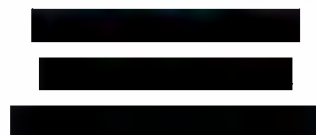


---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i  
perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu  
leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród  
dzieci w warunkach polskich**

Analiza ekonomiczna



Kraków, grudzień 2013

---

**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Spis treści**

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu .....	5
Kluczowe informacje z analizy .....	7
Streszczenie .....	8
1. Cel analizy ekonomicznej .....	13
2. Problem decyzyjny .....	14
2.1. Sposób finansowania .....	15
2.2. Oceniana technologia .....	15
2.3. Opcjonalne technologie .....	17
2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej .....	17
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej .....	21
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej .....	30
3.1. Strategia analityczna .....	30
3.2. Perspektywa ekonomiczna .....	31
3.3. Horyzont czasowy .....	31
3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej .....	32
3.5. Modelowanie .....	36
3.6. Ocena wyników zdrowotnych .....	48
3.7. Ocena kosztów .....	95
3.8. Dyskontowanie .....	104
3.9. Metody analizy wrażliwości .....	104
3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej .....	108
111 381 PLN .....	110
- 110	
- 110	
Na podstawie [26], [31], [32]; założono, że WTA = WTP .....	110
4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	131
4.1. Wyniki analizy podstawowej .....	131
4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości .....	138
4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i analizy wartości uzyskanych informacji .....	144
4.4. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej .....	146
5. Ograniczenia niniejszej analizy .....	148
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania .....	149
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	149
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	149
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	178
7. Dyskusja .....	180
8. Wnioski końcowe .....	183
9. Bibliografia .....	184



## Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-żyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-żyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EVPI	ang. <i>Expected value of perfect information</i> ; Oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Względny hazard
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IChP	Inwazyjna choroba pneumokokowa
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
IRR	ang. <i>Incidence rate ratio</i> Iloraz współczynników wystąpienia danego zjawiska
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza zgodna z intencją leczenia
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
NMB	ang. <i>Net Monetary Benefit</i> ; Współczynnik korzyści monetarnej netto
NTHI	ang. <i>non-typeable Haemophilus influenzae</i> Bezotoczkowa <i>H. influenzae</i>
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OZUŚ	Ostre zapalenie ucha środkowego
PCV13	Prevenar 13®
PCV7	Prevenar®
PHID-CV	Synflorix®
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSO	Program Szczepień Ochronnych
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> Ryzyko względne
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZOM	Zapalenie opon mózgowych
ZP	Zapalenie płuc (nieinwazyjne)

## Kluczowe informacje z analizy

■ Oceniono zasadność ekonomiczną stosowania produktu Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokom wśród niemowląt rozpoczynających cykl szczepień w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia w warunkach polskich. Oceniono czy stosowanie produktu leczniczego Synflorix® jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania schematów alternatywnych uwzględnionych w ramach istniejącej praktyki (stosowanie Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu lub brak szczepień przeciw pneumokokom). W opracowaniu uwzględniono proponowane warunki refundacji, tj.: ■  
■  
■

- ❖ Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokom zdrowych niemowląt rozpoczynających cykl szczepień w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi, ale wyższym kosztem zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom.

■  
■  
■  
■  
■

- ❖ W ramach analizy podstawowej wykazano, że ze względu na istotną różnicę w wysokości cen porównywanych szczepionek, stosowanie produktu Synflorix® jest kosztowo-użyteczne zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13®, nawet przy uwzględnieniu różnic w skuteczności praktycznej wspomnianych szczepionek (wyższej skuteczności PCV13 ze względu na obecność dodatkowych antygenów *S. pneumoniae*).
- ❖ W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano zadowalającą stabilność wnioskowania. Określono, że najwyższy wpływ na wnioskowanie cechuje parametry związane z wpływem ocenianych szczepionek na częstotliwość występowania zapalenia płuc i/albo ostrego zapalenia ucha środkowego.

■ W ramach analizy wartości uzyskanych informacji wykazano, że w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne stosowanie produktu Synflorix® w analizowanym wskazaniu powinno być finansowane ze środków publicznych na proponowanych zasadach. Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała, że przy progu kosztowej-użyteczności równym 111 381 PLN ■  
■  
■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix® (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana; *GlaxoSmithKline*) w zapobieganiu zakażeniom pneumokokami (*Streptococcus pneumoniae*) wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepień przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1) w warunkach polskich.

Wyniki niniejszego opracowania pozwoliły ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy podjęcia decyzji o finansowaniu technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania Synflorix® w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

### Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: punkty końcowe badań klinicznych i punkty końcowe analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią zdrowe dzieci predysponowane do pełnego schematu szczepień przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [63] nieobjęte szczepieniami przeciw pneumokokom w ramach Programu Szczepień Ochronnych w aktualnej formie) (P),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Synflorix® (PHID-CV) w schemacie szczepień: 3 dawki przed ukończeniem 6. miesiąca życia oraz dawka przypominająca w drugim roku życia (schemat 3+1; interwencja 1.) (I),
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) w schemacie szczepień 3 dawki przed ukończeniem 6. miesiąca życia oraz dawka przypominająca w drugim roku życia (schemat 3+1; interwencja 2.) oraz brak szczepień przeciw pneumokokom (interwencja 3.) (C),
- do efektów zdrowotnych (O) uwzględnionych w niniejszej analizie (punktów końcowych badań klinicznych) należą: wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej, wystąpienie powikłań po inwazyjnej chorobie pneumokokowej, wystąpienie zapalenia płuc (nieinwazyjnego, bez względu na etiologię), wystąpienie ostrego zapalenia ucha środkowego (bez względu na etiologię), zgon (niezależnie od przyczyny),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, liczby wystąpień poszczególnych objawowych zakażeń (inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego), kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [31] (por. rozdział 3.4.) (O).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [26].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono ceny i limity refundacji

---





Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Estymację praktycznej skuteczności porównywanych szczepionek (PHID-CV, PCV13) w warunkach polskich przeprowadzono przy uwzględnieniu różnicy w ich potencjale immunogennym, tj. różnicy w liczbie i charakterze antygenów *S. pneumoniae* uwzględnionych w porównywanych szczepionkach oraz obecności białka D w PHID-CV zapewniającego dodatkową ochronę wobec zakażeniom wywołanym NTHI (por. rozdział 3.6.). Poza wpływem na zakażenia wywołane serotypami „szczepionkowymi”, w opracowaniu uwzględniono: seroprotekcję krzyżową po zastosowaniu PHID-CV w odniesieniu do serotypów 6A i 19A *S. pneumoniae* i wpływu zastosowania PHID-CV na występowanie objawowych zakażeń wywoływanych NTHI (tylko ostre zapalenia ucha środkowego).

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (z wynikami zdrowotnymi w postaci lat życia) oraz kosztów-użyteczności (z wynikami zdrowotnymi w postaci lat życia skorygowanych o jakość).

Próg opłacalności (maksymalny koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego – roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 111 381 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2009-2011; por. rozdział 13.3.1.).

Horyzont czasowy niniejszej analizy został ustalony na poziomie trwania życia osoby z analizowanej populacji.

