

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ŽNIDAR
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ŽNIDAR

**STROŠKOVNA UČINKOVITOST PREPREČEVANJA OKUŽB
RESPIRATORNEGA SINCICIJSKEGA VIRUSA Z MONOKLONSKIMI
PROTITELESI PRI OTROCIH V SLOVENIJI**

COST-EFFECTIVENESS OF PREVENTING RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS
INFECTIONS WITH MONOCLONAL ANTIBODIES IN CHILDREN IN SLOVENIA

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitje Kosa in somentorstvom prof. dr. Milana Čížmana.

Zahvala

Iskrena hvala izr. prof. dr. Mitji Kosu za vodenje skozi raziskovalno delo, koristne nasvete in spodbude. Hvala tudi prof. dr. Milanu Čížmanu za usmeritve in strokovne komentarje. Posebna zahvala gre asist. Andreju Janžiču za vsestransko pomoč, posredovano znanje in nenehno razpoložljivost. Za pomoč, nasvete in besede spodbude se zahvaljujem tudi ostalim članom Katedre za socialno farmacijo. Hvala tudi vsem ostalim, ki ste kakorkoli pripomogli k nastanku te naloge.

Še posebej bi se rada zahvalila svojim staršem za pomoč, potrpežljivost in spodbudo v času študija.

Nejc, hvala ti za vse.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Mitje Kosa in somentorja prof. dr. Milana Čížmana.

Ljubljana, oktober 2014

Tina Žnidar

Magistrska komisija:

Predsednica: prof. dr. Mirjana Gašperlin

Član: doc. dr. Tihomir Tomašič

Izjava

Vsebina magistrske naloge ni del aplikativnih raziskovalnih projektov z gospodarstvom.

Raziskava ni bila sponzorirana s strani farmacevtske industrije ali drugih programov.

VSEBINA

POVZETEK.....	I
ABSTRACT	II
SEZNAM OKRAJŠAV	III
1 UVOD.....	1
1.1 RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS	1
1.1.1 Povzročitelj.....	1
1.1.2 Epidemiološke značilnosti.....	2
1.1.3 Način razvoja bolezni	2
1.1.4 Klinična slika.....	3
1.1.5 Diagnostika.....	3
1.1.6 Zdravljenje in preprečevanje	4
1.1.7 Palivizumab	5
1.2 FARMAKOEKONOMIKA IN RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI.....	7
1.2.1 Vrste farmakoekonomskih raziskav	8
1.2.2 Odločitvena analiza	9
1.2.3 Občutljivostne analize	10
1.2.4 Interpretacije raziskav stroškovne učinkovitosti	10
2 NAMEN DELA	12
3 MATERIALI IN METODE	13
3.1 RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI	13
3.2 RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI.....	14
3.2.1 Vrsta analize	14
3.2.2 Populacija	15
3.2.3 Vidik.....	15

3.2.4	Obdobje analize	15
3.2.5	Učinkovitost.....	15
3.2.6	Smrtnost.....	17
3.2.7	Odstotek otrok s posledicami	18
3.2.8	Kakovost življenja	20
3.2.9	Stroški.....	20
3.2.10	Diskontna stopnja	22
3.2.11	Izidi.....	23
3.2.12	Pregled vhodnih parametrov in ključnih predpostavk raziskave.....	24
4	REZULTATI	26
4.1	RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI	26
4.1.1	Pregled posameznih raziskav.....	26
4.1.2	Pregled preglednih člankov	37
4.2	RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI.....	39
4.2.1	Rezultati analize stroškovne učinkovitosti in stroškovne uporabnosti.....	39
4.2.2	Rezultati scenarijskih analiz	42
4.2.3	Rezultati občutljivostnih analiz	43
4.2.4	Verjetnostna občutljivostna analiza.....	46
5	RAZPRAVA.....	47
5.1	RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI	47
5.1.1	Palivizumab	47
5.1.2	RSV-IGIV.....	48
5.1.3	RSV-IGIV in palivizumab.....	48
5.1.4	Pregled preglednih člankov	48
5.1.5	Komentar pregleda	49

5.2	RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI.....	51
5.2.1	Analiza stroškovne učinkovitosti in stroškovne uporabnosti	51
5.2.2	Scenarijske analize	52
5.2.3	Občutljivostne analize	54
5.2.4	Verjetnostna občutljivostna analiza.....	55
5.2.5	Prednosti in omejitve raziskave.....	55
6	ZAKLJUČEK.....	57
7	SKLEPI.....	58
8	LITERATURA.....	59

POVZETEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj okužb spodnjih dihal pri otrocih v prvih letih življenja. Povzroča bronhiolitis in pljučnico, ki posebej hudo prizadene prezgodaj rojene in otroke z drugimi osnovnimi boleznimi. Med ogrožene populacije otrok prištevamo nedonošenčke, otroke s kronično pljučno boleznijo (KPB) in otroke s prirojenimi srčnimi napakami (PSN). Zdravljenje okužb hospitaliziranih otrok poteka simptomatsko, na voljo pa je preventivno zdravljenje z monoklonskimi protitelesi. Stroški preprečevanja okužb RSV so visoki, zato se je pokazala potreba po farmakoekonomske raziskavi stroškovne učinkovitosti programa.

V magistrski nalogi smo pregledali metodologijo obstoječih farmakoekonomske raziskav in izvedli samostojno raziskavo za slovenske populacije ogroženih otrok. Za pregled literature na temo obstoječih farmakoekonomske raziskav, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost profilakse proti RSV, smo uporabili bibliografsko bazo Medline. Pregledali smo 51 člankov. Za raziskavo stroškovne učinkovitosti smo izdelali farmakoekonomske model, uporabili analizo stroškovne učinkovitosti in analizo stroškovne uporabnosti ter raziskavo izvedli z vidika plačnika ob uporabi 5 % diskontne stopnje. Upoštevali smo tudi dolgotrajni posledici, astmo in piskanje, ki nastaneta zaradi okužbe RSV, in ju modelirali z Markovskim modelom. Z naborom občutljivostnih analiz smo preverili vpliv predpostavk in negotovost vhodnih podatkov.

Vrednosti razmerja prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER) v osnovni analizi, izvedeni do 18. leta starosti, predstavljene s pridobljenimi leti zdravstveno kakovostnega življenja (QALYG), za nedonošenčke znašajo 41.839 EUR/QALYG, za populacijo otrok s KPB 54.260 EUR/QALYG in za populacijo otrok s PSN 73.728 EUR/QALYG. S scenarijskimi in občutljivostnimi analizami smo dokazali močan vpliv izbire obdobja analize in vrednotenih posledic.

Stroškovne učinkovitosti preprečevanja okužb RSV z monoklonskimi protitelesi pri otrocih v Sloveniji glede na veljavne mejne vrednosti razmerja stroškovne učinkovitosti ne moremo potrditi. Rezultati naše raziskave so višji od trenutno veljavnih nacionalnih mejnih vrednosti.

Ključne besede: raziskava stroškovne učinkovitosti, respiratorni sincicijski virus, profilaksa z monoklonskimi protitelesi, sistematični pregled literature, QALY.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is a leading cause of lower respiratory tract infections in children in first years of life. It causes bronchiolitis and pneumonia, which especially affects preterm infants and children with other diseases. Populations at high-risk of infection are preterm infants, children with bronchopulmonary dysplasia and children with congenital heart disease. Treatment of hospitalised children depends mainly on supportive care. Treatment with monoclonal antibodies can be used for prevention of RSV diseases. Because of high costs of RSV prophylaxis, cost-effectiveness analysis is needed.

In this thesis we systematically reviewed the methodology of existing pharmacoeconomic analysis and made an independent research for populations of Slovenian children at high-risk. A Medline search was performed for literature search of existing pharmacoeconomic studies on cost-effectiveness of RSV prophylaxis. We reviewed 51 articles. For cost-effectiveness analysis a pharmacoeconomic model was built. We performed cost-effectiveness and cost-utility analysis. Analysis was performed from a payer perspective. Costs and effects were discounted by 5 %. Subsequent asthma and wheezing caused by early RSV infection were taken into account and modelled with Markov model.

The base case analysis with time horizon of 18 years had an incremental cost-effectiveness ratio (ICER), presented by quality adjusted life years gained (QALYG), for preterm population of 41.839 EUR/QALYG, for population of children with bronchopulmonary dysplasia of 54.260 EUR/QALYG and for population of children with congenital heart disease of 73.728 EUR/QALYG. Scenario and sensitivity analysis demonstrated important impact of time horizon and included sequelae.

Cost-effectiveness of preventing RSV infections with monoclonal antibodies in children in Slovenia, based on current cost-effectiveness threshold, cannot be confirmed. Our results are higher than currently eligible values of national cost-effectiveness threshold.

Key words: cost-effectiveness analysis, respiratory syncytial virus, prophylaxis with monoclonal antibodies, systematic review, QALY.

SEZNAM OKRAJŠAV

CBA	analiza stroškovne koristi, ang. <i>cost-benefit analysis</i>
CEA	analiza stroškovne učinkovitosti, ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>
CMA	analiza zmanjševanja stroškov, ang. <i>cost-minimization analysis</i>
CUA	analiza stroškovne uporabnosti, ang. <i>cost-utility analysis</i>
DIF	direktni imunofluorescenčni test
DNA	deoksiribonukleinska kislina, ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>
HAP	preprečena hospitalizacija, ang. <i>hospitalisation averted</i>
HDS	preprečen dan hospitalizacije, ang. <i>hospital day saved</i>
HUI	indeks kakovosti življenja, ang. <i>Health Utilities Index</i>
ICER	razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
Ig	imunoglobulin
KPB	kronična pljučna bolezen, tudi bronhopulmonalna displazija
LY	leto življenja, ang. <i>life year</i>
LYG (S)	pridobljena leta življenja, ang. <i>life years gained (saved)</i>
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NNT	število pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo en neželeni izid, ang. <i>number needed to treat</i>
PSA	verjetnostna občutljivostna analiza, ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>
PSN	prirojena srčna napaka
QALY	leto zdravstveno kakovostnega življenja, ang. <i>quality adjusted life year</i>
QALYG	pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja, ang. <i>quality adjusted life years gained</i>
RNA	ribonukleinska kislina, ang. <i>ribonucleic acid</i>
RSV	respiratorni sincicijski virus
RSV-IGIV	imunoglobulin z visokim deležem nevtralizacijskih protiteles proti RSV, ang. <i>respiratory syncytial virus immune globulin intravenous</i>
RT-PCR	verižna reakcija s polimerazo v realnem času, ang. <i>real time polymerase chain reaction</i>
WHO	svetovna zdravstvena organizacija, ang. <i>World Health Organization</i>
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

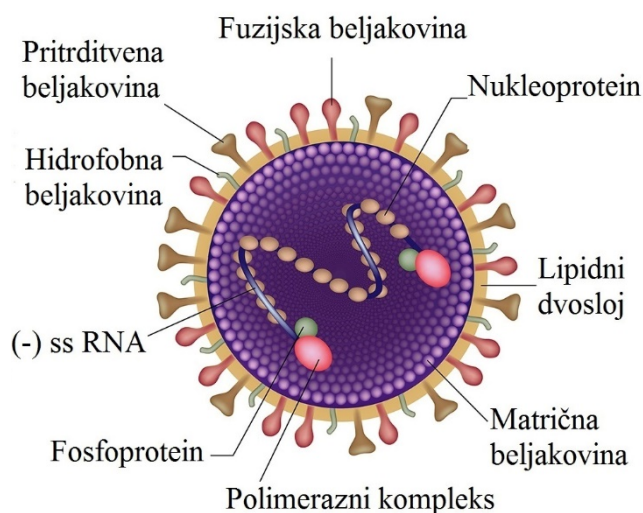
1.1 RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj okužb spodnjih dihal pri otrocih v prvih dveh letih življenja. Povzroča bronhiolitis in pljučnico, ki posebej hudo prizadene prezgodaj rojene in otroke z drugimi osnovnimi boleznimi. Do drugega leta starosti je z RSV prekužena že večina otrok (1). Tudi v poznejšem starostnem obdobju so okužbe z RSV pogoste, saj prebolela okužba ne zapusti trajne imunosti (2).

1.1.1 Povzročitelj

RSV spada v družino *Paramyxoviridae*, ki je razdeljena v dve poddružini: *Paramyxovirinae* in *Pneumovirinae*. Poddružina *Pneumovirinae* se naprej deli še na dva rodova: *Metapneumovirus* in *Pneumovirus*. Predstavnik slednjega je RSV. Predstavniki te družine so najpogostejši povzročitelji okužbe dihal pri otrocih (1).

Virus je zgrajen iz linearne enovijačne negativno polarne molekule RNA (- ss RNA), ki je shranjena v heliksno simetrični nukleokapsidi, to pa obdaja lipoproteinska ovojnica. Virion meri v premeru od 150 do 300 nm. Molekula RNA ni segmentirana, kar daje virusu genetsko stabilnost. Virion sestavlja več strukturnih beljakovin, med katerimi sta dve še posebej pomembni za njegovo kužnost. Beljakovina F je ključna beljakovina v patogenezi okužb s paramiksovirusi, saj poleg pomembne vloge na začetku okužbe, ko omogoča zlitje z gostiteljsko celico, omogoča tudi neposredno širjenje virusa na sosednje celice. To privede



Slika 1: Zgradba respiratornega sincicijskega virusa. Povzeto po (1).

do nastanka sincicijev oziroma celic velikank, ki so ena od glavnih značilnosti okužb z RSV. Beljakovina, ki jo za pripenjanje uporabljajo virusi iz rodu *Pneumovirus*, se imenuje beljakovina G. Po pritrditvi na celične receptorje se beljakovina G strukturno spremeni, kar sproži strukturno spremembo beljakovine F in omogoči njeno delovanje (1). Zgradbo prikazuje slika 1.

1.1.2 Epidemiološke značilnosti

Virus je razširjen po vsem svetu. Poznamo dva podtipa virusa RSV, ki ju označujemo s črkama A in B, in v vsaki skupini še več podtipov (2). V času epidemije lahko hkrati krožita oba podtipa, a običajno prevladuje tip A. Sev RSV tipa A povzroča tudi več težkih okužb. Okužbe se pojavljajo predvsem v zimskih mesecih, od novembra do marca. Posamezne primere je moč zaznati skozi vse leto (1, 2). Spremljanje virusa kaže, da se sezone z večjim številom okužb in težjim potekom izmenjujejo s sezonami, ko je okužb manj in potekajo blažje (1). Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje Slovenije (NIJZ), ki izvaja epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni, je bilo v sezoni 2012/2013 pri testiranih 8308 vzorcih potrjenih 1357 (16,3 %) okužb z RSV. Sezona se je začela v 47. tednu leta 2012 (19.11.–25. 11. 2012), trajala je do 14. tedna leta 2013 (1.4 – 7. 4. 2013), svoj vrh pa je dosegla v prvem tednu leta 2013 (3).

Virus se prenaša kapljično, z bližnjim stikom z obolelim in predvsem preko okuženih predmetov. Inkubacija v povprečju traja 4-6 dni. Izločanje virusa poteka od 7 dni pri odraslih do 14 dni pri otrocih. Pri hudih okužbah zelo majhnih otrok in imunsko oslabljenih bolnikov izločanje RSV lahko traja celo več tednov (1).

RSV je najpogostejši virusni povzročitelj pljučnice in bronhiolitisa otrok. Pljučnico in bronhiolitis najpogosteje ugotovimo pri otrocih med 2. in 5. mesecem starosti. Okužbe pri dečkih potekajo huje kot pri deklicah in dečki zbolijo pogosteje kot deklice. Sama okužba in kasnejši potek bolezni sta odvisna tudi od socialno ekonomskih razmer družine (2). Hujšemu poteku bolezni so še posebej izpostavljeni bolniki s prirojenimi srčnimi napakami (PSN), bronhopulmonalno displazijo in imunsko oslabljeni bolniki (1).

1.1.3 Način razvoja bolezni

Virus v telo vstopa preko nosne in očesne sluznice, v manjši meri pa tudi preko ustne sluznice (2). Obilno se pomnožuje v celicah nazofarinksa, od koder se lahko razširi v spodnja dihalna. Telo se na okužbo odzove s tvorbo specifičnih protiteles, ki jih lahko dokažemo v serumu ali izločkih dihal (1). Pri okuženih osebah so ugotovili prisotnost protiteles razredov IgA, IgM, IgG in IgE (2). Prisotnost protiteles ne prepreči ponovnih okužb, a vseeno ščiti pred okužbami spodnjih dihal in razvojem hudih okužb. Otroci, ki še imajo pasivno prenesena protitelesa matere, običajno zbolijo za nekoliko blažjo obliko bolezni. Za okrevanje in odstranitev RSV iz telesa je nujno delovanje protitelesne in celične imunosti.

Raziskovalci so pri otrocih, ki so imeli okvarjeno celično imunost, opazili dolgotrajno izločanje virusa (1).

Patološke spremembe pri bronhiolitisu se sprva kažejo kot peribronhiolarni vnetni infiltrati z edemom (1). Nato nastopi proliferacija in nekroza bronhiolarnega epitelijskega tkiva. Propadle celice skupaj z izcedkom mašijo svetlino bronhiolov. To sprva privede do emfizema, kasneje lahko tudi do atelektaze (2). Pljuča kažejo znake prenapihjenosti (1).

Okužba z RSV povzroči obširno uničenje ciliarnega epitelijskega tkiva in tako močno zmanjša samočistilno sposobnost sluznice dihal (1). Počasna regeneracija se začne po enem tednu, nekatere morfološke spremembe pa verjetno ostanejo vse življenje (2). Nekateri avtorji navajajo razvoj dolgotrajnih posledic okužbe z RSV, a povezava še ni povsem dokazana (4).

1.1.4 Klinična slika

Najtežja klinična slika je značilna za otroke med 6. mesecem in 2. letom starosti. Še posebej ogrožena skupina so prezgodaj rojeni otroci. Bolezen se začne z znaki okužbe zgornjih dihal (1). Telesna temperatura je povišana, običajno med 38 in 40 °C, in traja 3 do 4 dni. Običajno se okužba razvije v pljučnico ali bronhiolitis, lahko tudi oboje (2). S sluzničnimi izločki se okužba razširi v predel spodnjih dihal in se kaže s kašljem ter piskanjem, v težjih primerih lahko pride do dihalne odpovedi in cianoze (1). Pri večini obolelih je prisotna tudi hipoksija. Pogosto je z okužbo dihal združeno vnetje srednjega ušesa. Bolezen običajno traja do 3 tedne (2).

Pri ponovnih okužbah, ki so razmeroma pogoste, je potek bolezni lažji. Kažejo se znaki obolenja zgornjih dihal ali traheobronhitis, redkeje se razvije pljučnica. Bolezen zaradi ponovne okužbe v povprečju traja 9 dni (2).

Zapleti pri okužbah z RSV se najpogosteje pojavijo pri majhnih otrocih, ki imajo pridruženo drugo osnovno bolezen. Temu so izpostavljeni predvsem otroci s prirojeno srčno napako (2).

1.1.5 Diagnostika

Diagnozo okužbe, ki jo povzroča RSV, običajno postavimo glede na simptome in znake bolezni (2). Za potrditev diagnoze uporabljamo kužnine, kot so izpirek nosnega dela žrela, nazofaringealni bris, aspirat traheje in druge. Najboljša kužnina je nazofaringealni izpirek. Virus RSV je temperaturno občutljiv, zato moramo kužnine vstaviti v ustrezno transportno gojišče in poleg tega zagotoviti tudi ustrezne fizikalne pogoje (1).

Diagnostiko okužb z RSV v klinični praksi največkrat izvajamo z dokazom genoma RSV z metodo RT-PCR in dokazom antigenov v kužnini z metodo DIF. Okužbo lahko potrdimo tudi z osamitvijo virusa v celični kulturi, z dokazom antigenov RSV z encimsko metodo, z metodo lateralne imunodifuzije in s serološkimi metodami (1).

1.1.6 Zdravljenje in preprečevanje

Simptomatsko zdravljenje predstavljajo predvsem ukrepi za izboljšanje hipoksije, med katere sodita dajanje kisika ali mehansko predihavanje (1). Pri hospitaliziranih otrocih smo posebej pozorni na ustrezno hidracijo, čiščenje dihalnih poti in prehrano (4). Za zmanjševanje vnetno pogojene bronhokonstrikcije otrokom, starejšim od 6 mesecev, dajemo bronhodilatatorje v obliki aerosola (2).

Specifično terapijo za zdravljenje poteka hudih okužb z RSV predstavlja sintetični analog gvanozina *ribavirin*. Zdravilo ublaži klinične znake in zmanjša potrebo po kisiku. Dajemo ga v obliki aerosola 12 do 20 ur dnevno, 2 do 5 dni (2). Zaradi visoke cene, toksičnosti in majhne učinkovitosti zdravilo uporabljamo predvsem pri bolnikih s pridruženimi drugimi boleznimi. Bolnišnične okužbe preprečujemo predvsem z dosledno higieno rok, z razkuževanjem in kohortno osamitvijo bolnikov, kjer v isto sobo namestimo samo bolnike z RSV (1).

Okužbe učinkovito prepreči tudi preventivno zdravljenje z zdravili (2). Posebej izpostavljene skupine otrok, ki izpolnjujejo pogoje za izvajanje imunoprofilakse proti RSV, na začetku sezone zaščitimo z dajanjem profilaktičnih zdravil (1). Med prvimi zdravili za preprečevanje okužb z RSV je bil imunoglobulin z visokim deležem nevtralizacijskih protiteles proti virusu – *RSV-IGIV*. Aplikacija je potekala s 4-urno intravensko infuzijo, ki so jo pacienti v času RSV sezone prejeli mesečno (4). Zdravilo je imelo več slabosti, zaradi katerih so kasneje njegovo uporabo opustili. Poleg povečanega pojava neželenih stranskih učinkov pri otrocih s prirojenimi srčnimi napakami sta bila sporna tudi način aplikacije in sam izvor učinkovine, ki so jo pridobivali iz plazme zdravih darovalcev. Trenutno je v uporabi monoklonsko protitelo *palivizumab*, v fazi razvoja pa so poleg izboljšanih različic monoklonskih protiteles tudi druge učinkovine, ki bi lahko zavirale delovanje virusa. V začetnih fazah kliničnih testiranj oz. v predkliničnih testiranjih so učinkovine, ki bi delovanje virusa zavirale z različnimi mehanizmi: inhibicija različnih proteinov virusa, inhibicija fuzije, inhibicija pripenjanja ipd. (5).

