4,92	0,01	normalny	–	3,67	Liczba dawek paliwizumabu
Qualification_Cost	0	–	–	–	–	Koszt kwalifikacji do programu
██████████	████	█	█	█	█	████████████████████
██████████████████	████	█	█	█	█	████████████████████
██████████████████	████	█	█	█	█	████████████████████
Administration_Cost	104	–	–	–	–	Koszt podania leku
Hospitalization_Cost	3 120	468	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji
Hospitalization_ICU_Cost	720	108	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequelae_Cost_perYear	0	–	–	–	1 634 zł/1 724 zł ^a	Roczny koszt długotrwałych powikłań RSV
Utility_NoHosp	0,95	–	–	–	0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku braku hospitalizacji
Utility_Hosp	0,88	–	–	–	0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji

a) perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent

14.3. Walidacja wewnętrzna

Tabela 42.
Walidacja wewnętrzna modelu Palivizumab vs No RSV prophylaxis

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Ustawienia ogólne modelu						
Horyzont czasowy	TimeHorizon	100 lat	25 lat	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity =	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity =	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↓↓	Palivizumab QALY: 15,1023
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↓↓	No RSV prophylaxis QALY: 15,0312
Stopa dyskontowa dla kosztów	DiscountRate_Costs	5%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↑	Palivizumab Total costs: 15 292 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity ↑	No RSV prophylaxis Total costs: 664 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY =	Palivizumab QALY: 24,1519

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
				Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity=	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	DiscountRate_Outcomes	3,5%	0%	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↑↑	Palivizumab QALY: 69,3231
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↑↑	No RSV prophylaxis QALY: 69,1087
				Charakterystyka pacjentów		
Waga początkowa pacjentów	Weight_initial	3,47 kg	5 kg	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↑↑	Palivizumab Total costs: 20 496 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
Przyrost wagi pacjentów	Weight_increase	0,4kg/miesiąc	1kg/miesiąc	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↑	Palivizumab Total costs: 19 317 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587

Parametr testowy		Wartość parametru			Oceniany wynik analizy	
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Komplikacje wynikające z zakażenia wirusem RS						
Częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki	RSV_Hosp_Rate	9,72%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↓	Palivizumab Total costs: 14 929 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity ↓↓	No RSV prophylaxis Total costs: 0 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↑	Palivizumab QALY: 24,2638
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↑	No RSV prophylaxis QALY: 24,2638
Odsetek hospitalizacji związanych z RSV obejmujących pobyt na oddziale intensywnej terapii	ICU_Admission_Frequency	38,14%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↓	Palivizumab Total costs: 15 093 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity ↓↓	No RSV prophylaxis Total costs: 300 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
Średnia liczba dni hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	Hosp_ICU_Length	15 dni	0 dni	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↓	Palivizumab Total costs: 15 084 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity ↓↓	No RSV prophylaxis Total costs: 284 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
Długoterminowe powikłania związane z RSV (astma)	Sequelae_Opt	Not included	Included	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↑	Palivizumab Total costs: 15 441 zł

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity ↑	No RSV prophylaxis Total costs: 939 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
Koszty, użyteczności, śmiertelność						
				Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity ↓↓↓	Palivizumab Total costs: 2 851 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity =	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY=	Palivizumab QALY: 24,1519
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY=	No RSV prophylaxis QALY: 24,0587
Średnia liczba dawek paliwizumabu	Palivizumab_ NumberOfDoses	4,92	1			
Użyteczność stanu zdrowia pacjentów nieleczonych w związku z zakażeniem RSV	Utility_NoHosp	0,95	0	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity=	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Użyteczność stanu zdrowia pacjentów leczonych w związku z zakażeniem RSV	Utility_Hosp	0,88	0	Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↓↓	Palivizumab QALY: 13,6702
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↓↓	No RSV prophylaxis QALY: 14,0722
				Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity=	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↓	Palivizumab QALY: 23,6309
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↓	No RSV prophylaxis QALY: 23,1034
Śmiertelność pacjentów niehospitalizowanych w związku z RSV	Mortality_NoHosp	3,26%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity=	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↑	Palivizumab QALY: 24,9625
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↑	No RSV prophylaxis QALY: 24,8692
Śmiertelność pacjentów w trakcie leczenia w związku z zakażeniem RSV	Mortality_Hosp	5,35%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity↑	Palivizumab Total costs: 15 311 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity↑	No RSV prophylaxis Total costs: 700 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↑	Palivizumab QALY: 24,22
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↑	No RSV prophylaxis QALY: 24,1835

Parametr testowy		Wartość parametru			Oceniany wynik analizy	
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Śmiertelność dzieci w wieku 1-16 lat z CHD	Mortality_1_16	0,32%	0%	Palivizumab Total costs: 15 287 zł	Koszt całkowity=	Palivizumab Total costs: 15 287 zł
				No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł	Koszt całkowity=	No RSV prophylaxis Total costs: 656 zł
				Palivizumab QALY: 24,1519	QALY ↑	Palivizumab QALY: 25,0104
				No RSV prophylaxis QALY: 24,0587	QALY ↑	No RSV prophylaxis QALY:25,9143