#### Wyniki analizy

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że stosowanie produktu Synflorix® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu jego współfinansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi,
- jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego (ICUR niższy od 111 381 PLN), ale
- jest zasadne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (ICUR niższy od 111 381 PLN),

w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom (postępowanie przeważające w ramach istniejącej praktyki).

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie ocenianego produktu przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji jest mniej efektywne klinicznie, ale istotnie tańsze i kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13® zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano zadowalającą stabilność wnioskowania przedstawionego powyżej. Określono, że najwyższy wpływ na wnioskowanie cechuje parametry związane z wpływem ocenianych szczepionek na częstotliwość występowania zapalenia płuc i/albo ostrego zapalenia ucha środkowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników analizy wartości uzyskanych informacji ustalono, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynoszącej 111 381 PLN stosowanie ocenianego produktu przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji wiąże się z najniższym kosztem eliminacji niepewności związanej z wyborem tego sposobu postępowania jako optymalnego pod względem kosztowej-użyteczności z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Wykazano tym samym, że wnioskowana technologia jest optymalna pod względem kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- przy estymacji niektórych parametrów wykorzystano dane dotyczące IChP określone na podstawie informacji z KOROUN (dane uwzględniające tylko biemie zgłaszane przypadki zachorowań i w najlepszym przypadku przedstawiające wykrywalność w miejsce rzeczywistej zapadalności),
- zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ustalono długość trwania ochrony indukowanej szczepieniami na poziomie okresu dostępności danych klinicznych dla tych szczepionek – wydaje się prawdopodobne iż raportowana w badaniach klinicznych skuteczność szczepień przeciw pneumokokom może dłużej utrzymywać się wśród dzieci z analizowanej populacji,
- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PCV13 w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP poczyniono szereg założeń mających na celu określenie tej skuteczności w warunkach polskich – nie jest możliwe do przewidzenia czy estymowane zależności będą obserwowane w praktyce klinicznej,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PHID-CV w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP w warunkach polskich poczyniono szereg założeń mających na celu estymację tej skuteczności w warunkach polskich na podstawie wyników badań klinicznych określonych w innych warunkach (fińskich, czeskich czy krajów Ameryki Południowej),
- w opracowaniu uwzględniono najlepsze wśród odnalezionych dane dotyczące zapadalności na IChP, OZUŚ i ZP, przy czym charakter i warunki przeprowadzenia uwzględnionych badań mogą budzić wątpliwości w zakresie ich ekstrapolacji na warunki polskie,
- w opracowaniu uwzględniono wpływ przejściowych stanów klinicznych (niepowikłana IChP, OZUŚ, ZP) na jakość życia dzieci z analizowanej populacji; ze względu na ograniczenia dostępnych metod oceny jakości życia wśród dzieci, a także ograniczenia metod oceny wpływu przejściowych stanów klinicznych na jakość życia, uwzględnione dane również cechuje niepewność.

#### Wnioski

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Ze względu na istotną różnicę w wysokości cen porównywanych szczepionek stosowanie produktu Synflorix® jest kosztowo-użyteczne zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13®, nawet przy uwzględnieniu różnic w skuteczności praktycznej wspomnianych szczepionek (wyższej skuteczności PCV13 ze względu na obecność dodatkowych antygenów *S. pneumoniae*).

## **1. Cel analizy ekonomicznej**

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix® (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana; *GlaxoSmithKline*) w zapobieganiu zakażeń pneumokokami (*Streptococcus pneumoniae*) wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepień przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1) w warunkach polskich.

## 2. Problem decyzyjny

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: punkty końcowe badań klinicznych i punkty końcowe analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią zdrowe dzieci predysponowane do pełnego schematu szczepień przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [63] nieobjęte szczepieniami przeciw pneumokokom w ramach Programu Szczepień Ochronnych w aktualnej formie) **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Synflorix® (PHID-CV) w schemacie szczepień: 3 dawki przed ukończeniem 6. miesiąca życia oraz dawka przypominająca w drugim roku życia (schemat 3+1; interwencja 1.) **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) w schemacie szczepień 3 dawki przed ukończeniem 6. miesiąca życia oraz dawka przypominająca w drugim roku życia (schemat 3+1; interwencja 2.) oraz brak szczepień przeciw pneumokokom (interwencja 3.) **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie (punktów końcowych badań klinicznych) należą: wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej, wystąpienie powikłań po inwazyjnej chorobie pneumokokowej, wystąpienie zapalenia płuc (nieinwazyjnego, bez względu na etiologię), wystąpienie ostrego zapalenia ucha środkowego (bez względu na etiologię), zgon (niezależnie od przyczyny),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, liczby wystąpień poszczególnych objawowych zakażeń (inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego), kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [31] (por. rozdział 3.4.) **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o finansowaniu technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania Synflorix® w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

---

## **2.1. Sposób finansowania**

Firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Synflorix®.

Proponowany sposób refundacji obejmuje:

- wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dla zakresu wskazań objętych refundacją umożliwiającą zastosowanie wnioskowanego produktu wśród dzieci z analizowanej populacji,
- utworzenie osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego niemającego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na celu przedstawienie Decydentom wszystkich aspektów związanych z rozważanym problemem decyzyjnym w ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację komparatora (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.7.2. i informacje przedstawione w [37]).

## **2.2. Oceniana technologia**

### **2.2.1. Charakter ocenianej interwencji**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Synflorix® (PHID-CV) w czynnym uodparnianiu przeciwko zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* u zdrowych niemowląt w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 6. miesiąca życia nieobjętych szczepieniami przeciw pneumokokom w ramach Programu Szczepień Ochronnych w istniejącej formie (dzieci predysponowanych do zastosowania pełnego schematu szczepień, tj. 3+1 z pominięciem dzieci z grup wysokiego ryzyka [37]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [37].

Na uwagę zasługuje, że model dołączony do niniejszego opracowania pozwala uzyskać wyniki również przy uwzględnieniu stosowania produktu Synflorix® w schemacie 2+1 jako szczepienia obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych (PSO).

Przedstawiony powyżej sposób refundacji został uwzględniony wyłącznie na potrzeby przygotowanej przez ██████████ i GSK publikacji mającej na celu ocenę zasadności ekonomicznej wspomnianego sposobu refundacji – model został przygotowany dla szerszego problemu decyzyjnego niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

### **2.2.2. Dawkowanie ocenianej interwencji**

W odniesieniu do szczepień nie jest stosowane pojęcie zdefiniowanej dawki dziennej (DDD), natomiast przedstawiany jest schemat podawania (produkt Synflorix® nie ma ustalonej zdefiniowanej dziennej dawki (J07AL52) [27], [28]).

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml (schemat 3+1). Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6. tygodnia życia [63].

Możliwe jest również podawanie szczepionki Synflorix® w alternatywnym, dwudawkowym schemacie z dawką przypominającą (2+1), gdy szczepienia wykonywane są w ramach powszechnego szczepienia niemowląt (z wysokim stopniem wykonawstwa szczepień wśród predysponowanych dzieci). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pierwsza dawka w schemacie 2+1 może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później. Wśród dzieci objętych obowiązkiem szczepień zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego [63].