1.1.7 Palivizumab

Zdravilo Synagis® z učinkovino palivizumab se uporablja za preprečevanje okužb z RSV. Z zdravilom preprečujemo resna obolenja spodnjega respiratornega trakta in z njimi povezane hospitalizacije pri ogroženih populacijah otrok.

Uporaba je indicirana za:

- otroke, ki so se rodili do 35. tedna nosečnosti in so na začetku sezone RSV mlajši od 6 mesecev,
- otroke z bronhopulmonalno displazijo, ki so v zadnjih 6 mesecih potrebovali medicinsko obravnavo, na začetku sezone RSV stare do 24 mesecev, in
- otroke s hemodinamsko pomembno prirojeno boleznijo srca, na začetku sezone RSV stare do 24 mesecev.

Zdravilo je na voljo v obliki praška za injiciranje, v 50 ali 100 mg odmerku. Priporočen odmerek zdravila je 15 mg/kg telesne mase, apliciran mesečno v času trajanja RSV sezone. Zdravilo apliciramo intramuskularno. Profilaksa se izvaja največ 5 zaporednih mesecev, s pričetkom pred začetkom RSV sezone. Ob okužbi z RSV je potrebno profilakso prekiniti.

Palivizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno z rekombinantno DNA tehnologijo v mielomskih celicah miši. Protitelo je tipa IgG₁ in je sestavljeno iz 95 % človeških in 5 % mišjih protitelesnih zaporedij. Ker je usmerjeno na epitop antigenskega mesta A na fuzijski beljakovini F, RSV zavira fuzijsko aktivnost virusa. Poleg tega monoklonsko protitelo zavira tudi celično fuzijo okuženih celic (6).

Zdravilo so v Sloveniji prvič uporabili v letu 2000, v letu 2002 pa izdali prva priporočila za uporabo (8), ki so se kasneje večkrat posodobila. Leta 2005 je Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje potrdil vključitev programa v državni program cepljenja in imunoprofilakse (7).

Zadnja priporočila AAP (ang. *American Academy of Pediatric*), objavljena v avgustu 2014, priporočajo strogo omejeno uporabo palivizumaba le pri upravičenih populacijah. Populacije, za katere je uporaba primerna, so:

- nedonošenčki, rojeni do 29. tedna nosečnosti,
- nedonošenčki, rojeni do 35. tedna nosečnosti, s pridruženno kronično pljučno boleznijo (KPB), ki so vsaj 28 dni po rojstvu prejeli kisik,
- otroci s hemodinamsko pomembno boleznijo srca,

- otroci, ki so v času RSV sezone močno imunokompromitirani in
- otroci s pljučnimi anomalijami in nevromuskularnimi boleznimi.

Praviloma je profilaksa upravičena le v prvem letu življenja, izjemoma se profilaksa v drugem letu življenja priporoča za imunkompromitirane, za nedonošenčke s KPB, ki tudi v drugem letu življenja v času RSV sezone potrebujejo medicinsko obravnavo in za otroke, ki v drugem letu v času RSV sezone pričakujejo presaditev srca. Priporočilo petih odmerkov, apliciranih mesečno v času RSV sezone, je ostalo nespremenjeno. Otrokom, ki se rodijo med RSV sezono, pripada manjše število odmerkov, le do konca sezone. Profilaksa se prekine v primeru okužbe z RSV. Zdravilo se uporablja le za preprečevanje okužb z RSV, ne pa tudi za zdravljenje (9).

V Sloveniji je glede na Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2014, ki ga pripravlja NIJZ, uporaba palivizumaba priporočljiva za:

- otroke, rojene do vključno 28. tedna nosečnosti, ki so ob začetku sezone RSV stari do 12 mesecev,
- otroke, rojene od 29. do vključno 31. tedna nosečnosti, ki so ob začetku sezone RSV stari manj kot 6 mesecev in so odpuščeni med sezono RSV ter imajo sorojence, mlajše od 6 let,
- otroke s KPB, ki so v zadnjih 6 mesecih pred pričetkom sezone RSV potrebovali zdravljenje s kisikom in so stari do 12 mesecev,
- otroke s hemodinamsko pomembno PSN do operativne korekcije napake, največ do starosti 24 mesecev in
- otroke s hemodinamsko pomembno boleznijo srca, največ do starosti 24 mesecev (10).

Analiza cepljenja, ki jo vsako leto izvaja NIJZ, je poročala, da je bilo v sezoni 2011/2012 do profilaktičnega zdravljenja upravičenih 252 otrok. Profilaksa je bila največkrat dodeljena nedonošenčkom, rojenim do 29. tedna nosečnosti, ki so bili v času RSV sezone stari do 12 mesecev (11).

Visoki stroški terapije s palivizumabom so ključen povod za farmakoekonomsko raziskavo stroškovne učinkovitosti profilaktičnega programa. Trenutno znaša najvišja dovoljena cena 50 mg pakiranja 517,81 EUR, cena 100 mg pakiranja pa 859,50 EUR (12).

1.2 FARMAKOEKONOMIKA IN RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI

Farmakoeconomika je veda, ki vrednoti in primerja tako stroške kot tudi klinične oziroma humanistične izide različnih alternativ zdravljenja. Njena uporaba postaja vse bolj nujna ob zavedanju, da so sredstva za izvajanje programov v zdravstvu omejena. S pomočjo farmakoeconomskih raziskav poenostavimo odločitve o programih, ki jih je smiselno uvesti v zdravstveni sistem. Naloga farmakoeconomike je zagotavljanje učinkovite porabe sredstev (13).

V farmakoeconomiki za oceno stroškovne učinkovitosti programov uporabljamo več različnih farmakoeconomskih analiz: analizo stroškovne učinkovitosti (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), analizo stroškovne uporabnosti (CUA, ang. *cost-utility analysis*), analizo stroškovne koristi (CBA, ang. *cost-benefit analysis*) in analizo zmanjševanja stroškov (CMA, ang. *cost-minimization analysis*). Lastnosti naštetih analiz bomo opisali v nadaljevanju. Primernost uporabe posamezne raziskave je odvisna od želenega poročanega rezultata (14).

Na začetku farmakoeconomске raziskave je potrebno definirati ključne parametre analize. Preverimo dokaze o klinični učinkovitosti zdravila oz. terapije, ki jih pridobimo iz kliničnih študij. Prav tako lahko s pregledom obstoječih študij ugotovimo poročane humanistične izide, ki vrednotijo kakovost življenja bolnikov v povezavi z opazovanim programom. Stroške določimo s pregledom neposrednih, posrednih in neotipljivih stroškov, ki nastanejo v času terapije (13).

Zelo pomembna je opredelitev vidika raziskave, saj so od tega odvisni tudi drugi parametri raziskave. Analize lahko izvedemo z vidika celotne družbe, zdravstvenih delavcev, bolnišnice, plačnika zdravstvenih storitev in z vidika bolnika. Uporaba vidika celotne družbe nam daje najširši vpogled v stroškovno učinkovitost programa, saj običajno vključuje vse vrste stroškov (13).

Neposredni stroški zajemajo strošek zdravil in medicinske obravnave, posredni stroški pa vključujejo tudi stroške, ki nastanejo družbi ali posamezniku kot posledica bolezni. Med te stroške prištevamo stroške, ki nastanejo zaradi zmanjšane sposobnosti ali nezmožnosti za delo ter stroške zaradi prezgodnje smrti. Neotipljivi stroški nastanejo posamezniku, prizadetemu zaradi bolezni, in so povezani s trpljenjem zaradi bolezni, bolečino ipd. (14).

Tudi obdobje analize opredelimo v odvisnosti od izbranega vidika raziskave. Časovno obdobje omejimo na dolžino obravnave, ki je pomembna s posameznega vidika. Z vidika bolnišnice je to le čas zdravljenja v bolnišnici, z vidika plačnika zdravstvenih storitev to obdobje zajema celotno zdravljenje zaradi bolezni, z vidika družbe pa je to običajno obdobje celega življenja osebe (13).

Stroške in izide diskontiramo, če jih vrednotimo daljše časovno obdobje. S tem pridobimo oceno vrednosti parametrov v prihodnosti (14).

1.2.1 Vrste farmakoeкономskih raziskav

Celotno farmakoeкономsko vrednotenje omogočajo raziskave, predstavljene v preglednici I.

Preglednica I: Vrste farmakoeкономskih analiz.

<i>Vrsta analize</i>	<i>Učinki</i>	<i>Stroški</i>
<i>Analiza stroškovne učinkovitosti</i>	klinični izidi, podani v istih enotah	denarna enota
<i>Analiza stroškovne uporabnosti</i>	klinični izidi z opredeljeno kakovostjo življenja	denarna enota
<i>Analiza stroškovne koristi</i>	klinični izidi, podani v denarnih enotah	denarna enota
<i>Analiza zmanjševanja stroškov</i>	klinični izidi, enaki v primerjanih strategijah	denarna enota

1.2.1.1 Analiza stroškovne učinkovitosti

Tovrstne farmakoeкономske analize poleg stroškov vrednotijo tudi kvantitativne zdravstvene izide, kot so npr. znižanje vsebnosti sladkorja v krvi, znižanje vsebnosti LDL holesterola v krvi, pridobljena leta življenja, zmanjšanje števila dni hospitalizacije itd. Izidi alternativ, ki jih primerjamo v raziskavi, morajo biti podani v istih enotah (13). Rezultat, ki ga na koncu dobimo, je povprečno razmerje stroškov in učinkovitosti za posamezno alternativno strategijo. Bolj primerno je izračunati razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) za eno od strategij v primerjavi z drugo (14). Izračun je ponazorjen z enačbo 1.

Enačba 1: Izračun vrednosti ICER.

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

Legenda: ICER – razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, ang. *incremental cost effectiveness ratio*; C – stroški; E – učinki.

1.2.1.2 Analiza stroškovne uporabnosti

Analiza se izvede na isti način kot CEA, le da so izidi vrednoteni z merami, ki opredeljujejo kakovost življenja. Najpogosteje uporabljena mera so leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALY, ang. *quality-adjusted life year*) (14). Kakovost življenja opiše utež, ki ima vrednosti med 0 in 1, kjer najvišja vrednost predstavlja popolno zdravje. Za izračun QALY moramo utež pomnožiti z leti, preživetimi v obdobju določenega zdravstvenega stanja. Uteži kakovosti življenja določimo z neposrednimi metodami ali posredno z različnimi vprašalniki, razvitimi z namenom določanja tega indeksa (13).

1.2.1.3 Analiza stroškovne koristi

Analiza stroškovne koristi vse posledice, ki jih ima izvajanje programa, meri v denarnih enotah. Koristi so izražene kot stroški, ki nastanejo z izboljšanjem trenutnega stanja, ali kot stroški, ki se jim z uporabo boljše alternative izognemo (13).

1.2.1.4 Analiza zmanjševanja stroškov

Analizo te vrste izvedemo, kadar je učinkovitost različnih alternativ enaka, razlike nastopajo le v stroških. Analiza primerja le stroške terapij, z namenom ugotavljanja, katera od terapij zmanjšuje stroške obravnave (14).

1.2.2 Odločitvena analiza

Raziskave stroškovne učinkovitosti običajno izvajamo kot odločitvene analize. Odločitvena analiza je sistematični, kvantitativni pristop ovrednotenja stroškovne učinkovitosti posameznih programov. Za ta namen zgradimo odločitveno drevo, ki ponazarja raziskovani proces (14).

Gradnjo odločitvenega drevesa začnemo s podrobno preučitvijo opazovanega procesa. Postavimo si ključna vprašanja, na katera želimo odgovoriti z rezultati raziskave. Določiti je potrebno alternativne strategije, ki jih vključimo v raziskavo. Odločitveno drevo gradimo od leve proti desni, zgrajeno pa je iz vozlišč in vej, ki opredeljujejo možne poti

procesa. Odločitveno vozlišče je prvo vozlišče odločitvenega drevesa, kjer izberemo zeleno pot med posameznimi alternativami. Veje iz verjetnostnega vozlišča ponazarjajo poti, ki so pogojene z določenimi verjetnostmi. Terminalnemu vozlišču, ki stoji na koncu vsake izmed možnih poti, lahko pripišemo izide, ki nastanejo ob izbiri te poti. Izidi, ki jih lahko pripišemo terminalnim vozliščem, so klinični, humanistični in ekonomski (13).

Pri modeliranju procesov, ki se dogajajo skozi daljše časovno obdobje in pri katerih se dogodki ponavljajo, bi bila izgradnja odločitvenega drevesa zapletena, zato običajno uporabljamo Markovski model. Pri postavitvi Markovskega modela definiramo posamezna stanja, v katerih se lahko nahajajo bolniki med zdravljenjem. Prehode med različnimi stanji, ki se lahko zgodijo med posameznimi cikli, opisujemo s tranzicijskimi verjetnostmi, zato morajo biti določene skladno z dolžino cikla. Dolžina cikla je odvisna od narave procesa, ki ga opazujemo (13).

1.2.3 Občutljivostne analize

Občutljivostna analiza je orodje, s katerim določimo vpliv parametrov na končni rezultat raziskave. S to vrsto analize vrednotimo negotovost uporabljenih parametrov in predpostavk v modelu. Z enosmerno občutljivostno analizo, kjer spreminjamo vrednosti ene spremenljivke v njenem obsegu, ostale pa so konstantne, določimo vpliv enega parametra. Pri dvo- ali večsmernih občutljivostnih analizah pa tako določamo vpliv dveh ali več spremenljivk. Tako občutljivostno analizo opravimo, kadar sprememba ene spremenljivke vpliva na drugo. Izvedemo lahko tudi občutljivostno analizo, s katero variramo vse spremenljivke hkrati. To analizo imenujemo verjetnostna občutljivostna analiza (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). Scenarijska občutljivostna analiza omogoča spreminjanje več izbranih spremenljivk hkrati. Analiza ekstremnih vrednosti nam poda rezultate najslabšega in najboljšega možnega izida. Z mejno občutljivostno analizo določimo mejno vrednost parametrov, ki je ključna pri odločitvi o stroškovni učinkovitosti strategije zdravljenja (13, 14).

1.2.4 Interpretacije raziskav stroškovne učinkovitosti

Zaključke o stroškovni učinkovitosti posamezne alternativne strategije lahko naredimo na podlagi primerjave z ostalimi strategijami ali na osnovi ICER vrednosti, ki mora biti manjša od mejne vrednosti stroškovne učinkovitosti, sprejete za določen zdravstveni sistem (13). V Sloveniji je leta 2008 Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje mejno vrednost stroškovne učinkovitosti določil pri 30.000 EUR/QALY. Novi programi, katerih ICER znaša

med 30.000 in 45.000 EUR/QALY, so le delno stroškovno učinkoviti in za vpeljavo v zdravstveni sistem potrebujejo dodatne razloge. V primeru, da ICER presega mejo 45.000 EUR/QALY, je potrebno vpeljavo v zdravstveni sistem še posebej utemeljiti z dodatnimi razlogi. Odločitev o uveljavitvi novih terapevtskih programov Zdravstveni svet sprejme z upoštevanjem zdravstvene učinkovitosti, strokovne utemeljenosti, ekonomske učinkovitosti, populacijskega vidika in ICER vrednosti ocenjevanega programa (15). Za zdravila, katerih strošek krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, so leta 2013 s Sklepom o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti določili vrednost 25.000 EUR/QALY (16).

2 NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je ovrednotiti stroškovno učinkovitost preprečevanja okužb respiratornega sincicijskega virusa (RSV) z monoklonskimi protitelesi pri otrocih v Sloveniji. Farmakoekonomska raziskava stroškovne učinkovitosti strategij obravnave RSV je potrebna predvsem zaradi visokih stroškov novejših metod imunoprofilakse. Trenutno je na voljo le profilaksa z monoklonskim protitelesom palivizumabom. Ker največji delež okužene populacije predstavljajo otroci, se bomo v raziskavi osredotočili predvsem na to populacijo. Za podrobnejšo obravnavo smo izbrali populacije prezgodaj rojenih otrok in otrok s pridruženimi boleznimi, med katerimi se bomo osredotočili na kronično pljučno bolezen ter prirojene srčne napake. V ta namen bomo izdelali farmakoekonomski model, uporabili analizo stroškovne učinkovitosti in analizo stroškovne uporabnosti ter raziskavo izvedli z vidika plačnika ob uporabi 5 % diskontne stopnje. Za izdelavo modela bomo uporabili programsko orodje TreeAge.

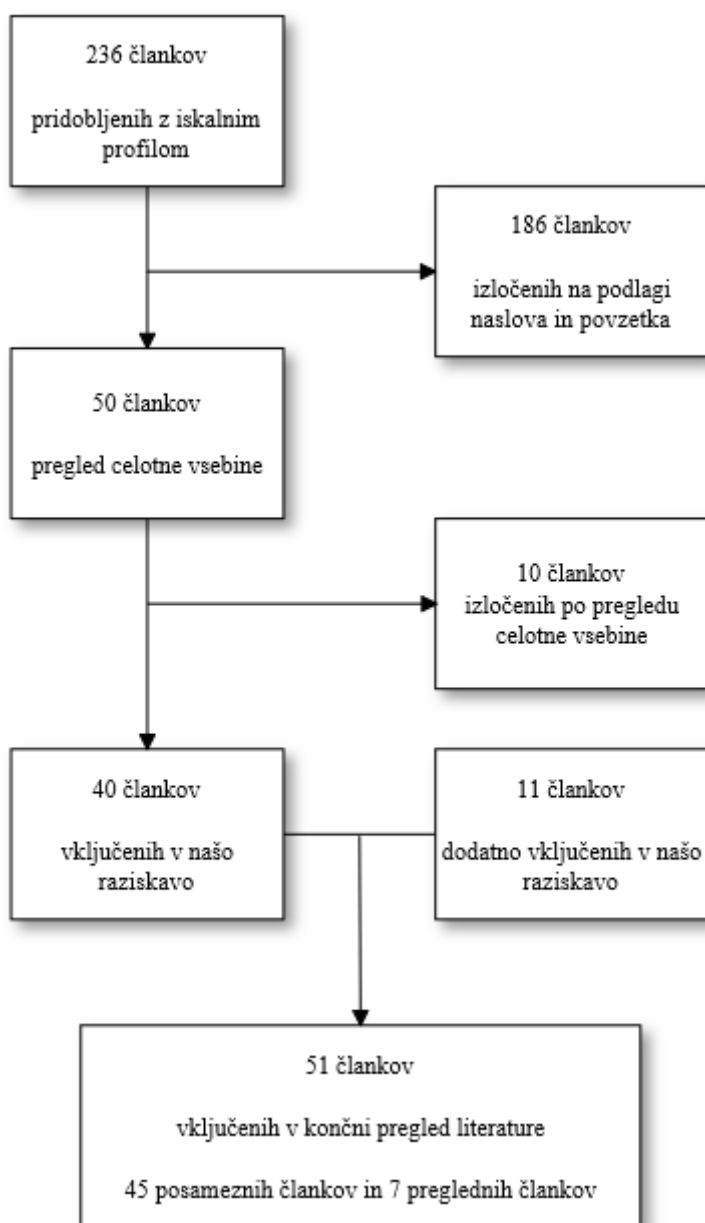
Poleg samostojne farmakoekonomske raziskave bomo dodatno pregledali v strokovni literaturi že objavljene raziskave, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost profilakse proti RSV. Z rezultatom tega dela magistrske naloge bomo pridobili boljši pregled nad do sedaj uporabljenimi metodami in predpostavkami za oceno stroškovne učinkovitosti profilaktičnih sredstev proti RSV.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI

Za pregled obstoječe literature smo oblikovali iskalni profil. Iskali smo članke na temo respiratornega sincicijskega virusa (RSV), terapije, imunoprofilakse in stroškov, povezanih s tem. Iskanja nismo omejili niti z datumom objave člankov niti z jezikom, v katerem je članek objavljen. Pregled smo izvedli v januarju 2014. Bibliografska baza Medline je predstavljala osnovni vir literature.

Iskalni profil: (((respiratory syncytial virus) AND (((palivizumab) OR motavizumab) OR immunoglobulin)) AND ((therapy) OR prophylaxis)) AND ((cost) OR economic).



Z iskalnim profilom smo zajeli 236 rezultatov. Na podlagi naslova in povzetkov smo izločili 186 člankov. Vključili smo študije stroškovne učinkovitosti, stroškovne koristnosti in stroškovne uporabnosti. Nadaljnjo selekcijo smo izvedli s pregledom celotnih člankov. Izbrali smo 40 člankov, iz katerih smo povzeli ugotovitve. V raziskavo smo dodatno vključili še 11 člankov, ki jih z iskalnim profilom nismo zaznali, zasledili pa smo jih po pregledu preglednih člankov. Potek pregleda literature je prikazan na sliki 2.

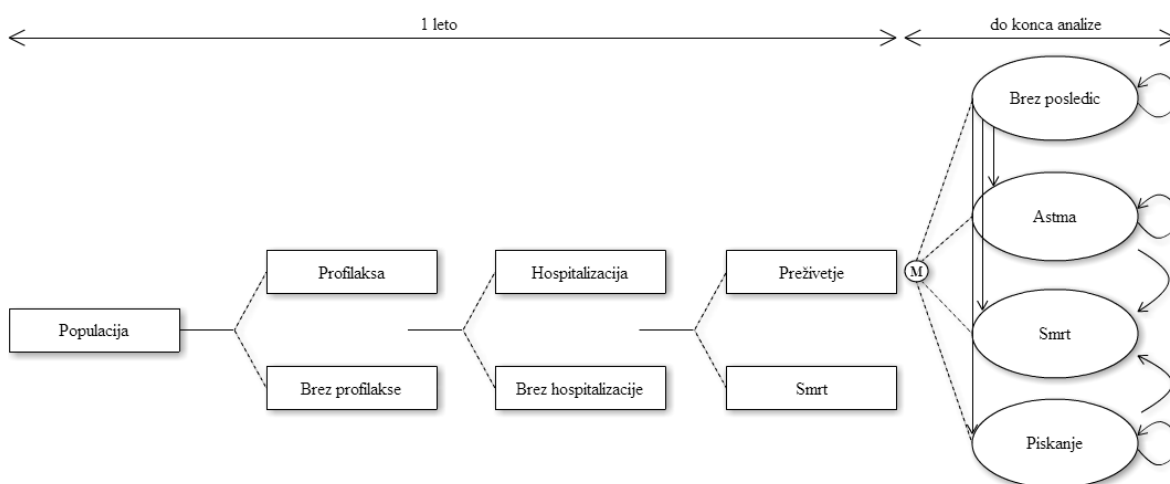
Slika 2: Potek pregleda literature na temo stroškovne učinkovitosti profilakse RSV.