W ramach analizy podstawowej założono, że wnioskowana interwencja podawana będzie w schemacie 3+1. Nie jest pewne czy wnioskowany sposób refundacji ocenianej technologii zapewni wyszczepialność dzieci z analizowanej populacji na poziomie wystarczającym do pojawienia się odpowiedniej ochrony populacyjnej przeciw pneumokokom – z tego powodu w przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono schemat 3+1.

---



2.2. Oceniana technologia

2.3. Opcjonalne technologie

2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

---

Rozważając finansowanie szczepionki przeciw pneumokokom w ramach refundacji, zgodnie z dawkowaniem ocenianego produktu w ramach badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w opracowaniu założono, że wśród dzieci z analizowanej populacji pierwsza dawka będzie podana w 2. miesiącu życia, druga dawka w 4. miesiącu, a trzecia w 6. miesiącu życia. Uwzględniono, że dawka przypominająca podana będzie w 15. miesiącu życia – na podstawie warunków badań klinicznych [49], [50], [51], [52], [53] i innych badań oceniających immunogenność ocenianego produktu (por. [38]).

W sytuacji włączenia szczepień preparatem Synflorix<sup>®</sup> do PSO, zgodnie z dawkowaniem ocenianego produktu w ramach badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w opracowaniu założono, że wśród dzieci z analizowanej populacji pierwsza dawka będzie podana w 2. miesiącu życia, a druga dawka w 5. miesiącu życia. Uwzględniono, że dawka przypominająca podana będzie w 15. miesiącu życia – na podstawie warunków badań klinicznych [49], [50], [51], [52], [53] i innych badań oceniających immunogenność ocenianego produktu (por. [38]).

Zużycie ocenianego produktu określono na poziomie 1 opakowania (ampułkostrzykawka 0,5 ml) na jedno podanie szczepionki.

### **2.3. Opcjonalne technologie**

Mając na uwadze istniejącą praktykę kliniczną wśród osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako opcjonalne technologie uwzględniono:

- stosowanie produktu Prevenar 13<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu (interwencja 2.) oraz
- brak szczepień przeciw pneumokokom (interwencja 3.) [37].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez ██████████ ██████████ Analizie problemu decyzyjnego [37].

Dawkowanie interwencji 2. uwzględniono na takim samym poziomie jak ocenianej technologii, tj. założono schemat 3+1.

### **2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej**

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Synflorix<sup>®</sup> [63] oraz zakres wnioskowanego wskazania [37].

---



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

*pneumoniae*, placebo), w niniejszym opracowaniu ekonomicznym uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych sposobów postępowania profilaktycznego.

Uwzględnionymi w ramach niniejszego opracowania punktami końcowymi badań klinicznych są:

- inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHp),
- zapalenie płuc (ZP),
- ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mające wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).

W ramach przygotowanego przez ██████████ przeglądu systematycznego [38] zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa stosowania preparatu Synflorix® w szczepieniach dzieci w odniesieniu do preparatu Prevenar 13® lub braku szczepień przeciw pneumokokom.

Tym samym w ramach oceny zasadności ekonomicznej stosowania preparatu Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokom wśród dzieci z analizowanej populacji nie uwzględniono działań niepożądanych stosowania porównywanych technologii medycznych. Ustalono, że działania niepożądane pojawiające się częściej pomiędzy porównywanymi grupami dzieci mają charakter lokalny, nie generują dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego czy świadczeniobiorcy i nie mają wpływu na jakość życia szczepionego dziecka.

W opracowaniu uwzględniono bezpośrednie efekty zastosowania szczepień (efekty indukowane podaniem szczepionki) oraz, w przypadku „wyszczepialności” wyższej od 50% [117], efekty pośrednie (populacyjne, manifestujące się zarówno u szczepionych jak i nieszczepionych osób i wynikające głównie z redukcji nosicielstwa chorobotwórczych patogenów).

Mając na uwadze oczekiwany stopień wykonawstwa szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem porównywanych technologii (por. rozdział 2.4.) w opracowaniu pominięto efekty pośrednie zastosowania szczepień przeciw pneumokokom. Uwzględniono wyłącznie efekty bezpośrednio indukowane zastosowaniem szczepionki.

---

Tym samym tekst poniżej dotyczy efektów pośrednich niezwiązanych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym, jednak uwzględnionych w modelu analitycznym (model został stworzony dla szerszego problemu decyzyjnego niż uwzględniono w opracowaniu – w modelu istnieje możliwość realizacji PSO z uwzględnieniem wnioskowanej technologii).

Ze względu na charakter przeprowadzonego modelowania obejmujący kohortowy model Markowa (uwzględniono efekty wyłącznie manifestujące się wśród osób w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku; por. rozdział 3.5.) konserwatywnie założono, że jeżeli występują efekty wynikające z obecności odporności populacyjnej lub zjawiska wymiany serotypów manifestować się one będą tylko wśród obserwowanej kohorty (np. po osiągnięciu odpowiedniego wieku) zarówno w trakcie trwania bezpośredniej ochrony indukowanej szczepieniem jak i po zakończeniu okresu ochrony indukowanej szczepionką (szczepione dzieci nawet po wygaśnięciu bezpośredniej ochrony będą mniej narażone na kontakt z chorobotwórczym patogenem).