3.2 RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI

3.2.1 Vrsta analize

Izvedli smo analizo stroškovne učinkovitosti (CEA) in analizo stroškovne uporabnosti (CUA) uporabe profilakse z monoklonskim protitelesom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) pri ogroženih populacijah otrok v Sloveniji.

Izdelali smo odločitveno drevo, predstavljeno na sliki 3. Med seboj smo primerjali strategijo, pri kateri pacienti profilakse ne prejmejo in alternativno strategijo, pri kateri otroci kot profilakso prejmejo palivizumab. Okužba z RSV lahko privede do hospitalizacije in v nadaljevanju do dolgotrajnih posledic. Okužba z RSV in potencialno posledična hospitalizacija se običajno zgodita v prvem letu, zato smo to obdobje modelirali z odločitvenim drevesom. Kronične posledice pa smo modelirali z Markovskim modelom. V raziskavi smo upoštevali dve posledici okužbe z RSV, in sicer astmo ter piskanje. Pri določenem deležu otrok okužba z RSV ne zapusti dolgotrajnih posledic. V Markovskem modelu smo predpostavili različna prehajanja med stanji. Otrok, pri katerem sta se kot posledici izrazili astma ali piskanje, ima ti posledici do konca obdobja analize. Predpostavili smo tudi, da se astma ali piskanje kot posledici okužbe z RSV lahko razvijeta kadarkoli v obdobju analize. Prav tako smo za celotno obdobje analize upoštevali tudi verjetnost preživetja.



Slika 3: Shema odločitvenega drevesa.

3.2.2 Populacija

V raziskavi smo se osredotočili na najbolj ogrožene populacije. Te populacije so:

- nedonošenčki, rojeni do 35. tedna gestacijske starosti, stari do 6 mesecev,
- otroci s kronično pljučno boleznijo (KPB), ki potrebujejo medicinsko obravnavo, stari do 24 mesecev in
- otroci s prirojenimi srčnimi napakami (PSN), stari do 24 mesecev.

Izbrane populacije ustrezajo populacijam, za katere je indicirana uporaba profilaktičnega zdravila.

3.2.3 Vidik

Raziskavo smo izvedli z vidika plačnika. V Sloveniji se stroški zdravljenja krijejo iz naslova obveznega in dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja.

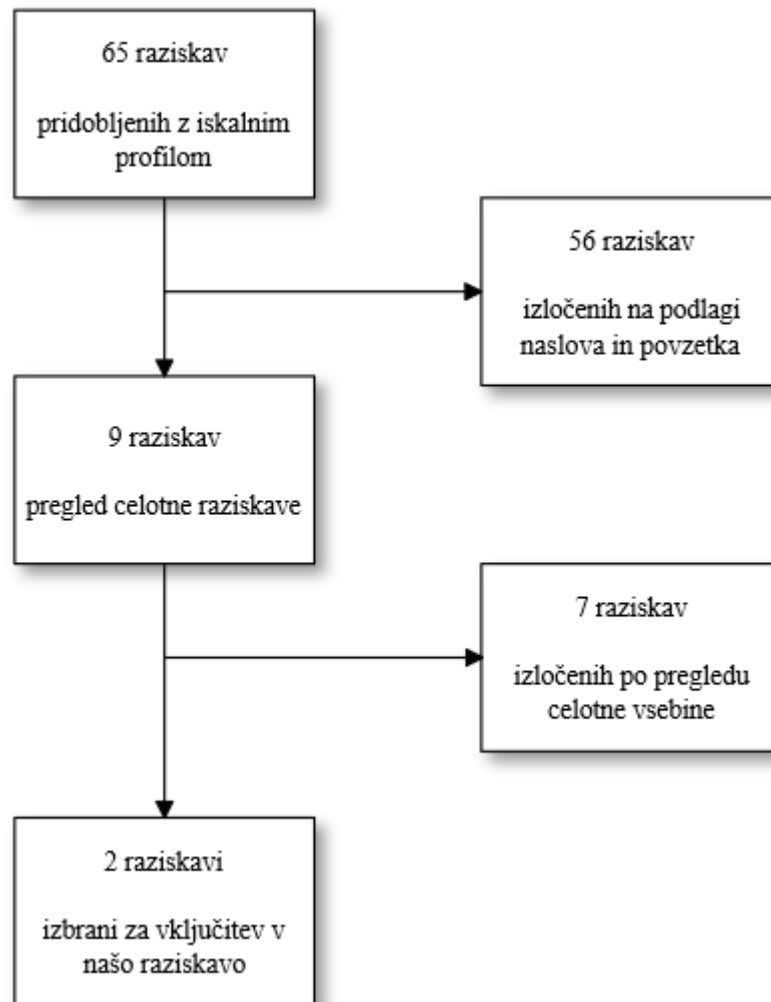
3.2.4 Obdobje analize

Osnovno analizo smo izvedli od rojstva do 18. leta starosti otrok. Dodatno smo raziskavo izvedli tudi do 1. in do 5. leta starosti otrok in za obdobje celega življenja.

Za obdobje 18 let smo pridobili podatke o upoštevanih posledicah, ki jih lahko zapusti okužba, za obdobje do 5. leta starosti pa smo pridobili podatke o kakovosti življenja v preteklosti okuženih otrok. Ker astma, kot ena od posledic, velja za kronično bolezen, smo v dodatnem scenariju upoštevali tudi obdobje celega življenja. Z analizo do prvega leta starosti smo izločili vpliv upoštevanja posledic na končni rezultat in tako z zelo konservativnim pristopom določili stroškovno učinkovitost zdravila.

3.2.5 Učinkovitost

Podatke o klinični učinkovitosti profilakse s palivizumabom smo pridobili na podlagi pregleda obstoječe literature. Literaturo na temo klinične učinkovitosti palivizumaba smo v februarju 2014 iskali v bibliografski bazi Medline. Oblikovali smo iskalni profil, ki je vseboval ključne pojme: respiratorni sincicijski virus, učinkovitost (ang. *effectiveness*, *efficacy*) in palivizumab. Iskanje smo omejili na raziskave, ki so bile izvedene na ljudeh in napisane v angleškem jeziku. Dodatni pogoji za vključitev raziskav so bili: eksperimentalna klinična študija, primerjalna študija ali pregledni članek. Iskalni profil je podal 65 rezultatov. Na podlagi naslovov in povzetkov smo nato izbrali 9 člankov, ki smo jih pregledali v celoti. V raziskavo smo vključili podatke iz dveh raziskav. Potek pregleda predstavlja slika 4.



Slika 4: Potek pregleda literature o klinični učinkovitosti palivizumaba.

Za populacijo nedonošenčkov in otrok s KPБ smo podatke povzeli iz študije *IMpact* (17), za populacijo otrok s PSN pa iz študije *Feltes in sod.* (18).

Raziskovalci skupine *IMpact* so randomizirano, dvojno slepo, s placebo kontrolirano klinično raziskavo izvedli v 139 centrih v Združenih državah Amerike, Kanadi in Veliki Britaniji. Palivizumab so aplicirali 1502 otrokoma, placebo, ki je služil kot kontrola, pa 500 otrokom. V raziskavi so spremljali otroke, ki so se rodili do vključno 35. tedna nosečnosti in so bili v času vključitve stari do 6 mesecev ter otroke s KPБ, stare do 24 mesecev. Spremljanje je potekalo 150 dni od prejema prvega odmerka. Primarni izid raziskave je predstavljala hospitalizacija s potrjeno okužbo z RSV. V skupini s placebo je bilo v času raziskave hospitaliziranih 8,1 % nedonošenčkov in 12,8 % otrok s KPБ.

V skupini, ki je prejela palivizumab, je bilo hospitaliziranih 1,8 % nedonošenčkov in 7,9 % otrok s KPБ (17).

Učinek profilakse s palivizumabom na zmanjšanje števila hospitalizacij pri otrocih s prirojeno srčno boleznijo so spremljali v raziskavi *Feltes in sod*. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično študijo so izvedli v Združenih državah Amerike, Kanadi, Nemčiji, Franciji, Veliki Britaniji, na Švedskem in na Poljskem. Izbrani populaciji 1287 otrok, pri katerih je bila ob vključitvi prisotna PSN in so bili stari do 24 mesecev, so dodelili palivizumab ali placebo. Populacijo so spremljali 150 dni od prejema prvega odmerka. V času raziskave je bilo v skupini s placebom hospitaliziranih 9,7 % otrok, v skupini s palivizumabom pa 5,3 % (18).

Izvedli smo občutljivostno analizo, kjer smo podatke variirali v 95-odstotnem intervalu zaupanja. Predpostavili smo porazdeljevanje po beta funkciji. Vhodni podatki so predstavljeni v preglednici III.

3.2.6 Smrtnost

Predpostavili smo, da okužba z RSV in posledična hospitalizacija vplivata na umrljivost otrok. Za populacijo nedonošenčkov smo smrtnost, povezano s hospitalizacijo zaradi okužbe z RSV, povzeli po študiji *Sampalis* (19). Avtorji so spremljali 2415 nedonošenčkov, rojenih med 32. in 35. tednom nosečnosti, hospitaliziranih zaradi okužbe z RSV. Kontrolno skupino je predstavljajo 20.254 otrok, ki niso bili hospitalizirani. Otroke so spremljali 2,1 leto od vključitve, ko so bili v povprečju stari 7,7 mesecev. V tem obdobju je v skupini hospitaliziranih zaradi RSV umrlo 8,1 % vključenih otrok, v kontrolni skupini pa 1,6 % otrok. Ob upoštevanju konstantne stopnje smrtnosti v obdobju trajanja omenjene raziskave smo izračunali pričakovano letno verjetnost za smrt ob starosti otroka 1,5 let. Za obdobje starosti otrok od 0 do 3 let smo predpostavili linearni upad smrtnosti. Od 3 let naprej smo upoštevali splošno umrljivost po posameznih starostih, značilno za slovensko populacijo (20).

Pri pregledu strokovne literature specifičnih podatkov o smrtnosti otrok s KPБ in PSN, povezanih s hospitalizacijo zaradi RSV, nismo zaznali. Članki so večinoma poročali vpliv na smrtnost hospitaliziranih otrok. Po pregledu teh člankov smo ugotovili, da imajo vse tri izbrane populacije zelo podobne vrednosti smrtnosti v primeru hospitalizacije. Zato smo predpostavili, da med hospitaliziranimi populacijami ni razlik, in vrednosti iz študije *Sampalis* privzeli tudi za populaciji otrok s KPБ in PSN (21, 22, 23).

Izravnane verjetnosti za smrt, ki smo jih upoštevali od 3. leta dalje, se nanašajo na smrti iz vseh razlogov. Ker so podatki v osnovi podani za vsak spol posebej, smo umrljivost predstavili kot skupno tako, da smo upoštevali enakomerno porazdelitev med spoloma. Vhodni parametri so predstavljeni v preglednicah XVI in XVII v prilogi 1.

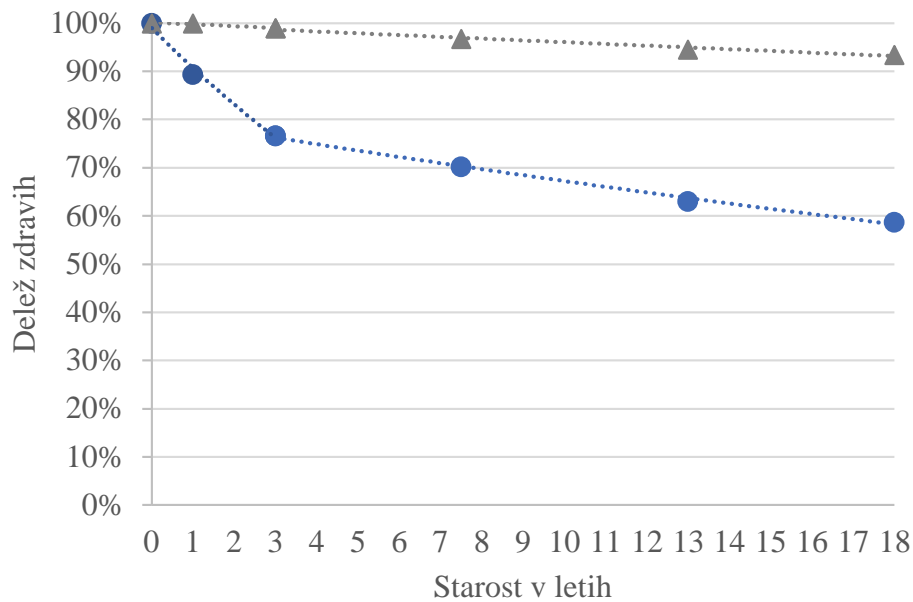
3.2.7 Odstotek otrok s posledicami

Iz raziskav *Sigurs in sod.* (24, 25, 26, 27) smo pridobili podatke o deležih otrok, pri katerih okužba z RSV zapusti posledice v obliki astme ali piskanja. Izbrane raziskave so spremljale otroke, ki so bili v prvem letu starosti hospitalizirani zaradi bronhiolitisa, povzročene z okužbo z RSV. Kontrolno skupino so predstavljali otroci, ki niso bili hospitalizirani zaradi okužbe z RSV. Razvoj posledic so spremljali od odpustitve iz bolnišnice pa vse do osemnajstega leta starosti otroka. V tem času so izvedli 5 pregledov ob povprečnih starostih otrok 1, 3, 7,5, 13 in 18 let. Astmo so raziskovalci otroku pripisali le, če je diagnozo potrdil tudi zdravnik, piskanje pa so poročali starši. Posledice so vrednotili le, če so se težave z dihanjem pojavile več kot trikrat v enem letu. Raziskovalci so poleg razvoja astme in piskanja spremljali tudi razvoj atopijskega dermatitisa ter alergij (24, 25, 26, 27).

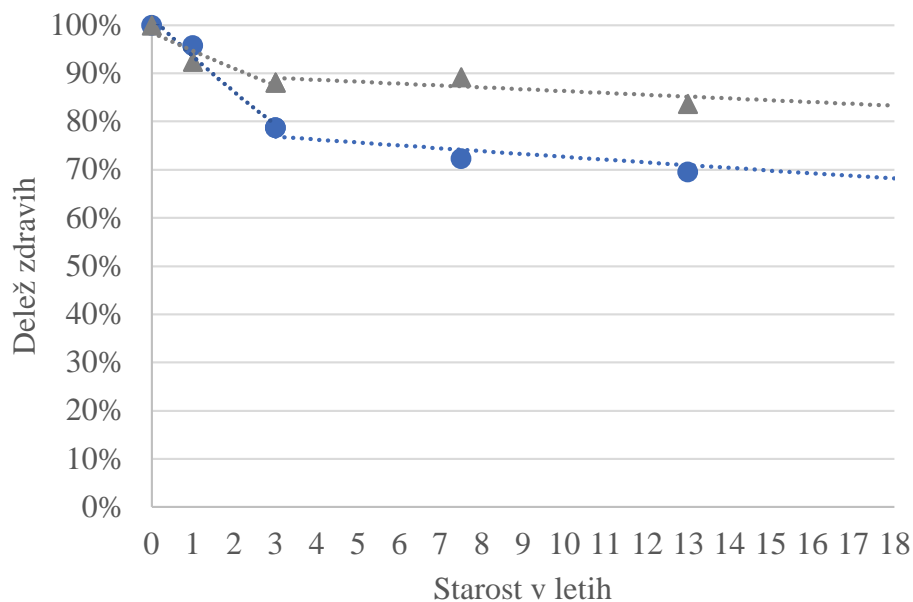
Izračunali smo deleže otrok, ki se okužijo v posameznem obdobju življenja. Na osnovi podatkov iz raziskav *Sigurs in sod.* smo pripravili krivulje preživetij za posamezno posledico, ki so predstavljene na slikah 5 in 6.. Obdobje spremljanja smo zaradi lažje obdelave podatkov ločili na dva dela: od rojstva do 3. leta in od 3. do 18. leta pri astmi ter od 3. do 13. leta pri piskanju. Pri piskanju smo za obdobje analize do 18. leta projicirali zadnje veljavne vrednosti. Naklone krivulj smo opisali z eksponentno funkcijo, absolutne vrednosti koeficientov pa predstavljajo deleže otrok, ki zbolijo za posamezno posledico. Koeficienti krivulj so predstavljeni v preglednici II.

Preglednica II: Koeficienti krivulj, ki opisujejo posledici okužbe z RSV.

	<i>RSV</i>		<i>Kontrolna skupina</i>	
Astma	<i>0 do 3 let</i>	<i>3 do 18 let</i>	<i>0 do 3 let</i>	<i>3 do 18 let</i>
k	-0,091236	-0,017939	-0,003243	-0,003813
Piskanje	<i>0 do 3 let</i>	<i>3 do 13 let</i>	<i>0 do 3 let</i>	<i>3 do 13 let</i>
k	-0,076117	-0,012176	-0,045589	-0,005447



Slika 5: Krivulje preživetja pri astmi. Z modrimi krogi je označena populacija obolelih za RSV, sivi trikotniki označujejo kontrolno skupino. Točke na grafu smo pridobili iz raziskav (24, 25, 26, 27). Dodane so tudi krivulje, ki opisujejo eksponentno funkcijo med izbranimi podatki.



Slika 6: Krivulje preživetja pri piskanju. Z modrimi krogi je označena populacija obolelih za RSV, sivi trikotniki označujejo kontrolno skupino. Točke na grafu smo pridobili iz raziskav (24, 25, 26, 27). Dodane so tudi krivulje, ki opisujejo eksponentno funkcijo med izbranimi podatki.

Občutljivostno analizo smo izvedli v območju standardne napake vsakega izmed uporabljenih podatkov. Predpostavili smo porazdeljevanje po beta funkciji. Vhodni podatki so predstavljeni v preglednici III.

3.2.8 Kakovost življenja

Podatke o kakovosti življenja smo pridobili iz študije *Greenough in sod.* (28). Populacijo so predstavljali nedonošenčki, rojeni do 32. tedna nosečnosti, z diagnozo KP. Raziskovalci so analizo izvedli v dveh skupinah pacientov: otroci, ki so bili hospitalizirani s potrjeno okužbo z RSV, in tisti, ki niso bili hospitalizirani. Spremljali so stroške, ki so nastali v času zdravljenja do starosti 2 let, in kakovost življenja, ki so jo z vprašalnikom ovrednotili pri starosti otrok 5 let. Vprašalnik so za otroke izpolnili starši in se je nanašal na kakovost življenja v preteklih 4 tednih. Za analizo so izbrali vprašalnika HUI 2 in HUI 3. Otroci iz skupine s potrjeno okužbo z RSV so glede na vprašalnik HUI 2 dosegli srednjo utež kakovosti življenja 0,88, v kontrolni skupini pa 0,95. Upoštevajoč vprašalnik HUI 3, sta uteži znašali 0,93 in 0,97 (28).

Zmanjšano kakovost življenja zaradi okužbe z RSV in njenih posledic smo upoštevali do konca analize. Za vse populacije smo uporabili enake uteži uporabnosti, saj smo predpostavili, da med hospitaliziranimi populacijami ni razlik. V osnovni analizi smo uporabili rezultate vprašalnika HUI 2, saj je bil na začetku razvit za otroško populacijo. Rezultate vprašalnika HUI 3 smo upoštevali v enem izmed dodatnih scenarijev.

Občutljivostno analizo smo izvedli v območju 95-odstotnega intervala zaupanja. Predpostavili smo porazdeljevanje po beta funkciji. Vhodni podatki so predstavljeni v preglednici III.

3.2.9 Stroški

V raziskavo smo vključili neposredne medicinske stroške. Upoštevali smo stroške profilakse, v katere smo vključili strošek zdravila in njegove aplikacije. Profilaksa s palivizumabom običajno poteka v petih zaporednih mesecih, v katerih otrok mesečno prejme en odmerek zdravila. Strošek zdravila smo določili glede na odmerek, ki ga je prejel povprečen pacient. Odmerek palivizumaba znaša 15 mg/kg telesne mase. Slednjo smo pridobili iz obstoječih kliničnih študij (17, 18) in jo priredili za vsak odmerek posebej. Izdelali smo enačbo (enačba 2), ki opisuje pridobivanje mase (kg) v odvisnosti od časa (mesece). Podatke za pridobivanje mase glede na starost smo povzeli po WHO standardih, ki jih pri svojem delu uporabljajo tudi slovenski pediatri (29). Izračunali smo povprečne mase dečkov in deklic skupaj, pri čemer smo upoštevali enakomerno porazdelitev obeh spolov.

Enačba 2: Izračun telesne mase dojenčkov.

$$y = -0,000003x^4 + 0,0005x^3 - 0,0242x^2 + 0,7052x + 3,3546$$

Prilagodili smo tudi starost otroka ob prejemu odmerka glede na njegovo gestacijsko starost in upoštevali polno gestacijsko starost štiridesetih tednov. Otrokom, ki niso izpolnili polne gestacijske starosti, smo od dejanske starosti odšteli število tednov, ki je manjkalo do izpolnitve gestacijske starosti štiridesetih tednov. Tako smo določili prilagojeno starost otroka pri prejemu odmerka profilakse.

Strošek zdravila smo osnovali na najvišji dovoljeni ceni zdravila v Sloveniji, ki smo jo pridobili iz centralne baze zdravil 19. 7. 2014 (12). Mesečnemu strošku zdravila smo nato prišteli še strošek dajanja zdravila. Strošek dajanja zdravila smo izračunali na podlagi povprečnih cen zdravstvenih storitev, veljavnih od 1. 7. 2014 dalje. Upoštevali smo storitvi *pregleda pred cepljenjem otroka do 3. leta in cepljenja šolskega ali predšolskega otroka*. Izračunan strošek enega dajanja cepiva je znašal 22,2 EUR. Povprečen strošek profilaktične terapije za nedonošenčke in populacijo otrok s KPB je znašal 4.926,31 EUR, za populacijo otrok s PSN 5.961,93 EUR, minimalni strošek terapije pa 3.875,50 EUR za nedonošenčke in otroke s KPB ter 4.573,32 EUR za populacijo otrok s PSN. Minimalni strošek profilaktične terapije smo določili z upoštevanjem delitve vial. Predpostavili smo uporabo 100 mg vial in delitev po miligramih.

Stroške hospitalizacije smo določili z upoštevanjem skupin medsebojno primerljivih primerov. Baza podatkov je dostopna na straneh Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ). Uporabili smo zadnje dostopne podatke, ki so na voljo za leto 2009 (30). Izračunali smo strošek hospitalizacije za enega bolnika. Upoštevali smo diagnozi pljučnice in bronhiolitisa, ki sta bili navedeni kot glavni diagnozi pacientov. Glede na Mednarodno klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov smo zajeli naslednje diagnoze: J12.1 – pljučnica, povzročena z RSV, J20.5 – akutni bronhitis, ki ga povzroča RSV, J21.0 – akutni bronhiolitis, ki ga povzroča RSV. Za vse tri diagnoze smo določili povprečno SPP utež. Vrednost SPP uteži za posamezno diagnozo smo izračunali na podlagi letnega števila primerov, ki se pojavijo pri posamezni diagnozi, in vrednosti SPP uteži. Število primerov in vrednost SPP uteži za diagnozo J12.1 znašajo 9 in 17,19, za diagnozo J20.5 36 in 20,74, za diagnozo J21.0 pa 514 in 724,81 (30). Izračunana povprečna vrednost SPP uteži za vse tri diagnoze skupaj znaša 1,36. Storitve, ki smo jo upoštevali za izračun stroška hospitalizacije,

je bila *akutna bolnišnična obravnava s terciarno oskrbo*, za katero je bila vrednost 17. 7. 2014 1.358,47 EUR (31).

Za stroške posledic smo podatke pridobili iz anonimizirane zbirke Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije o izdaji ambulantno predpisanih zdravil v letu 2008. Zbrali smo podatke za zdravila, ki se uporabljajo v terapiji astme. Seznam zdravil je v prilogi 2. Podatke smo s pomočjo programa SPSS obdelali tako, da smo pridobili povprečno vrednost terapije za posamezno leto življenja. Cene zdravil smo prilagodili na trenutno veljavne cene, ki smo jih iz centralne baze zdravil povzeli 19. 7. 2014 (12). Povprečna vrednost terapije zajema strošek zdravila in strošek povprečnega števila obiskov v posameznem letu življenja. Strošek obravnav so predstavljali obiski na primarni ravni in tudi obiski pri specialistih. Za določitev povprečnega stroška obravnave smo upoštevali razmerje obiskov na primarni ravni in pri specialistih 70:30. Strošek obravnave na primarni ravni smo izračunali s kombinacijo storitev *prvi kurativni pregled* in *ponovni kurativni pregled*, specialistični obisk pa smo opisali s storitvama *srednje obsežni pregled v specialistični dejavnosti* in *začetna ali celotna specialistična ambulantna oskrba v neoperativnih strokah*. Cene zdravstvenih storitev smo pridobili s strani ZZZS 17. 7. 2014 (31).

Strošek zdravljenja astme in piskanja smo izenačili. Razlog za izenačenje stroškov je predvsem pomanjkanje podatkov o zdravljenju piskanja. Že v anonimizirani zbirki ni mogoče ločiti zdravil glede na indikacijo, zaradi katere so predpisana, poleg tega pa so v študiji *Sigurs in sod.*, iz katere smo pridobili podatke pri obeh posledicah, vrednotili enake težave; težave z dihanjem. Stroški zdravljenja astme oz. piskanja so predstavljeni v preglednici XVIII v prilogi 3.

Vse cene, ki smo jih upoštevali za izračun stroškov, so predstavljene brez vrednosti DDV. Za cene zdravil smo iz centralne baze zdravil pridobili najvišje dovoljene cene, veljavne na izbrani datum.

V občutljivostni analizi smo stroške variirali v območji $\pm 20\%$, pri čemer smo upoštevali logaritemsko normalno porazdelitev.

3.2.10 Diskontna stopnja

Uporabili smo 5 % diskontno stopnjo, tako za stroške kot tudi za ostale izide. V enosmerni občutljivostni analizi smo parameter variirali med vrednostnima 0 in 8 %.

3.2.11 Izidi

Učinkovitost smo predstavili s pridobljenimi leti zdravstveno kakovostnega življenja – QALYG in s pridobljenimi leti življenja – LYG. Stroške smo navedli v evrih. Izračunali smo tudi razmerje prirasta stroškov glede na prirastek učinkovitosti – ICER.

3.2.12 Pregled vhodnih parametrov in ključnih predpostavk raziskave

Preglednica III: Pregled vhodnih parametrov.

<i>Parameter</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vrednost</i>	<i>Razpon</i>	<i>Porazdelitev</i>
Profilaksa				
Strošek terapije, 5 odmerkov [EUR]	nedonošenčki in KPB	4.926,31	4.040,02 – 5.978,93	log normalna
	PSN	5.961,93	4.885,39 – 7.230,02	log normalna
Min. strošek terapije, 5 odmerkov [EUR]	nedonošenčki in KPB	3.875,5		/
	PSN	4.573,32		/
Hospitalizacija				
Strošek na bolnika [EUR]		1.847,52	1.516,26 – 2.243,96	log normalna
Verjetnost - profilaksa	nedonošenčki	1,78 %	0,6 - 2,9 %	beta
	KPB	7,86 %	5,5 - 10,2 %	beta
	PSN	5,32 %	3,6 - 7,1 %	beta
Verjetnost - brez profilakse	nedonošenčki	8,12 %	4,6 - 11,6 %	beta
	KPB	12,78 %	8,8 - 16,8 %	beta
	PSN	9,72 %	7,4 - 12,0 %	beta
Preživetje				
Utež uporabnosti - hospitalizacija, HUI 2 [QALY]		0,88	0,74 - 0,96	beta
Utež uporabnosti - brez hospitalizacije, HUI 2 [QALY]		0,95	0,84 - 0,99	beta
Utež uporabnosti - hospitalizacija, HUI 3 [QALY]		0,93		/
Utež uporabnosti - brez hospitalizacije, HUI 3 [QALY]		0,97		/
Posledice				
Aasma - otroci z okužbo RSV	starost od 0 do 3	8,72 %	6,11 - 11,45 %	beta
	starost od 3 do 18	1,78 %	1,52 - 2,10 %	beta
Aasma - otroci brez okužbe RSV	starost od 0 do 3	0,32 %	0,002- 0,648 %	beta
	starost od 3 do 18	0,38 %	0,27 - 0,49 %	beta
Piskanje - otroci z okužbo RSV	starost od 0 do 3	7,33 %	4,99 - 9,78 %	beta
	starost od 3 do 13	1,21 %	1,02 - 1,44 %	beta
Piskanje - otroci brez okužbe RSV	starost od 0 do 3	4,46 %	3,10 - 5,84 %	beta
	starost od 3 do 13	0,54 %	0,46 - 0,63 %	beta
Diskontna stopnja		5 %	0 - 8 %	/

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

V raziskavi smo naredili predpostavke, ki so predstavljene v nadaljevanju. Analiza bo izvedena za štiri časovna obdobja. Glede na pridobljene vhodne podatke smo izbrali obdobja analize do 5. leta starosti – starost, za katero smo pridobili podatke o kakovosti življenja; do 18. leta starosti – do te starosti smo pridobili podatke o posledicah, ki jih zapusti okužba; do 1. leta starosti – konservativni pristop, v katerem ne bomo upoštevali dolgotrajnih

posledic; ter obdobje celega življenja – predpostavili smo kronične oblike posledic okužbe z RSV.

V primeru, da so bili posamezni vhodni podatki, povzeti po tujih kliničnih študijah, poročani le za eno hospitalizirano populacijo, smo predpostavili, da med hospitaliziranimi populacijami ni razlik in podatke privzeli za vse vrednotene populacije. Tovrstne predpostavke smo naredili pri parametru smrtnosti hospitaliziranih otrok, posledicah, ki jih zapusti hospitalizacija zaradi RSV, in kakovosti življenja.

Pri vrednotenju smrtnosti otrok smo predpostavili vpliv okužbe in hospitalizacije zaradi RSV na vrednost parametra. Vrednosti smo priredili do starosti otrok 3 let, naprej pa smo upoštevali izravnane vrednosti umrljivosti za slovensko populacijo.

Pri kakovosti življenja smo predpostavili veljavnost parametra za celotno obdobje analize, ne glede na poročane starosti otrok v študiji.

Podatki o posledicah so bili poročani za različne starosti. Astmo so v izbrani raziskavi spremljali do 18. leta, podatke o piskanju pa so poročali le do 13. leta. Tako smo za obdobje analize 18 let za piskanje upoštevali projekcijo deleža obolelih, veljavno za obdobje od 3 do 13 let. Za obdobje analize celega življenja smo predpostavili nadaljevanje razlik med hospitalizirano in nehospitalizirano populacijo.

Predpostavka, ki smo jo naredili pri stroških posledic, nam je omogočila vrednotenje stroškov piskanja, saj podatki o zdravljenju piskanja niso dostopni. Predpostavili smo enake stroške zdravljenja astme in piskanja.

4 REZULTATI

4.1 RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI

4.1.1 Pregled posameznih raziskav

Raziskave, ki smo jih vključili v pregled, so obravnavale različne strategije profilakse proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV). Alternativne strategije so primerjale placebo z enim od dveh do sedaj odobrenih zdravil za preventivno zdravljenje pred okužbo RSV, palivizumabom ali RSV-IGIV ali z obema. Palivizumab je s placebom primerjalo 37 raziskav, RSV-IGIV so s placebom primerjali v treh raziskavah, obe zdravili pa v petih raziskavah.

V preglednicah IV, VII in VIII je prikazan pregled posameznih raziskav. Pregled je podan glede na uporabljene alternativne strategije, leto objave in avtorja.

Preglednica IV: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba.

Prvi avtor, leto objave, država	Populacija	Vidik raziskave	Model	Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja	Vrednoten izid	ICER	Ugotovitve avtorja
A. Bentley, 2013, Velika Britanija [32] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti in stari do 6 mesecev ob začetku RSV sezone b. otroci s KP c. otroci s PSN	vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni stroški, 3,5%	QALYG	a. 44.369 EUR/QALYG b. 19.168 EUR/QALYG c. 33.216 EUR/QALYG	Profilaksa s palivizumabom je za ogrožene populacije otrok, upoštevane v tej študiji, stroškovno učinkovita metoda.
B. Resch, 2012, Avstrija [33] *	a. nedonošenčki, rojeni do 36. tedna nosečnosti b. otroci s KP c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	LYG, QALYG	a. 35.081 EUR/LYG, 28.844 EUR/QALYG b. 35.611 EUR/LYG, 24.654 EUR/QALYG c. 8956 EUR/LYG, 8484 EUR/QALYG	Ponovni pregled stroškovne učinkovitosti profilakse s palivizumabom v Avstriji je še enkrat potrdil stroškovno učinkovitost profilakse proti RSV pri ogroženih skupinah otrok.
G. Salinas-Escudero, 2012, Mehika [34] *	a. otroci, rojeni do 29. tedna nosečnosti b. otroci, rojeni med 29. in 32. tednom nosečnosti	vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni stroški, 3%	LYG, QALYG	a. 25.029 USD/LYG, 17.532 USD/QALYG b. 29.637 USD/LYG, 20.760 USD/QALYG	Profilaksa s palivizumabom je za otroke, rojene pred 32. tednom nosečnosti, stroškovno učinkovita alternativa.
L.B. Weiner, 2012, ZDA [35] *	nedonošenčki z različnimi dejavniki tveganja	družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3%	QALYG	16.037 USD/QALYG za otroke, ki glede na zadnje smernice, dosegajo kriterije za profilakso	Profilaksa s palivizumabom je stroškovno učinkovita za otroke, ki dosegajo kriterije za profilakso glede na zadnje smernice.
P. J. Mahadevia, 2012, ZDA [36] *	nedonošenčki z različnimi dejavniki tveganja	vidik plačnika: državni zdravstveni sistem in zasebni plačniki	odločitveno drevo	1 leto, neposredni stroški, 3%	QALYG	44.774 USD/QALYG za otroke, ki glede na zadnje smernice, dosegajo kriterije za profilakso	Profilaksa s palivizumabom je stroškovno učinkovita za otroke, ki dosegajo kriterije za profilakso glede na zadnje veljavne smernice.
C. Hamp, 2011, ZDA, Florida [37]	a. otroci brez dejavnikov tveganja za okužbo b. nedonošenčki, rojeni do 32. tedna nosečnosti c. otroci s KP č. otroci s PSN	vidik plačnika	odločitveno drevo	1 leto, neposredni stroški, brez diskontiranja	HAP, NNT	a. 2.138.870 USD/HAP, NNT= 156 b. 302.103 USD/HAP, NNT= 30 c. 1.322.422 USD/HAP, NNT= 97 č. 823.868 USD/HAP, NNT= 61	Stroški profilakse s palivizumabom presegajo mejo za stroškovno učinkovito terapijo.
D. Wang, 2011, Velika Britanija [38]	a. nedonošenčki, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KP c. otroci s PSN č. otroci z dodatnimi dejavniki tveganja	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni stroški, 3,5%	QALYG	a. 453.194 GBP/QALYG b. 63.750 GBP/QALYG c. 104.360 GBP/QALYG	Profilaksa s palivizumabom ni stroškovno učinkovita strategija preprečevanja okužb z RSV na celotni populaciji otrok. Ob upoštevanju dodatnih dejavnikov tveganja pa se v določenih skupinah izkaže za stroškovno učinkovito.
K. Neovius, 2011, Švedska [39] *	otroci, rojeni do 29. tedna nosečnosti	družbeni vidik	Markovski model	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3%	LYG, QALYG	275.907 SEK/LYG, 195.420 SEK/QALYG	Palivizumab je stroškovno učinkovita alternativa za otroke, rojene pred 29. tednom nosečnosti, ob predpostavki, da okužba z RSV povečuje možnost astmatičnega obolenja in smrtnost.
K.C. Harris, 2011, Kanada [40] *	otroci, rojeni do 29. tedna nosečnosti	družbeni vidik	odločitveno drevo	ni navedeno, neposredni in posredni stroški, ni navedena	HDS	15.514 USD/HDS	Palivizumab se v študiji ne izkaže kot stroškovno učinkovita metoda. Avtorji predlagajo prilagoditev kriterija za predpisovanje in znižanje cene zdravila.
E. Rietveld, 2010, Nizozemska [41]	dečki, rojeni do 28. tedna nosečnosti v času RSV sezone, s težo do 2500 g in KP	družbeni vidik	odločitveno drevo	1 leto, neposredni in posredni stroški, brez diskontiranja	HAP	min: 13.190 EUR/HAP max: 833.695 EUR/HAP	Stroški profilakse so se izkazali za visoke, zato avtorji predlagajo strožje omejitvene kriterije za profilakso.
M. J. Nuijten, 2010, Španija [42] *	otroci, rojeni do 32. tedna nosečnosti z visokim tveganjem za okužbo	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 3%	LYG, QALYG	18.872 EUR/LYG, 12.814 EUR/QALYG	Rezultati raziskave kažejo, da palivizumab predstavlja stroškovno učinkovito alternativo za preprečevanje hudih okužb z RSV.
A. Banerji, 2009, Kanada [43]	otroci etnične manjšine, stari do 6 mesecev ali do 1 leta	vidik plačnika	ni naveden	1 leto, neposredni stroški, ni navedena	HAP, NNT	39.440 AUD/HAP	Raziskava potrdi stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba pri otrocih etnične manjšine starih manj kot 6 mesecev.

Nadaljevanje preglednice IV: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba.

<i>Prvi avtor, leto objave, država</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vidik raziskave</i>	<i>Model</i>	<i>Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja</i>	<i>Vrednoten izid</i>	<i>ICER</i>	<i>Ugotovitve avtorja</i>
D. Y. Tam, 2009, Kanada [44] *	otroci etnične manjšine, stari do 1 leta	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	QALYG	39.435 CAD/QALYG	Profilaksa s palivizumabom se je izkazala kot stroškovno učinkovita za otroke stare do 1 leta, ne pa za celotno populacijo.
G. Chirico, 2009, Italija [45] *	a. nedonošenčki, rojeni do 33. tedna nosečnosti b. nedonošenčki, rojeni med 33. in 35. tednom nosečnosti c. otroci s KPB	vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni stroški, 3%	LYG, QALYG	celotna populacija: 15.568 EUR/LYG, 8676 EUR/QALYG a. 17.885 EUR/LYG, 9380 EUR/QALYG b. 28.417 EUR/LYG, 14.937 EUR/QALYG c. 4332 EUR/LYG, 2731 EUR/QALYG	Študija potrdi stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba pri otrocih z visokim tveganjem za okužbo.
M. Nuijten, 2009, Nizozemska [46] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti s pridruženom KPB b. otroci s PSN	družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 4% za stroške in 1,5% za klimične izide	LYG, QALYG	a. 24.977 EUR/LYG, 20.236 EUR/QALYG b. 7310 EUR/LYG, 7067 EUR/QALYG	Rezultati raziskave potrjuje stroškovno učinkovitost profilakse s palivizumabom za otroke z visokim dejavnikom tveganja za okužbo z RSV na Nizozemskem.
M. Nuijten, 2009, Nemčija [47] *	otroci s PSN, stari do 2 leti	družbeni vidik, vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 5%	LYG, QALYG	19.391 EUR/LYG, 18.266 EUR/QALYG	Študija potrdi stroškovno učinkovitost palivizumaba za profilakso RSV pri otrocih s prirojeno srčno napako v Nemčiji.
B. Resch, 2008, Avstrija [48] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	LYG, QALYG	a. 20.615 EUR/LYG, 14.439 EUR/QALYG b. 30.853 EUR/LYG, 21.672 EUR/QALYG c. 10.355 EUR/LYG, 9754 EUR/QALYG	V Avstriji se je profilaksa s palivizumabom za otroke z visokim tveganjem za okužbo izkazala za stroškovno učinkovito strategijo.
D. Wang, 2008, Velika Britanija [49]	a. nedonošenčki, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3,5%	LYG, QALYG	a. 446.100 GBP/LYG, 454.100 GBP/QALYG b. 62.600 GBP/LYG, 63.800 GBP/QALYG c. 78.400 GBP/LYG, 79.800 GBP/QALYG	Profilaksa s palivizumabom v večini populacij ni stroškovno učinkovita. Uporaba je upravičena ob upoštevanju dodatnih selekcijskih kriterijev za uporabo palivizumaba.
K. L. Lanctôt, 2008, Kanada [50] *	otroci, rojeni med 32. in 35. tednom nosečnosti	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	LYG, QALYG	44.237 CAD/LYG, 30.618 CAD/QALYG	Za otroke, rojene med 32. in 35. tednom nosečnosti, z vsaj zmernim tveganjem za okužbo ali dvema dejavnikoma tveganja je palivizumab stroškovno učinkovita profilaksa proti RSV okužbam.
S. P. Rodriguez, 2008, Argentina [51]	a. otroci brez KPB in brez sorojencev b. otroci s KPB in brez sorojencev c. otroci brez KPB in s sorojenci, mlajšimi od 10 let č. otroci s KPB in s sorojenci, mlajšimi od 10 let	vidik plačnika	odločitveno drevo	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP, NNT	a. 89.902 USD/HAP b. 43.027 USD/HAP c. 13.198 USD/HAP č. 21.152 USD/HAP	Avtorji se ne opredelijo.
M. J. C. Nuijten, 2007, Velika Britanija [52] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 3,5%	LYG, QALYG	a. 20.344 GBP/LYG, 14.883 GBP/QALYG b. 28.569 GBP/LYG, 20.953 GBP/QALYG c. 7002 GBP/LYG, 6664 GBP/QALYG	Ob upoštevanju kriterijev za stroškovno učinkovitost strategij v Veliki Britaniji avtorji zaključijo, da je uporaba palivizumaba za preprečevanje okužb z RSV stroškovno učinkovita strategija.

Nadaljevanje preglednice IV: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba.