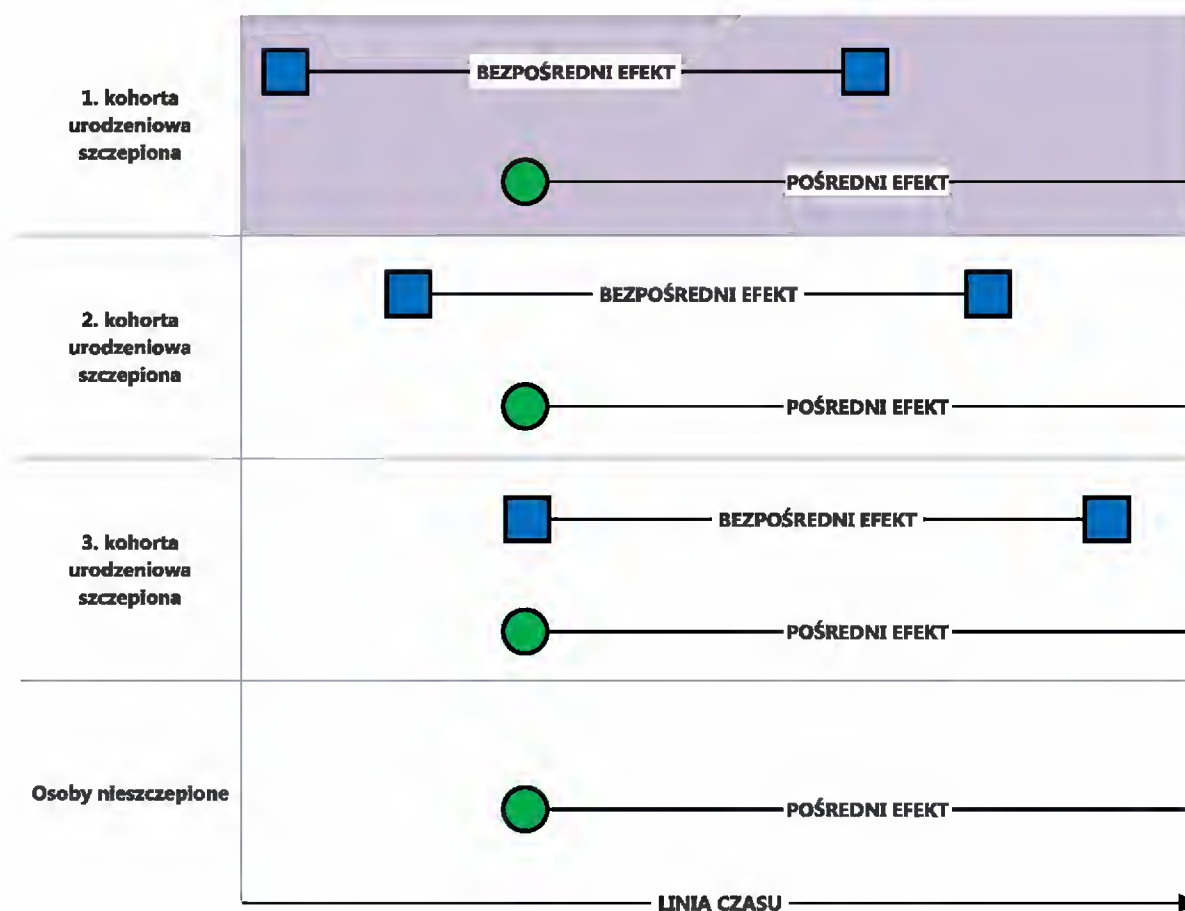
Nie przeprowadzono obserwacji osób mających kontakt ze szczepionymi dziećmi, ale również nie uwzględniono corocznego zaszczepienia kolejnych kohort urodzeniowych i włączenia ich do obserwacji – nie przeprowadzono modelowania populacyjnego.

Założono, że przy braku uwzględnienia kosztu corocznych szczepień przeciw pneumokokom uwzględnienie efektów populacyjnych wśród osób niezaszczepionych będzie cechowała nieprawidłowość przy korelacji koszt-efekt (przede wszystkim na tej podstawie pominięto efekty kliniczne wśród nieszczepionych osób).

Mając na uwadze dyskontowanie (por. rozdział 3.8.), powyższe założenie należy traktować jako konserwatywne – istotna redukcja wystąpienia zapalenia płuc czy inwazyjnej choroby pneumokokowej obserwowana bardzo szybko po wprowadzeniu masowych szczepień przeciw pneumokokom (od 3. lub 4. roku), np. wśród osób w wieku powyżej 65. roku życia [79], [81], [149]-[151], [201], w ramach niniejszego modelowania manifestować się będzie dopiero pod koniec horyzontu czasowego z niskim wpływem na wyniki modelowania.

Poczyniona implementacja efektów pośrednich może być zobrazowana jak na rysunku poniżej (uproszczony schemat dla pierwszych 3 lat realizacji masowych szczepień przeciw pneumokokom, zakładający pojawienie się efektów pośrednich od początku 3. roku realizacji szczepień masowych).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.



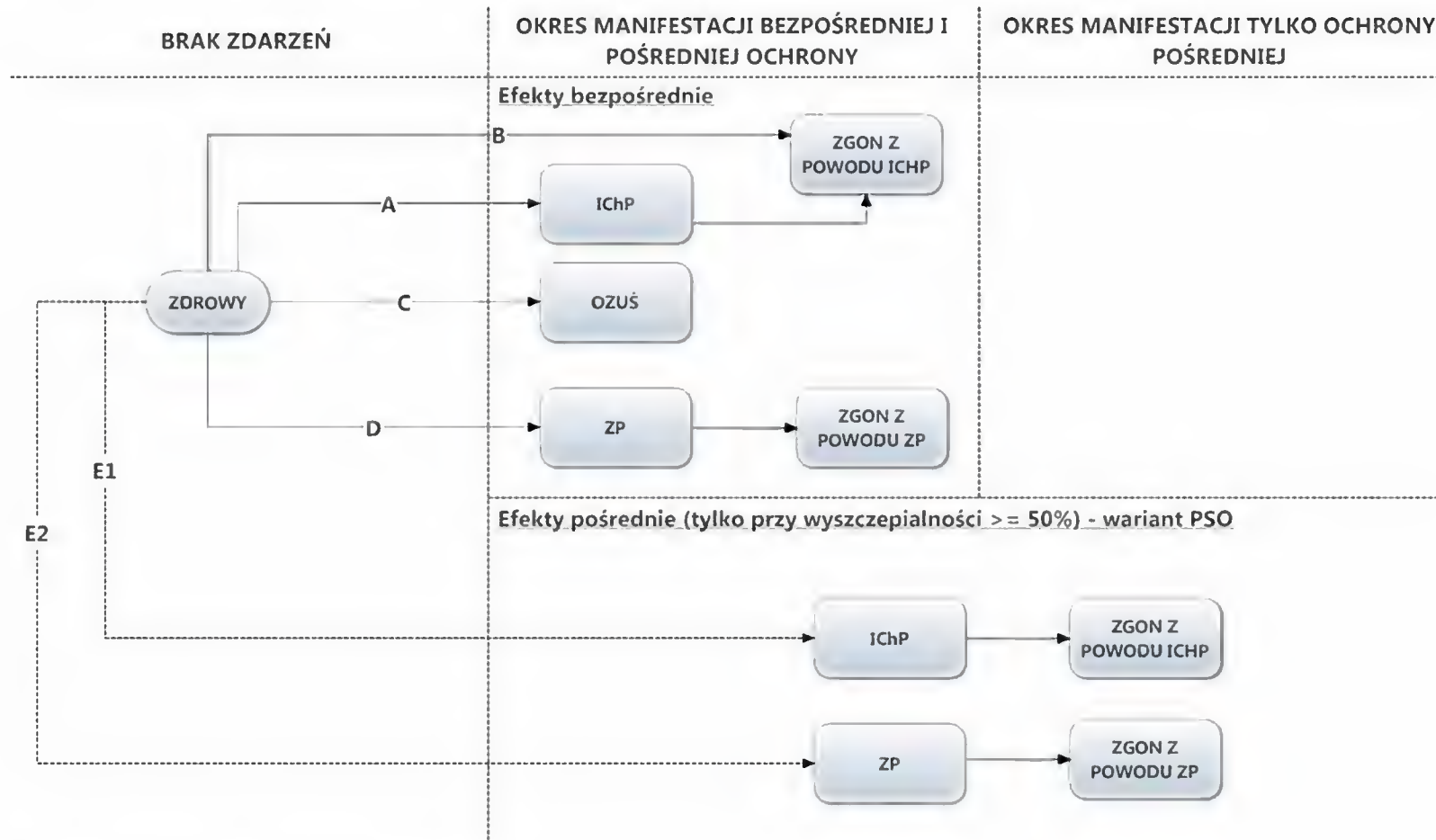
Rysunek 1. Schemat efektów klinicznych masowych szczepień przeciw pneumokokom w ujęciu populacyjnym. Fioletowym wypełnieniem oznaczono pacjentów i efekty uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Z przedstawionego rysunku wyraźnie wynika, iż w przypadku oczekiwanej obecności efektów pośrednich obserwacja wyłącznie kohorty szczepionych dzieci stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego ze względu na pominięcie efektów szczepień obserwowanych u osób nieszczepionych.