<i>Prvi avtor, leto objave, država</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vidik raziskave</i>	<i>Model</i>	<i>Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja</i>	<i>Vrednoten izid</i>	<i>ICER</i>	<i>Ugotovitve avtorja</i>
C. A. Reeve, 2006, Avstralija [53] *	a. otroci, s porodno težo <2500g b. otroci etničnih manjšin, s porodno težo <2500g c. otroci, s porodno težo <2500g, s sorojenci	vidik plačnika	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP	a. 88.547 AUD/HAP b. 73.294 AUD/HAP c. 69.861 AUD/HAP	Študija zavrne stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba za preprečevanje okužb z RSV.
N. O. ElHassan, 2006, ZDA [54]	hipotetična populacija otrok, rojenih med 26. in 32. tednom nosečnosti, brez KPB	družbeni vidik	odločitveno drevo, Markovski model	1 leto (BC), 8 let za model, ki vključuje astmo, neposredni in posredni stroški, 3%	QALYG	višji kot 200 000 USD/QALYG	Raziskava zavrne stroškovno učinkovitost palivizumaba. Avtorji predlagajo uvedbo strožjih kriterijev za dodeljevanje pravice do brezplačne profilakse s palivizumabom.
O. L. Raya, 2006, Španija [55]	otroci, rojeni od 32. do 35. tedna gestacijske starosti s pridruženimi dejavniki tveganja	vidik plačnika	odločitveno drevo	1 leto, neposredni stroški, ni navedena	HAP	od 42.761 EUR/HAP do 68.104 EUR/HAP	Palivizumab ni stroškovno učinkovit za izbrano populacijo.
P. Lazaro y de Mercado, 2006, Španija [56] *	otroci, rojeni med 32. in 35. tednom nosečnosti, z dvema ali več dejavniki tveganja	vidik plačnika, družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 3%	LYG, QALYG	16.609 EUR/LYG, 13.849 EUR/QALYG	Avtor potrdi stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba kot preventivne za preprečevanje okužb z RSV pri otrocih rojenih med 32. in 35. tednom nosečnosti, z dvema ali več dejavniki tveganja.
O. J. Rackham, 2005, Velika Britanija [57]	otroci, stari do 1 leta s PSN	vidik plačnika	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP	25.000 EUR/HAP	Avtorji se ne opredelijo.
S. Chiroti, 2005, Italija [58]	otroci s PSN	vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni stroški, 5%	LYG	22.562 EUR/LYG	Raziskava potrdi stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba pri izbrani populaciji v Italiji.
L. E. Yount, 2004, ZDA [59]	hipotetična populacija otrok s PSN	družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3%	LYG, QALYG	114.337 USD/QALYG, 100.338 USD/LYG	Rutinska uporaba profilakse s palivizumabom pri otrocih s PSN ni stroškovno učinkovita.
D. R. Strutton, 2003, ZDA [60] *	otroci, rojeni do 35. tedna gestacijske starosti	vidik plačnika, družbeni vidik	ni naveden	ni navedeno, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	LYG	66.400 USD/LYG (BC) 66.200 USD/LYG	Palivizumab je stroškovno učinkovita strategija za določene skupine ogroženih otrok.
I. Roeckl-Wiedemann, 2003, Nemčija [61] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti, KPB sorojenec v vrtcu, odpust iz bolnišnice med oktobrom in decembrom b. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti, sorojenec v vrtcu, odpust iz bolnišnice med oktobrom in decembrom c. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti, sorojenec v vrtcu č. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti	družbeni vidik	odločitveno drevo	1 leto, neposredni stroški, brez diskontiranja	HAP	a. 6639 EUR/HAP b. 25.288 EUR/HAP c. 52.838 EUR/HAP č. 204.684 EUR/HAP	Avtor zavrne razširjeno uporabo palivizumaba za preprečevanje okužb z RSV pri prežgodaj rojenih otrocih.
P.W. Chan, 2003, Malezija [62]	otroci, stari do 24 mesecev, sprejeti zaradi okužbe z RSV	vidik plačnika	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP	2921,13 USD/HAP	Profilaksa s palivizumabom ni stroškovno učinkovita.

Nadaljevanje preglednice IV: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba.

<i>Prvi avtor, leto objave, država</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vidik raziskave</i>	<i>Model</i>	<i>Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja</i>	<i>Vrednoten izid</i>	<i>ICER</i>	<i>Ugotovitve avtorja</i>
S. L. Lopez de Armentia, 2003, Španija [63]	otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti	vidik plačnika	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	NNT, HAP	<32. tedna: 20.090 EUR/HAP <30. tedna: 12.915 EUR/HAP	Avtorji se ne opredelijo.
A. M. Vogel, 2002, Nova Zelandija [64] *	otroci, rojeni do 32. tedna nosečnosti, s KPБ ali brez	družbeni vidik	ni naveden	1 leto, neposredni in posredni stroški, ni navedena	HAP	60.000 NZD/HAP	Profilaksa s palivizumabom v nobeni od populacij vključenih v raziskavo ne izkaže stroškovne učinkovitosti.
D. Fariña, 2002, Argentina [65]	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti in stari do 6 mesecev, otroci, rojeni do 28. tedna nosečnosti in stari do 1 leta ter otroci, stari do 2 leti s KPБ	družbeni vidik	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP	15.358 USD/HAP	Avtorji se ne opredelijo.
S. Simpson, 2001, Velika Britanija [66]	otroci stari do 6 mesecev, rojeni do 35. tedna gestacijske starosti in otroci s pridruženim KPБ stari do 24 mesecev	vidik plačnika	odločitveno drevo	ni navedeno, neposredni stroški, 1,5% za izide	HAP, LYG	43.000 GBP/HAP, 96.000 GBP/LYG	Profilaksa s palivizumabom ni stroškovno upravičena.
J. H. Lofland, 2000, ZDA [67]	populacije otrok z visokim tveganjem za okužbo	vidik plačnika	odločitveno drevo	1 leto, neposredni stroški, ni navedena	HAP	min: 2702 USD/HAP max: 79.706 USD/HAP	Avtorji se ne opredelijo.
M. Thomas, 2000, Velika Britanija [68]	nedonošenčki, rojeni do 32. tedna nosečnosti s KPБ	vidik plačnika	ni naveden	1 leto, neposredni stroški, ni navedena	HAP	celotna populacija: 324.344 GBP/HAP nedonošenčki, rojeni med 29. in 32. tednom nosečnosti: 173.204 GBP/HAP	Za večino obravnavanih populacij se palivizumab ne izkaže kot stroškovno učinkovita strategija.

Legenda: KPБ – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake; BC – osnovna analiza, ang. *base case*; HAP – preprečena hospitalizacija, ang. *hospitalisation averted*; NNT – število pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo en neželeni izid, ang. *number needed to treat*; HDS – preprečen dan hospitalizacije, ang. *hospital day saved*; * – raziskave sponzorirane s strani industrije.

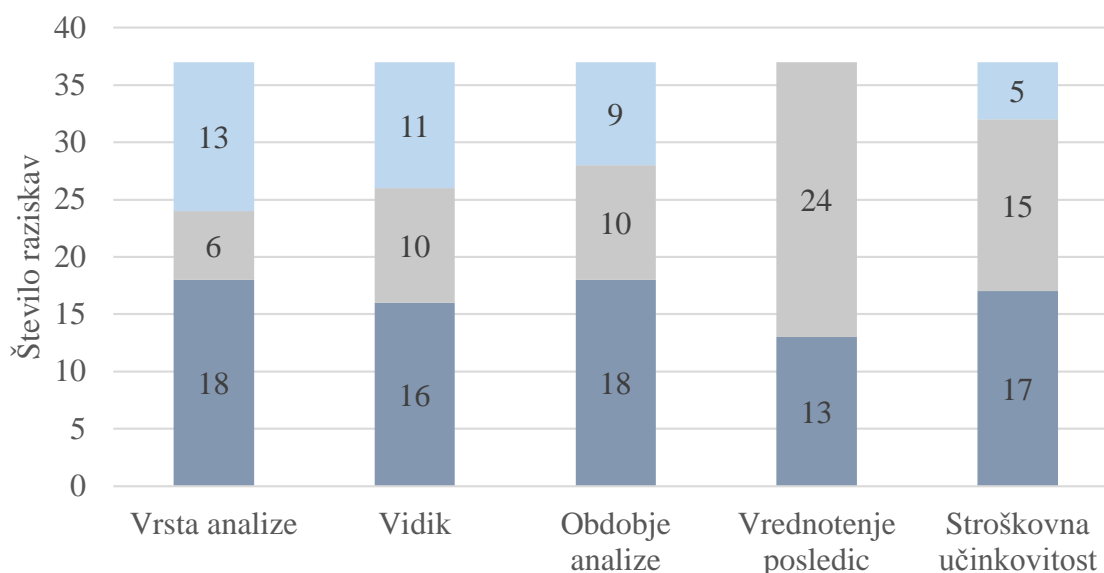
Največje število raziskav, ki smo jih zaznali med pregledom literature, je obravnavalo farmakoekonomske upravičenosti uporabe palivizumaba kot zdravila za preprečevanje okužb z RSV. Pregledali smo 37 raziskav, ki so primerjale palivizumab s placebom. V 18 vključenih raziskavah so avtorji poročali izide analiz stroškovne učinkovitosti, 6 člankov je poročalo izide analiz stroškovne uporabnosti, v 13 raziskavah pa so raziskovalci podali tako rezultate analiz stroškovne učinkovitosti kot tudi stroškovne uporabnosti. V raziskavah so večinoma obravnavane populacije, za katere je indicirana uporaba profilaktičnega sredstva. V eni izmed raziskav so se raziskovalci osredotočili samo na prezgodaj rojene dečke, dve raziskavi sta bili izvedeni na populaciji otrok etničnih manjšin, dve raziskavi pa na hipotetičnih populacijah otrok. Največ vključenih raziskav je bilo izvedenih na evropskih populacijah, in sicer dvajset, med temi prevladuje Velika Britanija, enajst vključenih raziskav pa prihaja iz ZDA in Kanade. Najpogosteje so raziskovalci uporabili vidik plačnika, v 16 raziskavah od 37, v 10 raziskavah so uporabili družbeni vidik, 11 raziskav je bilo izvedenih z obeh vidikov. Raziskovalci so za analizo uporabili odločitveno drevo, v dveh raziskavah so posledice modelirali z Markovskim modelom, 9 raziskovalcev pa modela ni navedlo. Raziskavo so za obdobje celega življenja izvedli v 18 primerih, za obdobje enega leta v 10 primerih, 9 raziskovalcev ni navedlo obdobja analize. V eni izmed raziskav, ki je bila izvedena za obdobje enega leta, so dodatno poročali tudi izide, vezane na posledico, ki so jo upoštevali 8 let. Raziskovalci so večinoma upoštevali neposredne stroške, mnogi so dodatno vključili tudi posredne stroške. Posredne stroške so nekateri upoštevali že v osnovni analizi, drugi pa so za upoštevanje teh stroškov izvedli še dodatno analizo. Stroške in izide so raziskovalci diskontirali v večini analiz. Vrednosti navedenih diskontnih stopenj se gibljejo med 3 % in 5 %. Vpliv posledic na stroškovno učinkovitost profilakse so upoštevali v 13 raziskavah (32, 33, 34, 39, 42, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 54, 56). Stroškovno učinkovitost palivizumaba je potrdilo 17 od 37 avtorjev, 5 avtorjev ni podalo enoznačnega mnenja o stroškovni učinkovitosti profilakse, 15 avtorjev pa je podalo negativno mnenje.

V preglednici V in na sliki 7 so predstavljeni ključni rezultati pregleda literature. Preglednica VI prikazuje pregled sedmih raziskav, ki so med seboj primerjale vse populacije, za katere je indicirana uporaba palivizumaba.

Preglednica V: Pregled ključnih rezultatov pregleda raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba.

<i>Parameter raziskave</i>	<i>Število raziskav</i>
Vrsta analize	
CEA	18
CUA	6
CEA in CUA	13
Vidik	
Vidik plačnika	16
Družbeni vidik	10
Vidik plačnika in družbeni vidik	11
Obdobje analize	
Celo življenje	18
Eno leto	10
Ni navedeno	9
Vrednotenje posledic	
Posledice so vključene	13
Posledice niso vključene	24
Stroškovna učinkovitost	
Potrjena	17
Zavrnjena	15
Ni zaključka	5

Legenda: CEA – analiza stroškovne učinkovitosti; CUA – analiza stroškovne uporabnosti.



Slika 7: Grafični pregled ključnih rezultatov pregleda raziskav stroškovne učinkovitosti palivizumaba. Prikaz razlaga preglednica V.

Preglednica VI: Pregled raziskav, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost palivizumaba pri vseh populacijah, za katere je indicirana uporaba. Z rdečo barvo smo označili najmanj stroškovno učinkovit izid, z zeleno pa najbolj stroškovno učinkovit izid med izbranimi populacijami.

Prvi avtor, leto objave, država	Populacija	Vidik raziskave	Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja	ICER	Stroškovna učinkovitost
A. Bentley, 2013, Velika Britanija [32] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti in stari do 6 mesecev ob začetku RSV sezone b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika	celo življenje, neposredni stroški, 3,5%	a. 44.369 EUR/QALYG b. 19.168 EUR/QALYG c. 33.216 EUR/QALYG	DA
B. Resch, 2012, Avstrija [33] *	a. nedonošenčki, rojeni do 36. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	a. 35.081 EUR/LYG, 28.844 EUR/QALYG b. 35.611 EUR/LYG, 24.654 EUR/QALYG c. 8956 EUR/LYG, 8484 EUR/QALYG	DA
C. Hampp, 2011, ZDA, Florida [37]	a. otroci brez dejavnikov tveganja za okužbo b. nedonošenčki, rojeni do 32. tedna nosečnosti c. otroci s KPB č. otroci s PSN	vidik plačnika	1 leto, neposredni stroški, brez diskontiranja	a. 2.138.870 USD/HAP, NNT= 156 b. 302.103 USD/HAP, NNT= 30 c. 1.322.422 USD/HAP, NNT= 97 č. 823.868 USD/HAP, NNT= 61	NE
D. Wang, 2011, Velika Britanija [38]	a. nedonošenčki, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN č. otroci z dodatnimi dejavniki tveganja	vidik plačnika, družbeni vidik	celo življenje, neposredni stroški, 3,5%	a. 453.194 GBP/QALYG b. 63.750 GBP/QALYG c. 104.360 GBP/QALYG	NE
B. Resch, 2008, Avstrija [48] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 5%	a. 20.615 EUR/LYG, 14.439 EUR/QALYG b. 30.853 EUR/LYG, 21.672 EUR/QALYG c. 10.355 EUR/LYG, 9754 EUR/QALYG	DA
D. Wang, 2008, Velika Britanija [49]	a. nedonošenčki, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3,5%	a. 446.100 GBP/LYG, 454.100 GBP/QALYG b. 62.600 GBP/LYG, 63.800 GBP/QALYG c. 78.400 GBP/LYG, 79.800 GBP/QALYG	NE
M. J. C. Nuijten, 2007, Velika Britanija [52] *	a. otroci, rojeni do 35. tedna nosečnosti b. otroci s KPB c. otroci s PSN	vidik plačnika, družbeni vidik	celo življenje, neposredni (BC) in posredni stroški, 3,5%	a. 20.344 GBP/LYG, 14.883 GBP/QALYG b. 28.569 GBP/LYG, 20.953 GBP/QALYG c. 7002 GBP/LYG, 6664 GBP/QALYG	DA

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – priložne srčne napake; BC – osnovna analiza; HAP – preprečena hospitalizacija, ang. *hospitalisation averted*; NNT – število pacientov, ki jih je potrebno zdraviti, da preprečimo en neželeni izid, ang. *number needed to treat*; * – raziskave sponzorirane s strani industrije.

Preglednica VII: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti RSV-IGIV.

<i>Prvi avtor, leto objave, država</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vidik raziskave</i>	<i>Model</i>	<i>Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja</i>	<i>Vrednoten izid</i>	<i>ICER</i>	<i>Ugotovitve avtorja</i>
L. L. Barton, 2001, ZDA [69]	populacija ogroženih otrok: nedonošenčki in otroci s KPБ	vidik plačnika	odločitveno drevo	ni navedeno, neposredni stroški, ni navedena	HAP	53.945 USD/HAP	Uporaba profilakse pri ogroženih populacijah je stroškovno učinkovita.
D. Oelberg, 1998, ZDA [70] *	a. otroci s KPБ b. prezgodaj rojeni otroci, do 32. tedna gestacijske starosti, s KPБ	vidik plačnika	odločitveno drevo	dve leti, neposredni stroški, brez diskontiranja	LYS	a. 7764 USD/LYS	Avtorji potrjuje stroškovno učinkovitost profilakse le za otroke z KPБ, ne pa tudi za celotno populacijo ogroženih otrok.
J. W. Hay, 1996, ZDA [71] *	populacija ogroženih otrok: nedonošenčki in otroci s KPБ, otroci s PSN	družbeni vidik	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3%	LYS	24.305 USD/LYS	Kljub visokim storškom profilakse avtorji potrjuje stroškovno učinkovitost le te.

Legenda: KPБ – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake; LYS – pridobljeno leto življenja, ang. life year saved; HAP – preprečena hospitalizacija, ang. hospitalisation averted; * – raziskave sponzorirane s strani industrije.

V pregled literature smo uvrstili tri članke, ki so vrednotili farmakoeconomsko učinkovitost prvega profilaktičnega sredstva proti RSV: RSV-IGIV. Vse raziskave so poročale rezultate analize stroškovne učinkovitosti (izida LYS, HAP). Raziskovalci so se večinoma osredotočili na populacije, za katere je bila indicirana uporaba tega zdravila: nedonošenčki, otroci s kronično pljučno boleznijo (KPB) in otroci s prirojenimi srčnimi napakami (PSN). Vse vključene raziskave so analizo opravile na populaciji otrok v ZDA. V dveh primerih so raziskavo izvedli z vidika plačnika, v enem pa z vidika družbe. Vsi raziskovalci so analize izvedli ob uporabi odločitvenega drevesa. Obdobja analize niso podali v eni izmed raziskav, v enem primeru je bilo obdobje analize omejeno na eno leto, v drugem pa na celo življenje. Vključili so neposredne medicinske stroške, v raziskavi, izvedeni z družbenega vidika, pa tudi posredne medicinske stroške. Diskontno stopnjo so navedli le v eni raziskavi, kjer so uporabili 3 % diskontno stopnjo. Raziskave niso upoštevale dolgoročnih posledic, ki jih lahko zapusti okužba z RSV. V vseh primerih so avtorji potrdili stroškovno upravičenost uporabe profilakse z RSV-IGIV.

Preglednica VIII: Pregled raziskav stroškovne učinkovitosti RSV-IGIV in palivizumaba.

<i>Prvi avtor, leto objave, država</i>	<i>Populacija</i>	<i>Vidik raziskave</i>	<i>Model</i>	<i>Obdobje raziskave, upoštevani stroški, diskontna stopnja</i>	<i>Vrednoten izid</i>	<i>ICER</i>	<i>Ugotovitve avtorja</i>
T. I. Shireman, 2002, ZDA, Kansas [72]	a. prezgodaj rojeni otroci b. otroci s KPБ	vidik plačnika	ni naveden	1 leto, ni navedeno, ni navedena	CBR	CBR = 6,67:1	Profilaksa se ni izkazala kot stroškovno učinkovita metoda.
L. M. Schrand, 2001, ZDA [73]	otroci z visokim tveganjem za okužbo	vidik plačnika	odločitveno drevo	1 sezona, neposredni stroški, ni navedena	BCR	BCR = 1,15:1	Profilaksa s palivizumabom je stroškovno učinkovita
A. Numa, 2000, Avstralija [74]	otroci, hospitalizirani zaradi okužbe z RSV, stari do 2 leti	vidik plačnika	ni naveden	ni navedeno, neposredni stroški, brez diskontiranja	HDS	RSV-IGIV: 12.318 AUD/HDS palivizumab: 27.786 AUD/HDS	Avtorji zavrnejo stroškovno učinkovitost profilakse s palivizumabom ali RSV γ -globulinom.
T. P. Stevens, 2000, ZDA [75]	otroci, rojeni do 32. tedna nosečnosti	vidik plačnika	ni naveden	1 leto, neposredni stroški, ni navedena	HAP	RSV-IGIV: 54.485 USD/HDP palivizumab: 37.612 USD/HDP	Preprečevanje okužb RSV s palivizumabom bi povečalo stroške obravnave. Avtorji zavrnejo stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba.
S. Joffe, 1999, ZDA [76]	a. otroci, rojeni med 33. in 36. tednom nosečnosti b. otroci, rojeni med 23. in 32. tednom nosečnosti	družbeni vidik, vidik zdravstvenih delavcev, vidik plačnika	odločitveno drevo	celo življenje, neposredni in posredni stroški, 3%	LYG, QALYG	a. RSV-IGIV: 190.00 USD/LYG, palivizumab 110.00 USD/LYG b. RSV-IGIV: 70.000 USD/LYG, palivizumab: 33.000 USD/LYG	Profilaksa s palivizumabom ali RSV-IGIV se ni izkazala za stroškovno učinkovito. Profilaktično terapijo s palivizumabom bi priporočili le za otroke s kroničnim pljučnim obolenjem in za prezgodaj rojene otroke s pridruženimi dejavniki tveganja za okužbo z RSV.

Legenda: KPБ – kronična pljučna bolezen; CBR – indeks stroškovne učinkovitosti, primerja stroške profilakse z njenimi učinki, ang. *cost-benefit ratio*; BCR – indeks stroškovne učinkovitosti, ki primerja učinke profilakse s stroški, ang. *benefit-cost ratio*; HDS – preprečen dan hospitalizacije, ang. *hospital day saved.*; HAP – preprečena hospitalizacija, ang. *hospitalisation averted.*

Obe zdravili hkrati so s placebom primerjali v petih raziskavah. V dveh primerih so izvedli analizo stroškovne učinkovitosti, v enem pa analizo stroškovne koristnosti in v dveh obe omenjeni analizi hkrati. V eni izmed raziskav, ki sta poročali rezultate analiz stroškovne učinkovitosti, so dodatno poročali tudi rezultat analize stroškovne uporabnosti. Raziskovalci so v svoje analize vključili različne populacije otrok. Največkrat so obravnavali populaciji nedonošenčkov in otrok z visokim tveganjem za okužbo, kamor štejemo tudi otroke s KPБ. Vključene raziskave so bile v večini izvedene v ZDA, le ena v Avstraliji. Večina raziskovalcev je raziskavo izvedla z vidika plačnika, le pri eni raziskavi so dodatno vključili tudi vidik zdravstvenih delavcev in družbe. Model, s katerim so izvedli vrednotenje izidov, so navedli le v dveh primerih, kjer so uporabili odločitveno drevo. Analize so v večini trajale za obdobje enega leta oziroma ene sezone okužb, analizo za obdobje celega življenja so izvedli le v enem primeru. Večina raziskovalcev je upoštevala neposredne medicinske stroške; pri raziskavi, ki je vrednotila tudi družbeni vidik profilakse, pa so upoštevali tudi posredne medicinske stroške. Diskontno stopnjo so navedli le v enem primeru, kjer so uporabili 3 % diskontiranje. Nobena izmed raziskav ni predvidela dolgoročnih posledic, ki jih lahko zapusti okužba z RSV. Stroškovno učinkovitost profilakse so potrdili le v eni od raziskav, ki je primerjala profilaktično zdravljenje s palivizumabom ali RSV-IGIV v primerjavi s placebom. V večini raziskav so potrdili večjo stroškovno učinkovitost palivizumaba kot RSV-IGIV.

4.1.2 Pregled preglednih člankov

Poleg posameznih raziskav smo pregledali tudi članke s pregledom literature na temo stroškovne učinkovitosti profilakse proti RSV. Pregledali smo sedem takih člankov. Pet preglednih člankov je v svoj pregled vključilo le raziskave, ki so vrednotile palivizumab, starejša članka pa sta navedla tudi raziskave, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost RSV-IGIV. Preglednica IX prikazuje pregled preglednih člankov. Največ člankov so pregledali v preglednem članku *Hussman, 2012 (78)*, kjer so v pregled vključili 28 člankov.