W ramach modelu konserwatywnie założono, że efekty populacyjne na poziomie raportowanym w badaniach: [79], [81], [149]-[151], [201] będą obserwowane od 4. roku od wprowadzenia masowych szczepień przeciw pneumokokom (uwzględnione informacje kliniczne dotyczą 3. lub 4. roku od wprowadzenia masowych szczepień [79], [81], [149]-[151], [201]). Założenie jest zgodne z wynikami meta-analizy [196], w ramach której od 3-4. roku zaobserwowano nieistotne zmiany w efektach populacyjnych względem IChP przy uwzględnieniu wszystkich serotypów.

Uwzględniony w opracowaniu schemat wpływu szczepień przeciw pneumokokom na analizowane punkty końcowe (wskaźniki efektywności uwzględnione w opracowaniu) przedstawiono na rysunku poniżej.





Rysunek 2. Schemat wpływu szczepień przeciw pneumokokom.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono bezpośredni wpływ szczepień przeciw pneumokokom na:

- częstotliwość wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) – wpływ oznaczony jako A na powyższym rysunku (por. rozdział 3.6.1.),
- częstotliwość wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii (OZUŚ) – wpływ oznaczony jako C na powyższym rysunku (por. rozdział 3.6.3.),
- częstotliwość wystąpienia nieinwazyjnego zapalenia płuc (ZP) – wpływ oznaczony jako D na powyższym rysunku (por. rozdział 3.6.2.)

oraz, w przypadku wyszczepialności kohorty urodzeniowej na poziomie wyższym lub równym 50% (wariant PSO uwzględniony wyłącznie w modelu – wariant niezwiązany z rozważanym problemem decyzyjnym), pośredni wpływ na:

- częstotliwość wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) – wpływ oznaczony jako E1 na powyższym rysunku,
- częstotliwość wystąpienia nieinwazyjnego zapalenia płuc – wpływ oznaczony jako E2 na rysunku powyżej (por. rozdział 3.6.5.).

Nie odnaleziono żadnych informacji potwierdzających pośredni wpływ zastosowania szczepień przeciw pneumokokom na występowanie ostrego zapalenia ucha środkowego. Z tego powodu w ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono redukcji występowania OZUŚ wynikającej z odporności populacyjnej.

Redukcja śmiertelności wśród pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową może przebiegać zgodnie z dwoma mechanizmami:

- redukcji częstotliwości wystąpienia IChP bez wpływu na wskaźnik śmiertelności pacjenta z inwazyjną chorobą pneumokokową (wpływ A z rysunku powyżej) i/albo
- redukcji wskaźnika śmiertelności pacjenta z inwazyjną chorobą pneumokokową poprzez zapobieganie wystąpieniu objawowych zakażeń wywołanych przez najbardziej zjadliwe serotypy *S. pneumoniae* (wpływ B z rysunku powyżej, zakładający brak zjawiska wymiany serotypów oraz istotnie różną zjadliwość poszczególnych serotypów *S. pneumoniae*).

Mając na uwadze brak dowodów potwierdzających wpływ szczepionki na wskaźnik śmiertelności pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono tego efektu. Ze względu na powszechne uwzględnienie wpływu szczepień na obydwa aspekty (por. m.in. [44]), w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ zastosowania szczepionki przeciw pneumokokom na wskaźnik śmiertelności pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową (tj. uwzględniono dodatkową redukcję śmiertelności poprzez redukcję IChP wywoływanej serotypami szczepionkowymi).

---

W ramach analizy podstawowej założono, że wspomniany wskaźnik będzie stały i niezależny od serotypów *S. pneumoniae* wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową (założenie uwzględnione we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego, por. rozdział 6.2.).

W opracowaniu uwzględniono podwyższoną śmiertelność pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową oraz pacjentów z zapaleniem płuc leczonych szpitalnie. Poza zdarzeniami powikłanymi śmiercią uwzględniono trwałe powikłania inwazyjnej choroby pneumokokowej (por. rozdział 3.5.).

Dodatkowo w ramach niniejszego opracowania uwzględniono przeżycie całkowite osób z analizowanej populacji określone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [62].

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniających osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Uwzględniono badania kliniczne dotyczące ocenianego produktu Synflorix® (PHID-CV) lub jego prekursora 11-PHID-CV lub, w przypadku braku badań dotyczących ww. produktów, uwzględniono wyniki badań dla szczepionki referencyjnej – PCV7 (Prevenar®).

W przypadku oceny skuteczności klinicznej komparatora dla ocenianej technologii – produktu Prevenar 13®, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności klinicznej tego produktu w odniesieniu do istotnych punktów końcowych (brak wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających punkty końcowe inne niż surogaty kliniczne, tj. immunogenność szczepionek), wykorzystano wyniki badań dla produktu Synflorix® lub wyniki badań dla szczepionki referencyjnej – PCV7 (Prevenar®).

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatorów na drodze przystosowania wyników odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego [38] badań i opracowań wtórnych, w tym przede wszystkim: [47]-[53], [65], [75], [76], [101], [167]-[170], [187], [188], [191] przy ocenie efektów bezpośrednich szczepień przeciw pneumokokom oraz [79], [81], [149]-[151], [201] przy ocenie efektów pośrednich szczepień przeciw pneumokokom (wariant PSO nie dotyczący rozważanego problemu, niemniej jednak dostępny z poziomu modelu decyzyjnego; por. rozdziały: 3.5. i 3.6.).

W ramach modelowania wyniki ww. doniesień naukowych przystosowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie najbardziej odpowiednich dla warunków polskich wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* czy bezotczkowego *H. influenzae* (ang.

*non-typeable Haemophilus influenzae*; NTHI) w wywoływaniu poszczególnych objawowych zakażeń [42]-[46], [53], [55], [56], [65], [68], [74] (por. rozdział: 3.5.).

Estymację praktycznej skuteczności porównywanych szczepionek (PHID-CV, PCV13) przeprowadzono przy uwzględnieniu różnicy w ich potencjale immunogennym, tj. różnicy w liczbie i charakterze antygenów *S. pneumoniae* uwzględnionych w porównywanych szczepionkach oraz, w ramach analizy wrażliwości, obecności białka D w PHID-CV (por. rozdział 3.6.).

Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających wpływ dodatkowych antygenów obecnych w PCV13 (antygeny serotypów 3, 6A i 19A) na efekty zdrowotne zastosowania szczepień przeciw pneumokokom. Co więcej zarówno ocenianą szczepionkę PHID-CV jak i szczepionkę prekursorową PCV7 cechuje istotna immunogenność wobec serotypów 6A i 19A [38]. Możliwe jest, że obecność 3 dodatkowych antygenów w PCV13 nie przełoży się na istotnie wyższą redukcję inwazyjnej choroby pneumokokowej w odniesieniu do PHID-CV.

Z drugiej strony retrospektywna analiza kohort szczepionych z wykorzystaniem PCV7 i PHID-CV w Kanadzie wykazała, że obecność antygenów serotypów *S. pneumoniae* 1, 5 i 7F istotnie przekłada się na wyższą redukcję częstotliwości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej [187]. Dodatkowo wyniki badania obserwacyjnego o akronimie HERACLES (badanie populacyjne z historyczną grupą kontrolną) [188], [198] świadczą, że obecność 6 dodatkowych antygenów w PCV13 istotnie przekłada się na wyższą redukcję występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej po zastosowaniu PCV13 w odniesieniu do stosowania PCV7.

Z dużym prawdopodobieństwem 3 dodatkowe antygeny zawarte w PCV13 miałyby istotny wpływ na obserwowaną efektywność praktyczną szczepień przeciw pneumokokom, wyższą od zastosowania PHID-CV, ale wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: istotnym rozpowszechnieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami 6A, 19A i 3 *S. pneumoniae* oraz braku seroprotekcji krzyżowej PHID-CV wobec serotypów 6A i 19A *S. pneumoniae*. Jednak obydwa ww. warunki z wysokim prawdopodobieństwem nie będą spełnione w warunkach polskich.

W ramach niniejszej analizy konserwatywnie przyjęto, że wyższy potencjał immunogeny PCV13 wynikający z obecności 3 dodatkowych serotypów *S. pneumoniae* przełoży się na wyższą redukcję występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w warunkach polskich (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1. i rozdziale 3.6.5.2.).

Z drugiej strony, wskazanego aspektu nie uwzględniono w przypadku redukcji występowania zapalenia płuc czy redukcji występowania ostrego zapalenia ucha środkowego. Dostępne dowody naukowe jednoznacznie wskazują na brak zależności obserwowanej efektywności praktycznej skoniugowanych

---

szczepionek pneumokokowych w zakresie analizowanych punktów końcowych od liczby antygenów w szczepionce (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 3.6.2., 3.6.3. i 3.6.5.1.).

Istnieją dowody wskazujące, że obecność białka D w szczepionce PHID-CV może przełożyć się na wyższą redukcję występowania objawowych zakażeń (przede wszystkim ostrego zapalenia ucha środkowego) wywołanych bezotoczkowymi formami *H. influenzae* (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.3.). Z tego powodu w ramach analizy podstawowej uwzględniono różnice we wpływie szczepionek PHID-CV i PCV13 na redukcję ostrych zapaleń ucha środkowego.

Wyniki badania COMPAS [101], [167] wskazują na brak istotnej statystycznie redukcji występowania ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego tymi patogenami, niemniej jednak przy istotnie niższej zapadalności w grupie kontrolnej niż zakładano. Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości testowano brak wpływu białka D na obserwowaną skuteczność szczepionki PHID-CV (testowano scenariusz zakładający taki sam wpływ obydwu szczepionek na OZUŚ). Aspekt szczegółowo został omówiony w rozdziale 3.6.3..

██  
██  
██  
██  
██

Dostępne dane wskazują, że bezpośrednia skuteczność kliniczna i immunogenność zastosowania ww. schematów jest porównywalna [38]. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie różnice w bezpośredniej efektywności szczepień przeciw pneumokokowych w zakresie redukcji IChP w ramach stosowania porównywanych schematów szczepień, przede wszystkim mając na względzie wyniki badania FinIP [49], [191] (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.).



### **3.2. Perspektywa ekonomiczna**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [31] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (np. absencja pracownicza opiekunów dziecka) nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również wiarygodnych danych potwierdzających wpływ zastosowania szczepień przeciw pneumokokom na efekty związane z poszczególnymi kategoriami kosztu pośredniego [38].

### **3.3. Horyzont czasowy**

Skuteczność szczepionek przeciw pneumokokom została wykazana w ramach badań klinicznych uwzględniających okres maksymalnie do kilku lat (w przypadku badań obserwacyjnych dla szczepień masowych – por. m.in. [79], [81], [149]-[151], [196], [201]).

Bezpośredni wpływ na efekty zdrowotne w przypadku ocenianego produktu wykazano dla okresów obserwacji z zakresu od kilku miesięcy do kilku lat [38].

Szczepienie przeciw pneumokokom może wpływać na długość życia osoby z analizowanej populacji (redukcja liczby zgonów z powodu wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej czy zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji i/albo redukcja śmiertelności pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową w wyniku czynnego uodpornienia szczepionego dziecka na serotypy *S. pneumoniae* związane z niekorzystnym rokowaniem – wysoką śmiertelnością; por. rozdział 2.5.).

Co więcej, wprowadzenie szczepień przeciw pneumokokom jako szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) może spowodować pojawienie się efektów populacyjnych obserwowanych przez całe życie pacjenta, tj. po wygaśnięciu okresu bezpośredniej ochrony indukowanej szczepieniem, u osoby z analizowanej populacji mogą nadal manifestować się pośrednie efekty szczepień masowych.

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy niniejszej analizy ustalono na poziomie trwania życia osoby z analizowanej populacji.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Zgodnie z informacjami Głównego Urzędu Statystycznego dalsze trwanie życia dziecka z populacji generalnej będącego w wieku 2 miesięcy wynosi około 72,4 lata w przypadku chłopca oraz 80,7 lat w przypadku dziewczynki [62] – średnio 76,4 lat, przy uwzględnieniu odsetka dziewczynek w analizowanej populacji na poziomie odsetka urodzonych dziewczynek w 2010 roku (48,1%) [61].

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej arbitralnie ustalono na poziomie 120 lat (horyzont w ramach którego co najmniej 99,9998% osób z analizowanej populacji umrze).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy zmiany horyzontu czasowego w zakresie od 5 lat (horyzont zbliżony do maksymalnego okresu obserwacji skuteczności szczepionek przeciw pneumokokom w ramach opublikowanych badań klinicznych) do 120 lat (horyzont analizy podstawowej).

#### **3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej**

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [38] wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej stosowania szczepień przeciw pneumokokom w odniesieniu do braku interwencji przeciwpneumokokowej.

Dostępne źródła wskazują, że redukcja częstotliwości wystąpienia objawowych zakażeń pneumokokami (przede wszystkim inwazyjnej choroby pneumokokowej) może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5. i 3.3.).

Co więcej uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne mają istotny wpływ na jakość życia osób z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.6.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne:

- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).



Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [31].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 111 381 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2008 – 2010; por. rozdział 13.3.1.).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia [31]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia i różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),
- ilorazu kosztów-efektywności oraz ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 Rozporządzenia [31]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [31]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 Rozporządzenia [31]),
- cen zbytu netto, przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do każdego komparatora jest równy 111 381 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [31]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia [31],
- cen zbytu netto, przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii – stosowania PCV13 (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i § 5 ust 4 Rozporządzenia [31] uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICER/ICUR niższą od wysokości progu przy dodatkowym efekcie zdrowotnym lub wyższą od progu przy niższym efekcie zdrowotnym ocenianej interwencji w odniesieniu do komparatora.