Preglednica IX: Pregled preglednih člankov.

<i>Prvi avtor, leto objave</i>	<i>Populacija</i>	<i>Alternativne strategije zajete v pregled</i>	<i>Število zajetih raziskav</i>	<i>Ugotovitve</i>
J. M. Hussman, 2013 [77]	otroci s PSN	palivizumab, brez profilakse	10 od tega 7 CUA in 3 CEA	Avtorji ne podajo enoznačnega zaključka. Trendi sicer kažejo večjo naklonjenost stroškovni učinkovitosti palivizumaba v profilaksi otrok s prirojeno srčno napako, vendar bi bile na tem področju potrebne dodatne študije. Stroškovno učinkovitost palivizumaba so potrdili v polovici raziskav zajetih v preglednem članku.
J. M. Hussman, 2012 [78]	populacije otrok z visokim tveganjem za okužbo z RSV	palivizumab, brez profilakse	28 od tega 13 CUA in 15 CEA	Pregled literature pokaže nekonsistentnost rezultatov študij stroškovne učinkovitosti palivizumaba. Študije stroškovne uporabosti običajno upravičujejo uporabo palivizumaba, med tem ko rezultati raziskav stroškovne učinkovitosti niso enotni. Profilaksa s palivizumabom je lahko stroškovno učinkovita, če omejimo njeno uporabo na populacije z visokimi dejavniki tveganja.
K. A. Smart, 2010 [79]	populacija otrok	palivizumab, brez profilakse	23 od tega 11 CUA in 12 CEA	Profilaksa s palivizumabom je učinkovita v točno določenih skupinah otrok, posebno pri tistih z več dejavnik tveganja za okužbo. Uporaba palivizumaba je najbolj upravičena pri populaciji otrok s PSN.
W. A. Prescott, 2010 [80]	populacija otrok	RSV-IGIV, palivizumab, brez profilakse	25 6 raziskav je obravnavalo RSV-IGIV, 14 palivizumab ter 5 obe zdravili	Uporaba profilakse je v večini primerov stroškovno učinkovita pri populacijah z visokim tveganjem za okužbo. Te populacije so: nedonošenčki (otroci, rojeni do 32. tedna nosečnosti), otroci do 2. leta starosti s pridruženim dejavnikom tveganja (KPB ali PSN). V članku navajajo večjo stroškovno učinkovitost palivizumaba v primerjavi z RSV-IGIV, vendar izpostavijo ugotovitev, da nobeno od zdravil v večini ni stroškovno učinkovito za merila zdravstvenega sistema.
D. Wang, 2008 [49]	populacije otrok z visokim tveganjem za okužbo z RSV	palivizumab, brez profilakse	21 3 pregledni članki, 18 samostojnih raziskav	Pregledni članek zavzema tako klinično učinkovitost kot tudi stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba. Po pregledu študij stroškovne učinkovitosti avtorji navajajo, da palivizumab ni stroškovno učinkovit za vse otroke. Uporaba palivizumaba je stroškovno upravičena le pri določenih visoko ogroženih populacijah.
L. Dunfield, 2007 [81]	populacije otrok z visokim tveganjem za okužbo z RSV	palivizumab, brez profilakse	11	Uporaba palivizumaba ni stroškovno upravičena za vse populacije, za katere se zdravilo priporoča. Profilaksa je stroškovno učinkovita le za določene populacije z visokim tveganjem za okužbo.
S. Kamal-Bahl, 2002 [82]	populacije otrok z visokim tveganjem za okužbo z RSV	RSV-IGIV, palivizumab, brez profilakse	12	Raziskave si v rezultatih niso bile enotne, kar so avtorji pripisali različnim metodam analize, različnim predpostavljenim podatkom ter slabi kvaliteti nekaterih raziskav. Ob uporabi profilakse za vse populacije ogroženih otrok se nobeno zdravilo ni izkazalo kot stroškovno učinkovito.

Legenda: PSN – prirojene srčne napake; CEA – analiza stroškovne učinkovitosti; CUA – analiza stroškovne uporabnosti .

4.2 RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI

4.2.1 Rezultati analize stroškovne učinkovitosti in stroškovne uporabnosti

V osnovni raziskavi, kjer je bilo obdobje analize do 18. leta starosti z upoštevanjem 5-odstotne diskontne stopnje, znašajo stroški programa za nedonošenčke 5.104,93 EUR, v primeru, da ne izvajamo profilakse pa je povprečen strošek na pacienta 295,42 EUR. Učinkovitost, ki je podana kot diskontirana leta življenja, s preventivnim programom znaša 12,12 let, brez preventivnega programa pa 12,06 let. Prirastek stroškov je ob uporabi profilakse 4.809,51 EUR, prirastek učinkovitosti pa 0,06 let. Tako lahko izračunamo razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER), ki v tem primeru doseže vrednost 73.980 EUR/LYG. Ob upoštevanju kakovosti življenja, ki je izražena v diskontiranih letih zdravstveno kakovostnega življenja (QALY), je izid profilakse 11,48, brez profilakse pa 11,36. Prirastek učinkovitosti je tako 0,12 QALY. V tem primeru ICER, znaša 41.839 EUR/QALYG.

Za populacijo otrok s kronično pljučno boleznijo (KPB) je prirastek stroškov v analizi do 18. leta 4.838,64 EUR, prirastek učinkovitosti v LYG 0,05, v QALYG pa 0,9. Izračunane ICER vrednosti so 95.943 EUR/LYG in 54.260 EUR/QALYG.

V primeru zdravljenja otrok s prirojenimi srčnimi napakami (PSN) prirastek stroškov v 18. letni analizi doseže vrednost 5.882,81 EUR, prirastek učinkovitosti 0,05 LYG in 0,08 QALYG. ICER tako znaša 130.366 EUR/LYG in 73.728 EUR/QALYG.

Rezultati osnovnih analiz glede na populacijo ogroženih otrok so predstavljeni v preglednici X.

Preglednica X: Pregled rezultatov osnovnih analiz.

18 let	<i>Strošek</i> [EUR]	<i>Učinkovitost</i> [LY]	<i>Učinkovitost</i> [QALY]
Nedonošenčki			
Brez profilakse	295,42	12,06	11,36
Profilaksa	5.104,93	12,12	11,48
ICER		73.980 EUR/LYG	41.839 EUR/QALYG
KPB			
Brez profilakse	390,92	12,01	11,28
Profilaksa	5.229,56	12,06	11,37
ICER		95.943 EUR/LYG	54.260 EUR/QALYG
PSN			
Brez profilakse	328,25	12,04	11,33
Profilaksa	6.211,06	12,09	11,41
ICER		130.366 EUR/LYG	73.728 EUR/QALYG

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

Preglednica XI prikazuje primerjavo dolžine obdobja analize in primerjavo ICER vrednosti glede na uporabljeno enoto učinkovitosti.

Preglednica XI: Pregled rezultatov stroškovne učinkovitosti glede na izbrano obdobje analize.

<i>Obdobje analize</i>	<i>18 let</i>	<i>5 let</i>	<i>celo življenje</i>
Nedonošenčki			
EUR/LYG	73.980	192.045	44.977
EUR/QALYG	41.839	103.678	25.737
KPB			
EUR/LYG	95.943	248.949	58.361
EUR/QALYG	54.260	134.398	33.396
PSN			
EUR/LYG	130.366	338.137	79.338
EUR/QALYG	73.728	182.547	45.400

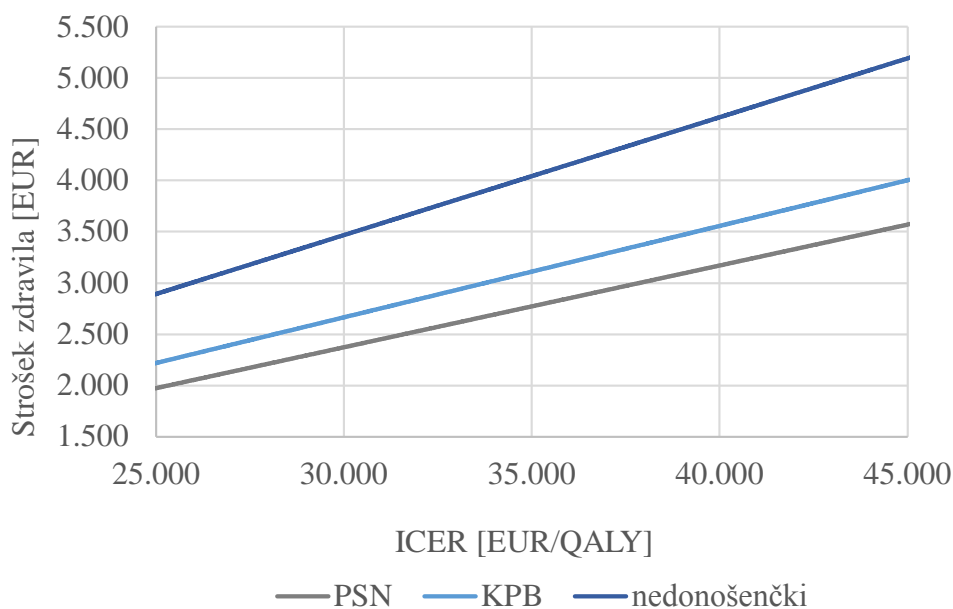
Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

Da bi pridobili ceno zdravila, ki je glede na postavljen mejni prirastek stroškov in učinkovitosti v Sloveniji še sprejemljiva, smo izvedli dodatno analizo, ki temelji na osnovni analizi z obdobjem analize do 18. leta. V preglednici XII so predstavljeni še dopustni stroški zdravila, ki nastanejo v obdobju petmesečne terapije s palivizumabom. Stroški zdravila vključujejo le stroške petih odmerkov, brez dodatnega stroška za aplikacijo zdravila. Rezultati so predstavljeni tudi grafično na sliki 8.

Preglednica XII: Stroški zdravila v obdobju terapije glede na ICER vrednost.

<i>ICER</i> [EUR/QALY]	<i>strošek zdravila/terapijo</i> [EUR]		
	Nedonošenčki	KPB	PSN
do 25.000	2892	2219	1973
do 30.000	3467	2665	2372
do 45.000	5191	4002	3569
strošek zdravila v analizi	4815	4815	5851

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.



Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

Slika 8: Stroški zdravila v obdobju terapije v odvisnosti od vrednosti ICER.

4.2.2 Rezultati scenarijskih analiz

V analizo stroškovne učinkovitosti uporabe profilakse proti RSV v Sloveniji smo vključili tudi dodatna scenarija. Scenarij 1 je upošteval uporabo vrednosti kakovosti življenja pridobljenih na podlagi vprašalnika HUI 3 in ne HUI 2, kot v osnovni analizi. V scenariju 2 pa smo predvideli delitev vial v profilaksi otrok s palivizumabom in tako namesto povprečnega stroška upoštevali najmanjši možen strošek profilakse. Rezultati analiz so predstavljeni v preglednici spodaj.

Preglednica XIII: Pregled rezultatov osnovne analize ter prve in druge scenarijske analize.

<i>Obdobje analize</i> [EUR/QALYG]	<i>18 let</i> ICER	<i>5 let</i> ICER	<i>celo življenje</i> ICER
Nedonošenčki			
BC	41.839	103.678	25.737
Sc 1	50.265	126.058	30.825
Sc 2	32.584	80.787	20.030
KPB			
BC	54.260	134.398	33.396
Sc 1	65.188	163.410	39.998
Sc 2	42.330	104.891	26.040
PSN			
BC	73.728	182.547	45.400
Sc 1	88.577	221.952	54.375
Sc 2	56.186	139.162	34.584

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake; BC – osnovna analiza; Sc 1 – upošteva kakovost življenja po HUI 3; Sc 2 – upošteva minimalne stroške profilakse.

Da bi ugotovili vpliv upoštevanja dolgotrajnih posledic na rezultat analize, smo obdobje analize skrajšali na eno leto. Vrednosti ICER tako močno narastejo. Rezultati so predstavljeni v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Primerjava rezultatov med osnovno analizo in analizo, izvedeno za obdobje enega leta.

<i>Obdobje analize</i>	<i>ICER [EUR/QALYG]</i>		
	Nedonošenčki	KPB	PSN
1 leto	639.366	828.693	1.125.430
18 let	41.839	54.260	73.728

Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

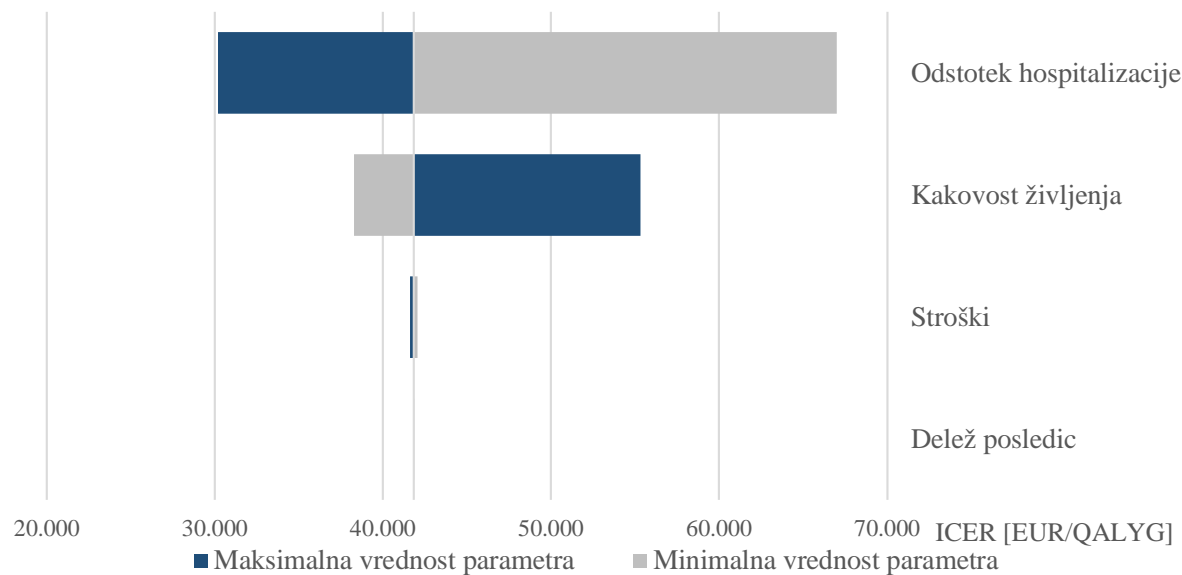
4.2.3 Rezultati občutljivostnih analiz

V občutljivostnih analizah smo spremljali vpliv petih parametrov: odstotka hospitalizacije, uteži uporabnosti, stroškov, deleža posledic in diskontne stopnje. Vpliv smo spremljali pri vseh treh izbranih populacijah v treh obdobjih analize: 18 let, 5 let in celo življenje. Ker je vpliv izbranih parametrov v vseh populacijah zelo podoben, predstavljamo le rezultate za populacijo nedonošenčkov. Rezultati analiz so predstavljeni s tornado diagrami na slikah od 9 do 11. V preglednici XV smo predstavili vse rezultate občutljivostnih analiz.

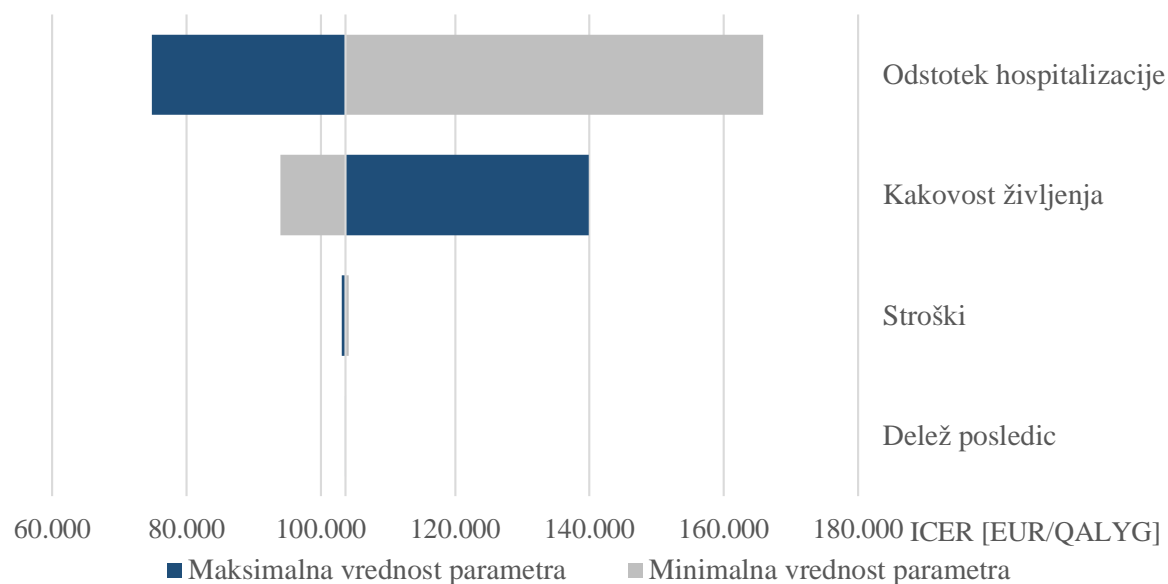
Preglednica XV: Pregled rezultatov enosmernih občutljivostnih analiz za posamezna obdobja analize. Podani so tudi rezultati osnovne analize ter odstopanje od osnovnega rezultata ob uporabi minimalne ali maksimalne vrednosti parametra, ki je podano v odstotkih. Odstopanja navzgor so označena z zeleno barvo, odstopanja navzdol pa smo označili z rdečo barvo. Vrednosti ICER so podane v enotah EUR/QALYG.

	Nedonošenčki				KPB				PSN			
	ICER	O	ICER	O	ICER	O	ICER	O	ICER	O	ICER	O
	<i>Min</i>		<i>Maks</i>		<i>Min</i>		<i>Maks</i>		<i>Min</i>		<i>Maks</i>	
18 let	41.839				54.260				73.728			
Delež posledic	41.856	0,04%	41.824	-0,04%	54.277	0,03%	54.245	-0,03%	73.745	0,02%	73.713	-0,02%
Stroški	42.047	0,50%	41.602	-0,57%	54.468	0,38%	54.023	-0,44%	73.936	0,28%	73.491	-0,32%
Kakovost življenja	38.286	-8,49%	55.317	32,21%	49.653	-8,49%	71.740	32,21%	67.467	-8,49%	97.479	32,21%
Diskontna stopnja	27.026	-35,40%	52.163	24,68%	35.064	-35,38%	67.639	24,66%	47.661	-35,36%	91.896	24,64%
Odstotek hospitalizacije	66.987	60,11%	30.188	-27,85%	66.987	23,45%	30.188	-44,36%	81.240	10,19%	36.741	-50,17%
5 let	103.678				134.398				182.547			
Delež posledic	103.692	0,01%	103.664	-0,01%	134.413	0,01%	134.384	-0,01%	182.561	0,01%	182.533	-0,01%
Stroški	104.151	0,46%	103.132	-0,53%	134.872	0,35%	133.852	-0,41%	183.020	0,26%	182.001	-0,30%
Diskontna stopnja	89.612	-13,57%	112.363	8,38%	116.168	-13,56%	145.655	8,38%	157.790	-13,56%	197.834	8,37%
Kakovost življenja	93.943	-9,39%	139.899	34,94%	121.779	-9,39%	181.352	34,94%	165.406	-9,39%	246.322	34,94%
Odstotek hospitalizacije	165.874	59,99%	74.862	-27,79%	165.874	23,42%	74.862	-44,30%	201.126	10,18%	91.070	-50,11%
Celo življenje	25.737				33.396				45.400			
Delež posledic	25.748	0,04%	25.729	-0,03%	33.407	0,03%	33.388	-0,02%	45.411	0,02%	45.392	-0,02%
Stroški	25.877	0,54%	25.579	-0,61%	33.536	0,42%	33.238	-0,47%	45.540	0,31%	45.242	-0,35%
Kakovost življenja	23.613	-8,25%	33.851	31,52%	30.639	-8,25%	43.924	31,52%	41.652	-8,25%	59.712	31,52%
Odstotek hospitalizacije	41.243	60,25%	18.553	-27,91%	41.243	23,50%	18.553	-44,44%	50.032	10,20%	22.594	-50,23%
Diskontna stopnja	6355	-75,31%	39.993	55,39%	8280	-75,21%	51.869	55,32%	11.297	-75,12%	70.483	55,25%

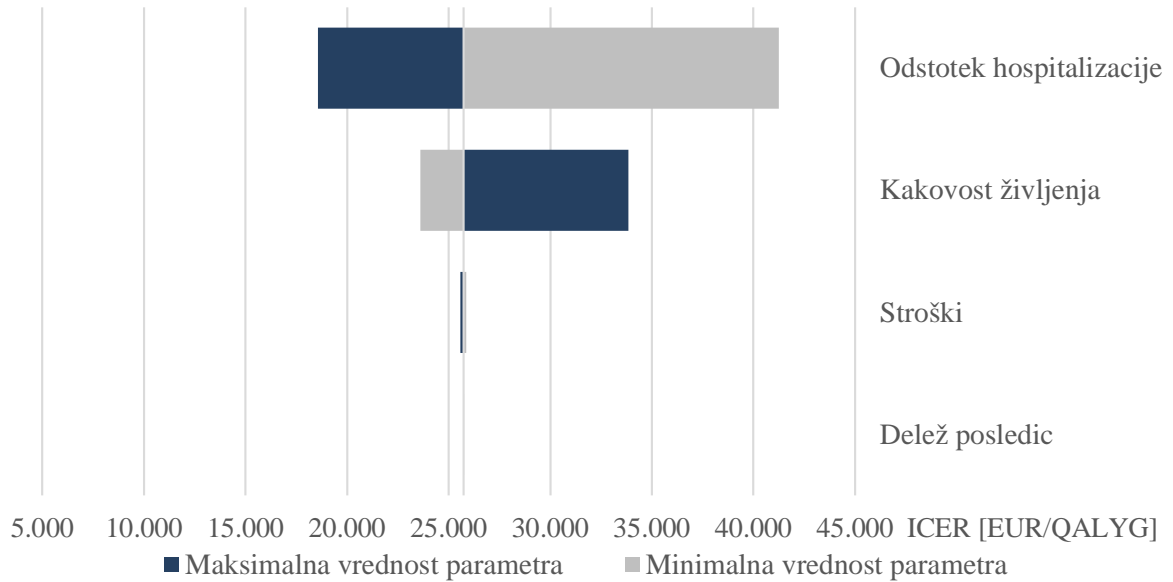
Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake; O – odstopanje [%].