Powyższe wartości wykorzystano również w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród osób z analizowanej populacji (por. rozdział 13.3.1.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie zdefiniowane powyżej punkty końcowe analizy ekonomicznej. Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej efektywna, kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto; ang. *net monetary benefit*; NMB).

W niniejszym raporcie przedstawiono wszystkie wymagane punkty końcowe analizy podstawowej [31]. Ze względu na obszerność danych wyniki analizy wrażliwości przedstawiono tylko fragmentarycznie. Wszystkie wymagane punkty końcowe poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zostały przedstawione w dołączonym do niniejszego opracowania modelu decyzyjnym.

---

Mając na uwadze, że proponowany sposób refundacji uwzględnia realizację porozumienia podziału ryzyka [37], zgodnie z § 5 ust. 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [31] wyniki analizy przedstawiono zarówno z uwzględnieniem jak i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

W części zasadniczej raportu (rozdział 4.) przedstawiono wyniki z uwzględnieniem porozumienia; w rozdziale 13.1. – bez uwzględniania proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Tekst poniżej dotyczy efektów pośrednich niezwiązanych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym, jednak uwzględnionym w modelu analitycznym (model został stworzony dla szerszego problemu decyzyjnego niż uwzględniono w opracowaniu).

Mając na celu przedstawienie wszystkich aspektów związanych z oceną zasadności ekonomicznej poszczególnych sposobów finansowania wnioskowanej technologii, w ramach wariantu analizy wrażliwości rozpatrującego realizację szczepień obowiązkowych z wykorzystaniem zarówno produktu Synflorix® jak i Prevenar 13® (wariant najbardziej prawdopodobny przy założeniu uwzględnienia PHID-CV w PSO w związku z aktualną praktyką przetargową dla szczepionek przeciw pneumokokom stosowanych wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka) przeprowadzono obliczenia mające na celu określenie kryteriów przetargowych dla wspomnianych szczepionek.

Określono korelację cen zbytu netto ww. szczepionek zapewniającą zrównanie ich kosztowej-użyteczności z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz oceniono jaki udział w kryteriach przetargowych powinna stanowić cena przy uwzględnieniu estymowanej różnicy w skuteczności praktycznej porównywanych szczepionek wynikającej m.in. z obecności 3 dodatkowych antygenów *S. pneumoniae* w PCV13 i ewentualnie białka nośnikowego D (pochodzącego z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) w PHID-CV.

W opracowaniu nie uwzględniono aktualnych kryteriów przetargowych dla szczepionek przeciw pneumokokom stosowanych wśród dzieci z grup ryzyka, gdyż kryterium jakościowe (pokrycie serotypów szczepionkowych wyższe od 90% [59]) nie spełnia żadna z analizowanych szczepionek (na podstawie aktualnych danych z 2011 roku [46]).

### 3.5. Modelowanie

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej.

Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe profilaktyki zakażeń pneumokokami, przy ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań poza horyzont ich obserwacji: [47]-[53], [65], [75], [76], [101], [167]-[170], [187], [188], [191] przy ocenie efektów bezpośrednich szczepień przeciw pneumokokom oraz [79], [81], [149]-[151], [201].

Modelowano dalsze losy pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia obserwowane w ramach badań klinicznych. W ramach oceny efektywności praktycznej względne wyniki badań klinicznych zostały przystosowane do warunków polskich poprzez m.in. uwzględnienie udziału poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w wywoływaniu IChP i/ albo wysokości wskaźników występowania IChP, ZP, czy OZUŚ w warunkach polskich lub w warunkach najbardziej zbliżonych do warunków polskich oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych, zidentyfikowano okres bezpośredniej ochrony indukowanej szczepieniami – parametr związany z ekstrapolacją wyników badań klinicznych (por. rozdział 13.2.).

Charakter modelowania obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich, określenie długoterminowych konsekwencji wprowadzenia szczepień przeciw pneumokokom wśród osób z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, wartości obniżenia jakości życia.

Powody przeprowadzenia modelowania:

- przeprowadzenie syntezy porównawczej pośredniej dla stosowania PHID-CV w odniesieniu do stosowania PCV13 w analizowanym wskazaniu ze względu na brak odpowiednich badań bezpośrednio porównujących wskazane interwencje w zakresie skuteczności praktycznej,
  - zniwelowanie ograniczeń badań klinicznych, w tym ograniczeń związanych z krótkim okresem obserwacji i/ albo oceną wyłącznie pierwszych zdarzeń u danego pacjenta (w przypadku częstych zdarzeń),
  - brak oceny skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych w skali użyteczności, tj. od 0 do 1 (np. ang. *time-to-trade off*, TTO), która mogłaby zostać bezpośrednio wykorzystana w ramach oceny ekonomicznej – wnioskowanie powinno obejmować określenie inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość [1], [31],
  - adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca m.in. na:
-

- dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych,
- przypisaniu udziału poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w wywoływaniu IChP,
- przypisaniu wysokości wskaźników występowania IChP, ZP, czy OZUŚ w warunkach polskich lub najbardziej zbliżonych do warunków polskich.

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy; por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca w trakcie pierwszych 20 lat obserwacji oraz długością cyklu ustaloną na poziomie 1 roku w trakcie kolejnych 100 lat obserwacji. Przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem 340 cykli (240 cykli miesięcznych oraz 100 cykli jednorocznych).

Analogiczne podejście zastosowano m.in. w analizie ekonomicznej przygotowanej przez *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) [121]. Wdrożone uproszczenie (zwiększenie długości cyklu po 20. roku horyzontu czasowego) miało na celu zwiększenie funkcjonalności modelu przy nieistotnym wpływie na wyniki końcowe modelowania ze względu na wdrożone dyskontowanie.

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- dostępne informacje z zakresu efektywności klinicznej porównywanych interwencji, w tym wskaźniki zapadalności, dotyczą z reguły rocznych interwałów, tym samym uwzględnienie krótszych cykli niż jeden rok nie będzie miało wpływu na precyzję oszacowań wyników analizy ekonomicznej,
- okres trwania modelowanych zdarzeń klinicznych (w ciągu jednego miesiąca wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone),
- częstotliwość podania szczepionek osobom z analizowanej populacji uwzględnia interwały co najmniej miesięczne (por. rozdział 2.2.2.).

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

---

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, natomiast w ramach analizy wrażliwości wnioskowanie z modelowania deterministycznego zwalidowano z wykorzystaniem modelowania probabilistycznego (przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości w celu określenia zakresu zmienności wyników modelowania),
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z trzech kohort różniących się schematem profilaktycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy, osoba z analizowanej populacji w wieku 2 miesięcy, predysponowana do stosowania pierwszej dawki szczepionki przeciw pneumokokom).

W celu określenia istotnych punktów końcowych, tj. liczby lat życia, liczby lat życia skorygowanych o jakość i kosztu w horyzoncie analizy, każdą z grup osób różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia 120-letniego okresu obserwacji; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (100 tys. dzieci w ramach analizy podstawowej lub 1 dziecko w ramach analizy wrażliwości). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie.

W grupie 1. uwzględniono szczepienia produktem Synflorix® (PHID-CV) w schemacie 3+1, w grupie 2. – szczepienia produktem Prevenar 13® (PCV13) w schemacie 3+1, a w grupie 3. pacjentów z analizowanej populacji – brak szczepień przeciw pneumokokom.