Slika 9: Rezultati občutljivostnih analiz posameznih parametrov za populacijo nedonošenčkov v obdobju analize 18 let. Prikazana so odstopanja od rezultata osnovne analize; 41.839 EUR/QALYG.



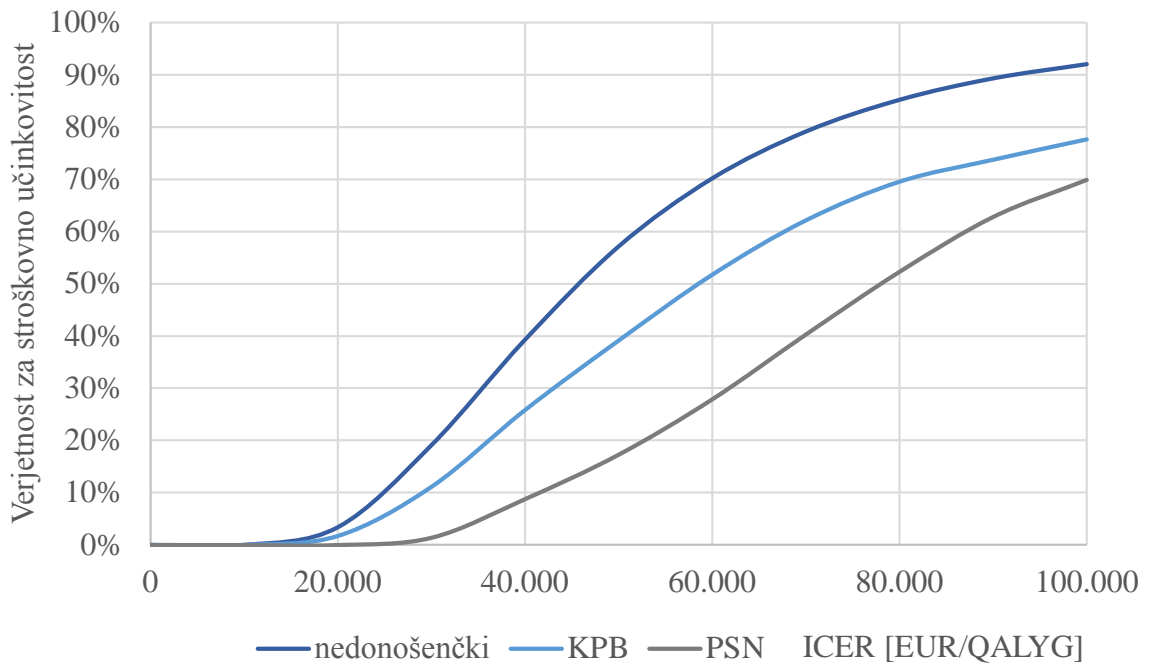
Slika 10: Rezultati občutljivostnih analiz posameznih parametrov za populacijo nedonošenčkov v obdobju analize 5 let. Prikazana so odstopanja od rezultata osnovne analize; 103.678 EUR/QALYG.



Slika 11: Rezultati občutljivostnih analiz posameznih parametrov za populacijo nedonošenčkov v obdobju analize celega življenja. Prikazana so odstopanja od rezultata osnovne analize; 25.737 EUR/QALYG.

4.2.4 Verjetnostna občutljivostna analiza

Izvedli smo tudi verjetnostne občutljivostne analize (PSA) na osnovni scenarij, katerih rezultate predstavljajo krivulje stroškovne učinkovitosti na sliki 12.



Legenda: KPB – kronična pljučna bolezen; PSN – prirojene srčne napake.

Slika 12: Krivulje stroškovne učinkovitosti programa profilakse pri vseh obravnavanih populacijah.

5 RAZPRAVA

5.1 RAZISKAVE STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI

5.1.1 Palivizumab

Raziskave, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost palivizumaba, so v večini primerov navajale rezultate CEA analiz ali kombinacij CEA in CUA. Najpogosteje so ICER poročali za izide, kot so QALY, LYG in HAP. Izmed teh poročanih izidov največje vrednosti dosežejo ICER, poročani v HAP. Kadar sta poročani vrednosti LYG in QALYG, višjo vrednost dosežejo rezultati, izraženi v LYG.

Vrednosti ICER se za populacijo nedonošenčkov gibljejo med 12.814 EUR/QALYG (42) in 453.194 GBP/QALYG (38), za populacijo otrok s kronično pljučno boleznijo (KPB) med 13.190 EUR/HAP (41) in 1.322.422 USD/HAP (37), za populacijo otrok s prirojenimi srčnimi napakami (PSN) pa med 6.664 GBP/QALYG (52) in 823.868 USD/QALYG (37).

Sedem raziskav, prikazanih v preglednici VI, je med seboj primerjalo vse populacije, za katere je indicirana uporaba palivizumaba. Zdravilo je glede na poročane zaključke teh raziskovalcev v večini primerov najbolj stroškovno učinkovito za zdravljenje populacije s PSN, najmanj pa za zdravljenje nedonošenčkov.

Analize, izvedene z vidika plačnika, so upoštevale le neposredne stroške. Običajno so v raziskavah, ki so upoštevale vidik plačnika in tudi družbeni vidik, neposrednim stroškom prišteli tudi posredne. Z izbiro vidika raziskave je povezano tudi obdobje izvajanja analize. Če so v analizah upoštevali družbeni vidik, je prevladovalo obdobje analize za celo življenje. Analize izvedene z vidika družbe, ki so vključevale tako neposredne kot tudi posredne stroške in so bile izvedene za obdobje celega življenja, so običajno poročale ICER vrednosti, ki so potrdile stroškovno učinkovitost uporabe palivizumaba. Tak primer raziskave je raziskava avtorja *Nuijten* (52), ki je poročala ene izmed najnižjih ICER vrednosti. Za nedonošenčke je ICER znašal 14.883 GBP/QALYG, za populacijo otrok s KPB 20.953 GBP/QALYG in za populacijo otrok s PSN 6.664 GBP/QALYG.

V 13 raziskavah so upoštevali tudi dolgotrajne posledice, ki jih lahko zapusti okužba z virusom. Raziskave so bile v večini izvedene tako z vidika plačnika kot tudi z vidika družbe, upoštevale so neposredne in posredne stroške, obdobje analize pa je zajemalo celo življenje. Stroškovno učinkovitost je potrdilo 12 raziskav, zavrnila jo je le ena. V slednji

raziskavi niso izvedli za obdobje celega življenja, pač pa so posledice upoštevali le v obdobju 8 let.

Mnenja o stroškovni učinkovitosti palivizumaba so v vključenih raziskavah zelo deljena. Skoraj polovica raziskav (17) je stroškovno učinkovitost potrdila, podobno število (15) pa je stroškovno učinkovitost zavrnilo. Naj izpostavimo, da so avtorji stroškovno učinkovitost potrjevali v okviru mejnih vrednosti stroškovne učinkovitosti, veljavnih za okolja, v katerih so izvajali raziskave, zato je primerjava ICER vrednosti izredno zapletena.

5.1.2 RSV-IGIV

Zgodnje raziskave stroškovne učinkovitosti profilakse proti RSV, ki so bile izvedene v ZDA, so vrednotile stroškovno učinkovitost RSV-IGIV. Analize tipa CEA so stroškovno učinkovitost zdravila potrdile, a so že takrat izpostavljali omejeno uporabo profilaktičnega sredstva. Raziskave so izvajali na ogroženih populacijah otrok, ne pa tudi na splošni populaciji.

5.1.3 RSV-IGIV in palivizumab

S prihodom novega profilaktičnega zdravila na trg so se pričele tudi raziskave stroškovne učinkovitosti, ki so primerjale staro in novo zdravilo. V pregled smo uvrstili pet raziskav, ki so od leta 1999 primerjale obe profilaktični sredstvi. Profilaksa se je izkazala kot visoko finančno breme za zdravstveni sistem, saj so stroškovno učinkovitost potrdili le v eni izmed raziskav. Avtorji so v večini raziskav ugotavljali, da je potrebno uporabo profilaktičnih sredstev omejiti in pripraviti ustrezne kriterije za dodeljevanje profilakse. Vseeno so rezultati raziskav nakazovali, da je uporaba novega zdravila, palivizumaba, stroškovno bolj učinkovita kot uporaba RSV-IGIV.

5.1.4 Pregled preglednih člankov

V sedmih vključenih pregledih literature avtorji ugotavljajo, da so rezultati obstoječih farmakoekonomskih raziskav zelo različni. Zaključkov o stroškovni učinkovitosti uporabe profilakse proti RSV niti ne postavljajo. Opozarjajo na pomanjkanje raziskav na tem področju in na kakovost posameznih raziskav stroškovne učinkovitosti. Vsi vključeni pregledni članki navajajo, da je uporaba profilaktičnega zdravila stroškovno učinkovita le pri najbolj ogroženih populacijah otrok.

5.1.5 Komentar pregleda

Po pregledu literature ne moremo podati enoznačnega mnenja o stroškovni učinkovitosti profilakse, saj je odvisna od posameznih uporabljenih parametrov. Na izid poleg izbrane vrste farmakoekonomske raziskave vpliva tudi izbira populacije, vidika in obdobja raziskave, upoštevanih stroškov, uporabljene diskontne stopnje in tudi izbira posameznih parametrov. Stroškovno učinkovitost so enoglasno potrdili le v začetkih profilakse proti RSV, ko je bilo v uporabi zdravilo RSV-IGIV. Kasneje, ko se mu je na tržišču pridružil palivizumab, so stroškovno učinkovitost obeh zdravil dokazali v manjši meri, a vseeno večjo stroškovno učinkovitost pripisali novemu zdravilu. Zaradi visoke cene so se pojavile zahteve po omejitvi uporabe zdravila in s tem tudi novi kriteriji za izdelavo farmakoekonomskih raziskav. Z izbiro ustreznih populacij, vidika raziskave in s tem upoštevanih stroškov ter dodatnih posledic, ki jih lahko prinese okužba z RSV, raziskave ponovno dokazujejo stroškovno učinkovitost uporabe profilaktičnega zdravljenja proti RSV.

Naš pregled literature ima določene omejitve. Eno izmed večjih pomanjkljivosti naše raziskave vidimo v samem iskalnem profilu, saj smo med pregledom literature ugotovili, da nismo uspeli zaznati vse obstoječe literature na obravnavano temo. Pregled raziskav bi lahko izboljšali tudi z doslednim spremljanjem vhodnih parametrov posameznih raziskav, kot so odstotek hospitalizacije, odstotek smrtnosti, delež otrok s posledicami ipd. Tako nismo uspeli prikazati vpliva izbire posameznega parametra na rezultate raziskave. Vpliv posameznih parametrov na izide bi lahko zaznali tudi s spremljanjem poročanih občutljivostnih analiz, česar prav tako nismo izvajali. Dodano vrednost pregleda literature bi predstavljalo tudi ovrednotenje kakovosti posameznih raziskav. Primerjava ICER vrednosti je zapletena predvsem zaradi različnih poročanih izidov, vidikov raziskav, opazovanih populacij, časovnih okvirjev raziskave in tudi valut, v katerih so bili podani ekonomski izidi. Za primerjavo ICER vrednosti bi bilo potrebno prirediti monetarne izide na eno samo valuto v izbranem opazovanem letu.

Raziskave po večini uporabljajo iste podatke, saj ne obstaja veliko kliničnih študij, ki bi ustrezno vrednotile učinkovitost profilakse proti RSV in posledic okužbe z virusom. Prav tako je za izvedbo farmakoekonomske raziskave potrebno mnogo predpostavk, saj nekateri podatki obstajajo le za določene populacije, ki jih avtorji nato aplicirajo na vse izbrane populacije. Na tem področju bi bile potrebne nacionalne raziskave, saj bi le tako dobili najbolj uporabne rezultate za posamezno državo. Tako bi olajšali odločanje o stroškovni učinkovitosti profilaktičnega zdravljenja proti RSV. Dodatno težavo za

povzemanje tujih rezultatov predstavljajo različni modeli sistemov zdravstvenega varstva, ki jih uporabljajo države po svetu. Razlike nastajajo tako v ureditvi plačevanja zdravstvenih prispevkov in storitev kot tudi v izbranih metodah in kakovosti obravnave pacientov.

Pregled literature je pokazal tudi velik interes farmacevtske industrije za izvajanje farmakoeconomiških študij na področju profilakse proti RSV. Od 37 raziskav, ki so vrednotile stroškovno učinkovitost profilakse proti RSV, je bilo s strani industrije sponzoriranih kar 22. Rezultati sponzoriranih študij pogosto navajajo rezultate, ki upravičujejo uporabo profilakse. Vpliv farmacevtske industrije na rezultate študij stroškovne učinkovitosti posameznih zdravil je še večji, saj so študije klinične učinkovitosti zdravil v večini financirane prav s strani proizvajalcev, ki tovrstne študije potrebujejo za namen registracije zdravil.

5.2 RAZISKAVA STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI PREPREČEVANJA OKUŽB RSV V SLOVENIJI

5.2.1 Analiza stroškovne učinkovitosti in stroškovne uporabnosti

Rezultati raziskave stroškovne učinkovitosti, ki smo jo izvedli za populacije ogroženih otrok v Sloveniji, v osnovni analizi, kjer smo upoštevali obdobje analize do 18. leta, znašajo za populacijo nedonošenčkov 41.839 EUR/QALYG, za populacijo otrok s kronično pljučno boleznijo (KPB) 54.260 EUR/QALYG in za populacijo otrok s prirojenimi srčnimi napakami (PSN) 73.728 EUR/QALYG. Vrednosti razmerja prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER), izražene v EUR/LYG, so za obravnavane populacije nekoliko višje, in sicer: za populacijo nedonošenčkov 73.980 EUR/LYG, 95.943 EUR/LYG za populacijo otrok s KPB in 130.366 EUR/LYG za populacijo otrok s PSN. Uporaba profilakse je glede na vrednost ICER še najbolj upravičena pri populaciji prezgodaj rojenih otrok, saj je ICER v tej populaciji najnižji.

Z naslednjo analizo smo primerjali ICER vrednosti v odvisnosti od obdobja analize. S podaljševanjem obdobja analize pridobivamo rezultate, ki vse bolj upravičujejo uporabo profilakse – ICER vrednosti se nižajo. Rezultati ICER vrednosti za najkrajši obdobji analize, do 1. in do 5. leta starosti, kjer ne upoštevamo dolgotrajnih posledic oz. jih upoštevamo le v kratkem obdobju 5 let, so najvišji. Ob upoštevanju dolgotrajnih posledic, ki jih lahko zapusti okužba z respiratornim sincicijskim virusom (RSV), se vrednosti ICER znižajo. Najbolj, če upoštevamo kroničnost posledic in obdobje analize podaljšamo na celo življenje.

Če primerjavo izvedemo z vidika uporabljene enote učinkovitosti, lahko ugotovimo, da uporaba enote QALY rezultira v nižjih vrednostih ICER.

Že v uvodu smo omenili več mejnih vrednosti ICER veljavnih v Sloveniji. Za zdravila velja vrednost 25.000 EUR/QALY, določena s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS). Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje, kjer obravnavajo ostale zdravstvene tehnologije, med drugim tudi programe cepljenja, kamor spada preprečevanje okužb RSV, pa je mejo postavil pri 30.000 EUR/QALY. Kot delno stroškovno učinkovite označijo programe, katerih ICER se giblje med 30.000 EUR/QALY in 45.000 EUR/QALY, stroškovno neučinkoviti pa so programi z ICER nad 45.000 EUR/QALY. Mejno vrednost ICER Zdravstveni svet upošteva v postopku sprejemanja novih programov oziroma posodabljanja obstoječih in ni pogoj za sprejetje oziroma zavrnitev programa. Glede na zgoraj zapisano ugotavljamo, da obravnava zdravila za preprečevanje okužb RSV lahko

poteka tako s strani ZZZS, kot tudi s strani Zdravstvenega sveta Ministrstva za zdravje. Postavljene meje so si med seboj zelo različne, poleg tega pa stroškovna učinkovitost programov, ki jih obravnavajo na Zdravstvenem svetu, ni zahtevana, saj ob umeščanju upoštevajo tudi druge kriterije. Mejne vrednosti ICER se s časom spreminjajo. V času umeščanja profilakse s palivizumabom so bile mejne vrednosti drugačne od trenutno določenih in spremembe se bodo verjetno dogajale tudi v prihodnje. Pri interpretaciji obstoječih farmakoekonomskih raziskav moramo upoštevati tudi ta vidik.

Glede na veljavne mejne vrednosti ICER, ki so trenutno v uporabi v Sloveniji; ZZZS omejuje vrednost ICER na 25.000 EUR/QALY, Ministrstvo za zdravje pa na 30.000 EUR/QALY; stroškovne učinkovitosti profilakse RSV z monoklonskim protitelesom ne moremo potrditi. Ob upoštevanju kriterija Zdravstvenega sveta za delno stroškovno učinkovitost, 45.000 EUR/QALY, bi lahko pri določenih populacijah program označili kot delno stroškovno učinkovit.

Ker smo raziskavo izvajali z vidika plačnika, smo v eni izmed dodatnih analiz izračunali podatek o še dopustnem strošku zdravila, ki nastane v obdobju profilakse proti RSV. V povprečju je terapija pri nedonošenčkih in otrocih s KPБ sestavljena iz petih odmerkov, kjer smo upoštevali uporabo petih 100 mg vial in ene 50 mg vialo zdravila. Ob upoštevanju najbolj omejene ICER vrednosti – 25.000 EUR/QALY, ki jo za kriterij stroškovne učinkovitosti zdravil uporablja ZZZS, bi cene 50 mg in 100 mg vial pri terapiji nedonošenčkov lahko znašale največ 310,98 EUR in 516,20 EUR. Za stroškovno učinkovitost profilakse pri otrocih s KPБ glede na omenjeni kriterij bi moral proizvajalec ceno zdravila prilagoditi na vrednosti 238,62 EUR za 50 mg vialo in 396,08 EUR za 100 mg vialo. Za profilakso pri otrocih s PSN smo upoštevali uporabo petih 100 mg vial in treh 50 mg vial. Najvišje dovoljene cene, glede na kriterij ZZZS, so tako 196,38 EUR za 50 mg vialo in 325,97 EUR za 100 mg vialo. Da bi bila uporaba palivizumaba stroškovno učinkovita za vse populacije, obravnavane v naši raziskavi, po trenutno veljavnih mejnih vrednostih ICER, bi morali cene zdravila znižati za približno 2-krat.

5.2.2 Scenarijske analize

V raziskavo smo vključili tri dodatne scenarije. V prvem primeru smo opazovali vpliv uporabe različnih vprašalnikov o vrednotenju kakovosti življenja otrok. Vprašalnik HUI 3, ki smo ga uporabili v scenarijski analizi, je posodobljena verzija vprašalnika HUI 2, uporabljenega v osnovni analizi. Novi vprašalnik vsebuje več vprašanj in obravnavanih

področij. Vrednosti, ki smo jih uporabili v naši analizi, so bile pri uporabi vprašalnika HUI 3 višje kot pri vprašalniku HUI 2. Rezultati vprašalnika HUI 3 tako nakazujejo boljšo kakovost življenja. Vrednosti ICER, ki smo jih pridobili v scenarijskih analizah, so, kot pričakovano, pri vseh populacijah višje kot v osnovnih analizah. Že v poglavju materiali in metode smo izpostavili predpostavke, ki smo jih naredili pri parametru kakovosti življenja. Uporabljena raziskava je edina na tem področju, ki vrednoti kakovost življenja otrok po hospitalizaciji zaradi okužbe z RSV in ima mnogo omejitev. Vprašalnik se nanaša na zelo kratko obdobje 4 tednov pred izpolnjevanjem, ob povprečni starosti otrok 5 let, mi pa smo ga uporabili za celotno obdobje analize. Kakovost življenja otrok so vrednotili starši, saj je bilo osebno vrednotenje zaradi starosti otrok nemogoče. Na tem področju bi bila potrebna bolj kakovostna raziskava.

Največji strošek v naši raziskavi predstavlja strošek profilaktične terapije s palivizumabom. V osnovni analizi je določen zelo konservativno, saj smo upoštevali povprečne mase otrok, ki smo jih pridobili iz študij in predpostavili natančno odmerjanje glede na maso. Najverjetneje odmerjanje v praksi ne poteka točno na takšen način. V drugem scenariju smo upoštevali delitev vial zdravila in s tem najmanjši možen strošek profilakse. Predpostavili smo delitev 100 mg vial. Tudi tu je rezultat pričakovan, saj se z zmanjšanjem stroškov profilakse občutno zmanjšajo vsi stroški, ki nastanejo v programu. Vrednosti ICER so se v povprečju znižale za 22 % pri populacijah nedonošenčkov in otrok s KP, pri populaciji otrok s PSN pa za 24 %. Shemo delitve vial priporočajo zadnje smernice o uporabi palivizumaba (9), saj se s tem močno zmanjša odpad zdravila in posledično tudi stroški zdravljenja. Priporočila izpostavljajo težavo mikrobiološke stabilnosti odprtega zdravila. Delitev vial s strani proizvajalca sicer ni dovoljena, a se v praksi vseeno izvaja. Proizvajalec dovoljuje rokovanje z zdravilom v aseptičnih pogojih, kjer odmerke razdelijo v več sterilnih brizg, ki jih takoj aplicirajo. V Sloveniji bi bilo shemo delitve vial možno izvesti le z vzpostavitvijo regijskih centrov za aplikacijo zdravila. Zdravilo letno prejme majhno število otrok, aplikacija pa trenutno poteka pri osebnih pediatrih. Ob tem predpostavljamo, da bi z uvedbo regijskih centrov in shemo delitve vial uspeli zmanjšati stroške preventive pri okužbah RSV. Opisana pristopa določanja stroškov terapije sta le predpostavki in v praksi najverjetneje ne potekata kot opisano. Realni stroški terapije pa so zagotovo v območju izračunanih vrednosti.

S skrajšanjem obdobja analize na eno leto smo želeli določiti vpliv upoštevanja morebitnih posledic na končni rezultat. Konservativni pristop, ki smo ga uporabili, upošteva

le stroške in posledice hospitalizacije in tako močno zoži pregled poteka okužbe z RSV ter njenih posledic. Glede na rezultate, predstavljene v preglednici XIV, ima upoštevanje posledic močan vpliv na rezultat. V scenarijski analizi so ICER vrednosti pri vseh populacijah močno narasle. Rezultati za obdobje enega leta so 15-krat višji kot za obdobje osnovne analize.

5.2.3 Občutljivostne analize

Rezultati občutljivostnih analiz petih parametrov: odstotka hospitalizacij, kakovosti življenja, deleža posledic, stroškov in diskontne stopnje, ki smo jih variirali v njihovih razponih, so pri vseh populacijah enaki. V osnovni analizi do 18. leta starosti ima največji vpliv na rezultat odstotek hospitalizacije. Sledita vpliv diskontne stopnje in kakovosti življenja, vpliv stroškov in deleža posledic pa je zanemarljiv.

Pričakovano se vpliv diskontne stopnje z daljšanjem obdobja analize povečuje. Tako je njen vpliv v obdobju do 5. leta po pomembnosti na tretjem mestu, ob upoštevanju obdobja analize celega življenja pa je vpliv diskontne stopnje največji.

Zelo velik vpliv na rezultat imata odstotek hospitalizacije in kakovost življenja. Predpostavke, ki smo jih naredili pred začetkom analize, tako pomembno vplivajo na rezultat. Da bi zagotovili čim bolj reprezentativen rezultat za slovenske populacije, bi bilo treba te vhodne podatke pridobiti za slovenske otroke. Prav tako je velika potreba po bolj kakovostnih raziskavah na področju vseh vhodnih parametrov.

Pri variiranju stroškov smo variirali vse stroške hkrati. Opazovanje parametra je smiselno, saj se povprečne cene storitev in zdravil neprestano spreminjajo. V primeru velikega vpliva parametra na rezultat bi bila uporaba naše raziskave v kasnejših obdobjih, ko bi se cene storitev in zdravil spremenile, vprašljiva. Med raziskavo smo opazili, da so se cene zdravil za zdravljenje astme v zadnjih 2 letih močno znižale. V tretji najpogosteje predpisani skupini zdravil za zdravljenje astme pri otrocih, z učinkovino montelukast, smo zaznali 40-odstotni padec cen zdravil. Tudi v ostalih najpogosteje predpisanih zdravilih, ki predstavljajo 80 % vseh predpisanih zdravil za zdravljenje astme pri otrocih, so se cene večinoma znižale. Vzroke za spremembo cen pripisujemo prihodu generičnih zdravil na naš trg v letih 2012 in 2013. Tudi v prihodnje se bodo cene teh zdravil še spreminjale, saj se na trgu ponovno pričakuje prihod novih generičnih zdravil. Poleg spreminjanja cen upoštevanih storitev in zdravil smo veliko predpostavko o stroških napravili v procesu načrtovanja

analize. Poenotili smo stroške terapije obeh možnih posledic, zaradi česar smo želeli dodatno preučiti vpliv variiranja stroškov na končne ICER vrednosti.

Predpostavke v osnovni analizi smo opravili tudi pri deležu upoštevanih posledic. Posledično nas je zanimal vpliv tega parametra na končni rezultat. Delež posledic od opazovanih parametrov še najmanj vpliva na končni rezultat. Njegov vpliv je komaj zaznaven. Kljub temu, da vpliv ni velik, bi si želeli raziskave, ki bi bila izdelana na večji populaciji otrok. Raziskava, ki smo jo uporabili, je bila izvedena na populaciji 46 otrok, okuženih z RSV, kontrolno skupino pa je predstavljalo 92 otrok.

5.2.4 Verjetnostna občutljivostna analiza

V okviru PSA smo variirali vse parametre hkrati, razen diskontne stopnje. Rezultat predstavljajo krivulje stroškovne učinkovitosti na sliki 12. Verjetnost, da bo ICER pod 50.000 EUR/QALY, je pri nedonošenčkih 57 %, pri otrocih s KPB 39 % in pri otrocih s PSN 17 %. Pri mejnih vrednostih ICER, ki se uporabljajo v Sloveniji za opredelitev stroškovne učinkovitosti, je verjetnost majhna. Krivulje stroškovne učinkovitosti so relativno položne, kar pomeni, da verjetnost za stroškovno učinkovitost z višanjem mejne vrednosti ICER narašča počasi. Pri 100.000 EUR/QALY znaša verjetnost za stroškovno učinkovitost pri nedonošenčkih 92 %, pri otrocih s KPB 78 % in pri otrocih s PSN 70 %. Vzrok za tako obliko krivulj predstavlja velika variabilnost vhodnih parametrov. Iz rezultatov enosmernih občutljivostnih analiz je razvidno, da na rezultat najbolj vplivata odstotek hospitalizacij in kakovost življenja. Na tem področju bi potrebovali bolj kakovostne raziskave.

5.2.5 Prednosti in omejitve raziskave

Raziskava, ki smo jo izvedli, je prva raziskava stroškovne učinkovitosti profilakse proti RSV v Sloveniji. Nekateri vhodni podatki so značilni prav za naš zdravstveni sistem. Z rezultati smo pridobili boljše oceno stroškovne učinkovitosti palivizumaba v Sloveniji.

Pri vhodnih podatkih smo se še posebej osredotočili na stroške, ki nastanejo ob uporabi programa, saj so to edini dostopni lokalno specifični vhodni parametri. Ovrednotili smo stroške profilakse, predvideli pa tudi zmanjšanje le-teh z delitvijo vial. Stroške astme smo določili s pregledom baze receptov, kjer smo poleg samih stroškov zdravil predpostavili tudi število in strošek obiskov pri zdravniku.

Ob poznavanju omejitev naše raziskave smo prilagodili tudi določene analize. V smislu konservativnega pristopa smo prilagajali predvsem obdobja analize na najkrajša možna obdobja, za katera smo bili prepričani, da vhodni podatki zagotovo veljajo.

V modelu smo predvideli tudi vpliv okužbe in posledične hospitalizacije na smrt bolnikov. Tako smo splošne tablice umrljivosti, značilne za slovensko populacijo, prilagodili ob upoštevanju poročane smrtnosti v kliničnih študijah.

Omejitve naše raziskave predstavljajo predvsem predpostavke, ki smo jih bili primorani napraviti zaradi pomanjkanja kliničnih študij. Klinične študije o učinkovitosti palivizumaba v Sloveniji še niso bile izvedene, zato smo upoštevali klinični študiji, ki ju je ob registraciji zdravila predložil proizvajalec. Kar nekaj raziskav, iz katerih smo pridobili vhodne podatke naše raziskave, je bilo izvedenih na majhnih populacijskih vzorcih. Prav tako smo privzemali veljavnost podatkov med posameznimi populacijami, saj se večina študij izvaja na eni, največ dveh od naših izbranih populacij.

6 ZAKLJUČEK

S pomočjo pregleda objavljene literature na temo stroškovne učinkovitosti profilakse proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) smo pridobili širši pogled na obstoječo literaturo. Pregledali smo metodologijo obstoječih farmakoekonomskih raziskav: uporabljene vrste analiz in parametre analiz stroškovne učinkovitosti. Pretekle farmakoekonomske raziskave v svojih zaključkih o stroškovni učinkovitosti profilakse proti RSV niso enotne.

Da bi odločevalcem v slovenskem zdravstvenem sistemu olajšali odločitve, smo pripravili raziskavo, ki vključuje nacionalno specifične podatke. Že med samim pregledom literature smo zasledili pomanjkanje števila kakovostnih kliničnih raziskav o učinkovitosti profilakse. Avtorji preteklih raziskav stroškovne učinkovitosti so v večini uporabljali iste raziskave. S težavo pridobivanja potrebnih podatkov za analizo stroškovne učinkovitosti smo se soočili tudi med našo raziskavo. Podatkov o odstotku hospitaliziranih, kakovosti življenja in smrtnosti med slovenskimi otroki, deležnimi profilaktične terapije, nismo uspeli dobiti, zato smo bili primorani uporabiti podatke tujih študij. Za zagotavljanje slovensko specifičnih podatkov bi na teh področjih potrebovali nacionalne raziskave. V naši raziskavi smo za slovenske populacije prilagodili le stroške, ki nastanejo ob uporabi programa profilakse.

Vrednosti razmerja prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER) v osnovni analizi, ki zajema obdobje do 18. leta, za nedonošenčke znašajo 41.839 EUR/QALYG, za populacijo otrok s kronično pljučno boleznijo (KPB) 54.260 EUR/QALYG in za populacijo otrok s prirojenimi srčnimi napakami (PSN) 73.728 EUR/QALYG, kar je več od mejnih vrednosti določenih v Sloveniji. Rezultati kažejo tudi močan vpliv izbire obdobja analize in s tem vrednotenih posledic okužbe z RSV na končne rezultate. Z daljšanjem obdobja analize in vključevanjem dodatnih posledic se ICER vrednosti vse bolj približujejo mejam stroškovno učinkovitih programov.

7 SKLEPI

- Pregled obstoječih farmakoekonomskih analiz je pokazal neenotnost zaključkov o stroškovni učinkovitosti profilakse respiratornega sincicijskega virusa (RSV). Do sedaj uporabljeno metodologijo smo uporabili za lažje osnovanje samostojne raziskave.
- Vrednosti razmerja prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (ICER), izračunane v raziskavi stroškovne učinkovitosti preprečevanja okužb RSV z monoklonskimi protitelesi pri otrocih v Sloveniji, izvedene z vidika plačnika, za obdobje analize 18 let, za populacijo nedonošenčkov, znašajo 41.839 EUR/QALYG, za populacijo otrok s kronično pljučno boleznijo 54.260 EUR/QALYG in za populacijo otrok s prirojenimi srčnimi napakami 73.728 EUR/QALYG.
- S scenarijsko analizo, kjer smo upoštevali najbolj konservativen pristop in obdobje analize skrajšali na 1 leto, pri čemer nismo upoštevali dolgotrajnih posledic hospitalizacije zaradi RSV, so se vrednosti ICER zelo povečale. Tako smo dokazali močan vpliv izbora obdobja analize oziroma upoštevanja posledic okužbe.
- Med raziskavo smo zaznali potrebo po kakovostnejših raziskavah za parametre farmakoekonomske raziskave. Smiselno bi bilo izvesti tudi nacionalne raziskave.

8 LITERATURA

1. Poljak M, Petrovec M: Medicinska virologija, Medicinski razgledi, Ljubljana, 2011: 137-146.
2. Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A: Infekcijske bolezni, Tangram, Ljubljana, 2002: 416-420.
3. Kraigher A: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2012, Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana 2013.
http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=105&pi=5&_5_id=788&_5_PageIndex=0&_5_groupId=155&_5_newsCategory=&_5_action>ShowNewsFull&pl=105-5.0
Dostop: 14.8.2014.
4. Eiland LS: Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009; 14: 75-85.
5. Empey KM, Peebles RS Jr, Kolls JK: Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50(9):1258-67.
6. Prescribing information for Synagis. MedImmune, Gaithersburg, marec 2014.
<http://www.medimmune.com/docs/default-source/pdfs/prescribing-information-for-synagis.pdf>. Dostop: 14.8.2014.
7. Kornhauser Cerar L: Imunoprofilaksa respiratornega sincicijskega virusa (RSV) pri dojenčkih z visokim tveganjem. Paro-Panjan D: Neonatalne okužbe in imunski odziv pri novorojenčkih, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Ljubljana 2013: 85-99.
8. Pokorn M, Čižman M, Primožič J, Babnik J, Kopriva S; Roškar Z: Strokovna izhodišča za uporabo specifičnih monoklonskih protiteles (palivizumab) za preprečevanje okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) v Sloveniji. *Zdravstveni vestnik* 2002,71: 645-6.
9. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):e620-38.
10. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2014. NIJZ, Ljubljana, junij 2014. <http://img.ivz.si/janez/2541-8149.pdf>. Dostop: 14.8.2014.

11. Učakar v, Sevljak Jurjevec M, Grgič Vitek M, Javornik S, Kraigher A, Kornhauser Cerar L, Meglič D: Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2011. Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana 2013. <http://img.ivz.si/janez/357-6707.pdf>. Dostop: 14.8.2014.
12. Centralna baza zdravil. <http://www.cbz.si/> Dostop: 19.7.2014.
13. Drummond EF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 3rd ED, Oxford: Oxford University press, 2005: 379.
14. Morrison A, Wertheimer AI: Pharmacoeconomics, a primer for the pharmaceutical industry, Temple University, 2002: 72.
15. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana, 2008. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS_IN_RSK/Postopek_-_uvodni_del.pdf. Dostop: 14.8.2014.
16. Sklep o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Ljubljana, 2013. [http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/\\$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf) Dostop: 14.8.2014.
17. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. Pediatrics 1998; 102(3 Pt 1): 531-7.
18. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group: Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003;143(4): 532-40.
19. Sampalis JS: Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. J Pediatr 2003 Nov;143(5 Suppl):S150-6.

20. Popolne tablice umrljivosti prebivalstva Slovenije, 2007. Statistični urad Republike Slovenije, Ljubljana, 2009. http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=2397 Dostop: 7.7.2014.
21. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB: Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2175-81.
22. Wang EE, Law BJ, Stephens D: Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212-9.
23. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992;121(3):348-54.
24. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95(4): 500-5.
25. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-7.
26. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):137-41.
27. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM: Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65(12):1045-52.
28. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J, Lenney W, Melville S, Shaw NJ, Boorman J, Coles S, Turner J, Pang F: Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2004;89(7):673-8.

29. The WHO Child Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/en/> Dostop: 17.7.2014.
30. Skupine primerljivih primerov. NIJZ, Ljubljana, 2009.
http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=828&_5_PageIndex=0&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0. Dostop: 20.6.2014.
31. Povprečne cene zdravstvenih storitev. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Ljubljana, 2014.
<http://www.zzs.si/zzs/pao/izvajalci.nsf/o/F97366B940B7A0D8C1257D080011B24F> Dostop: 17.7.2014.
32. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K: A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev* 2013; 3(1):18.
33. Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD: Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(1):e1-8.
34. Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O, Granados-García V, Rely K: Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica Mex* 2012; 54(1):47-59.
35. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ: Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(5):997-1018.
36. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB: Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *J Med Econ* 2012;15(5):987-96.
37. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG: Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011 Jun;165(6):498-505.

38. 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 Technol Assess* 2011;15(5):iii-iv, 1-124.
39. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M: Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr* 2011;100(10):1306-14.
40. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG: Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2011;27(4):523.e11-5.
41. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huysman MW, de Groot R, Moll HA: Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child* 2010;95(7):493-8.
42. Nuijten MJ, Wittenberg W: Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ.* 2010;11(1):105-15.
43. Banerji A, Lanctôt KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, Roberts A: Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):702-6.
44. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctôt KL: The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* 2009;12(4):361-70.
45. 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. *Ital J Pediatr* 2009;35(1):4.
46. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W: Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ* 2009;12(4):291-300.
47. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W: Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ* 2009;12(4):301-8.
48. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W: Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 2008;30(4):749-60.

49. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A: Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(36):iii, ix-x, 1-86.
50. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, Francis PL, Oh PI: 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. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3223-37.
51. Rodríguez SP, Fariña D, Bauer G: Respiratory syncytial virus prophylaxis in a high-risk population in Argentina: a cost-effectiveness analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):660-1.
52. Nuijten MJ, 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.
53. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F: Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health* 2006;42(5):253-8.
54. ElHassan NO, Sorbero ME, Hall CB, Stevens TP, Dick AW.: Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(10):1070-6.
55. Raya OL, Marquez CS, Navarro Caballero JA, Portero R: Cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of hospital admissions for syncytial respiratory virus in pre-term babies born at 32 to 35 weeks. www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa/2006
56. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, Fitch Warner K.: [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]. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(4):316-24.
57. Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ: The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2005;15(3):251-5.

58. Chiroli S M: Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Ital J Pediatr* 2005;31:188–94.
59. Yount LE, Mahle WT: Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004;114(6):1606-11.
60. Strutton DR, Stang PE: Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl):S157-62.
61. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH: Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):237-44.
62. Chan PW, Abdel-Latif ME: Cost of hospitalization for respiratory syncytial virus chest infection and implications for passive immunization strategies in a developing nation. *Acta Paediatr* 2003;92(4):481-5.
63. Lapeña López de Armentia S, Robles García MB, Martínez Badás JP, Castañón Fernández L, Mallo Castaño J, Herrero Mendoza B, Alvaro Iglesias E: [Potential impact and cost-efficacy of bronchiolitis prophylaxis with palivizumab in preterm infants with a gestational age of less than 33 weeks]. *An Pediatr (Barc)* 2003;59(4):328-33.
64. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, Graham D, Grimwood K, Pattemore PK, Schousboe M: Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2002;38(4):352-7.
65. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, Gilli C, Laffaire E: Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(4):287-91.
66. Simpson S, Burls A: A Systematic Review of the Effectiveness and Cost–Effectiveness of Palivizumab (Synagis®) in the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Infants at High Risk of Infection. University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology, Birmingham, 2011.
67. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, Desai SA: Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000;22(11):1357-69.

68. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M: Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants-implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000;83(2):122-7.
69. Barton LL, Grant KL, Lemen RJ: Respiratory syncytial virus immune globulin: decisions and costs. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(1):20-8.
70. Oelberg D, Reininger M, Van Eeckhout J: A cost-benefit analysis of respiratory syncytial virus hyperimmune globulin (RSV-IVIG) in high-risk infants. *Neonatal Intensive Care* 1998; 11: 29-33.
71. Hay JW, Ernst RL, Meissner HC: Respiratory syncytial virus immune globulin: a cost-effectiveness analysis. *Am J Man Care* 1996; 2: 851-61.
72. Shireman TI, Braman KS: Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1251-5.
73. Schrand LM, Elliott JM, Ross MB, Bell EF, Mutnick AH: A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1186-93.
74. Numa A: Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health* 2000;36(5):422-7.
75. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM: Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):55-61.
76. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA: Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):419-27.
77. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B: The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *J Med Econ* 2013;16(1):115-24.
78. Hussman JM, Li A, Paes B, Lanctôt KL: A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12(5):553-67.
79. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA: The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *J Med Econ* 2010;13(3):453-63.

80. Prescott WA Jr1, Doloresco F, Brown J, Paladino JA: Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010;28(4):279-93.
81. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M: Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
82. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J: Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1034-41.

Priloga 1:

Preglednica XVI: Prilagojene verjetnosti za smrt, ob upoštevanju vpliva okužbe z RSV.

Starost	Hospitalizirani zaradi RSV	Kontrolna skupina
0	0,06303	0,01234
1	0,03791	0,00750
2	0,01279	0,00265

Preglednica XVII: Izravnane verjetnosti smrti za leto 2007. Vrednosti so izračunane za oba spola skupaj. Upoštevali smo vrednosti od vključno starosti 3 let.

Starost	Izravnana verjetnost smrti - skupno
0	0,00282
1	0,00030
2	0,00027
3	0,00022
4	0,00018
5	0,00015
6	0,00013
7	0,00011
8	0,00010
9	0,00009
10	0,00009
11	0,00011
12	0,00014
13	0,00018
14	0,00022
15	0,00028
16	0,00035
17	0,00042
18	0,00052
19	0,00063
20	0,00073
21	0,00078

22	0,00079
23	0,00075
24	0,00070
25	0,00067
26	0,00068
27	0,00071
28	0,00074
29	0,00076
30	0,00076
31	0,00076
32	0,00077
33	0,00080
34	0,00083
35	0,00086
36	0,00091
37	0,00100
38	0,00112
39	0,00126
40	0,00141
41	0,00155
42	0,00170
43	0,00188
44	0,00212
45	0,00239
46	0,00270
47	0,00306
48	0,00343
49	0,00379
50	0,00415
51	0,00451
52	0,00495
53	0,00545
54	0,00599

55	0,00650
56	0,00697
57	0,00744
58	0,00799
59	0,00863
60	0,00935
61	0,01015
62	0,01106
63	0,01207
64	0,01303
65	0,01400
66	0,01518
67	0,01661
68	0,01827
69	0,02018
70	0,02231
71	0,02473
72	0,02752
73	0,03067
74	0,03405
75	0,03780
76	0,04187
77	0,04625
78	0,05123
79	0,05677
80	0,06277
81	0,06962
82	0,07789
83	0,08738
84	0,09728
85	0,10736
86	0,11807
87	0,13065

88	0,14528
89	0,16256
90	0,18186
91	0,20170
92	0,22263
93	0,24151
94	0,25875
95	0,27836
96	0,30095
97	0,32360
98	0,34663
99	0,37006
100+	0,39010

Priloga 2: Seznam zdravil za zdravljenje astme in piskanja.

R03AC02 – salbutamol

R03AC04 – fenoterol

R03AC12 – salmeterol

R03AC13 – formoterol

R03AK03 – fenoterol, ipratropijev bromid

R03AK06 – salmeterol, flutikazon

R03AK07 - beklometazondipropionat, formoterol / budesonid, formoterol

R03BA02 – budesonid

R03BA05 – flutikazon

R03BA07 – mometazon

R03BA08 – ciclesonid

R03BB04 – tiotropijev bromid

R03CC02 – salbutamol

R03CC08 – prokaterol

R03DA04 – teofilin

R03DA05 – aminofilin

R03DC01 – zafirlukast

R03DC03 – montelukast

Priloga 3: Stroški zdravljenja astme

Preglednica XVIII: Stroški zdravljenja astme oziroma piskanja ter njihov razpon.

Starost	Strošek zdravljenja	Razpon
1	42,29	33,83 - 50,75
2	49,08	39,27 - 58,9
3	52,88	42,31 - 63,46
4	57,07	45,66 - 68,48
5	54,17	43,34 - 65
6	58,52	46,82 - 70,23
7	63,25	50,6 - 75,9
8	68,91	55,13 - 82,69
9	71,45	57,16 - 85,74
10	68,85	55,08 - 82,62
11	70,38	56,3 - 84,45
12	76,38	61,11 - 91,66
13	77,25	61,8 - 92,7
14	72,51	58,01 - 87,01
15	69,51	55,6 - 83,41
16	69,80	55,84 - 83,76
17	70,25	56,2 - 84,3
18	71,79	57,43 - 86,14