W opracowaniu wykorzystano model decyzyjny, którego uproszczony schemat został przedstawiony na rysunku poniżej.





Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

**Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.**

Akronim	Opis
BZ	Stan "Brak zdarzeń" skupiający osoby bez modelowanych stanów klinicznych
OZUŚ	Stan skupiający pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego
ZP	Stan skupiający pacjentów z nieinwazyjnym zapaleniem płuc
IChP	Stan skupiający pacjentów z niepowikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową
IChPp	Stan skupiający pacjentów z powikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową
poIChPp	Stan po wystąpieniu powikłanej inwazyjnej choroby pneumokokowej. Wśród pacjentów z analizowanego stanu może wystąpić stan "ZP", IChP" i "OZUŚ"
ZGON	Stan skupiający pacjentów zmarłych z jakiegokolwiek powodu.

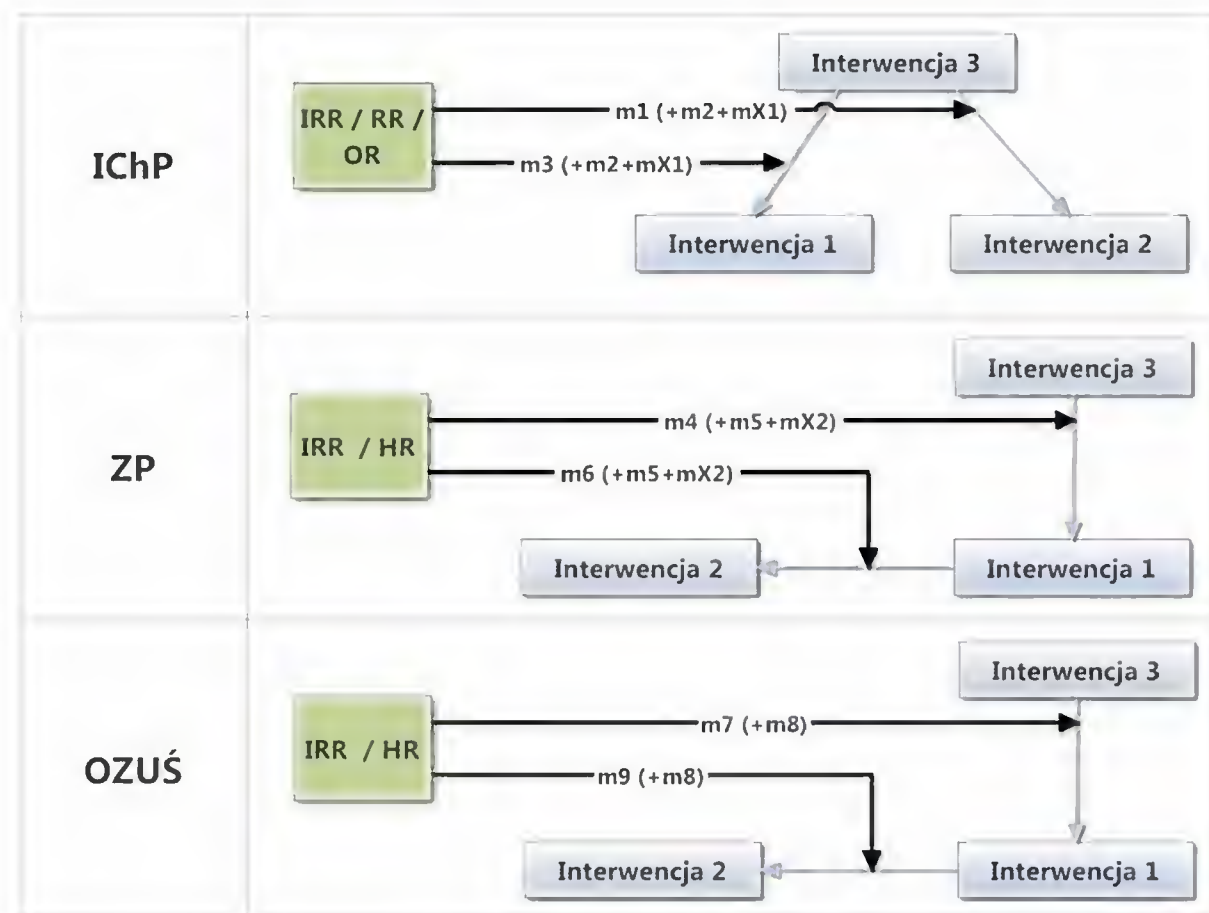
Osoba z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak zdarzeń”, gdzie dzieci z grupy 1. (Synflorix®) i 2. (Prevenar 13®) otrzymują pierwszą dawkę szczepionki w punkcie początkowym. W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na przejściowe zakażenie (IChP, ZP, OZUŚ), pozostać w obecnym, przejść do stanu związanego z powikłaną chorobą pneumokokową lub do stanu absorpcyjnego „Zgon”.

Tylko wśród pacjentów z trwałymi powikłaniami po IChP uwzględniono trwałe obniżenie jakości życia oraz wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, zgodnie z wynikami m.in. badania [54]. Z tego powodu rozbudowano model na dwa człony osobno rozpatrujące osoby bez trwałych powikłań po IChP oraz pacjentów z trwałymi powikłaniami po IChP (por. rysunek powyżej).

Do określenia prawdopodobieństw przejść między stanami w kohorcie 3. (interwencja 3.; brak szczepień przeciw pneumokokom) uwzględniono dane epidemiologiczne dotyczące warunków polskich lub warunków najbardziej zbliżonych do polskich w okresie przed wprowadzeniem szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci i dorosłych.

W pozostałych kohortach zakładających stosowanie szczepień przeciw pneumokokom, uwzględniono przedstawione w rozdziale 3.6. względne parametry efektywności praktycznej, przy pomocy których korygowano współczynniki zapadalności określone dla interwencji 3. (w przypadku interwencji 1. oraz pozostałych interwencji w zakresie redukcji IChP) lub współczynniki określone dla interwencji 1. (w przypadku interwencji 2. w zakresie redukcji ZP i OZUŚ). Obrazowo przedstawia to schemat poniżej.





Rysunek 4. Schemat modyfikacji wskaźników zapadalności lub prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia uwzględniony w ramach analizy podstawowej. Kształty z błękitnym wypełnieniem określają zestaw danych dotyczących zapadalności po zastosowaniu danej interwencji; kształty z wypełnieniem zielonym – typ modyfikatorów;  $m$  – modyfikator wynikający z efektu bezpośredniego szczepień;  $mX$  – modyfikator wynikający z dodatkowego efektu pośredniego.

Poszczególne etapy kalkulacji uwzględnionych modyfikatorów zostały przedstawione w rozdziałach: 3.6.1. - 3.6.5. Wyniki obliczeń przedstawiono również w Tabeli 23., gdzie:

- modyfikator 1. ( $m_1$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametr nr 7,
- modyfikator 3. ( $m_3$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametr nr 8,
- modyfikator 4. ( $m_4$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametry o numerach 18 (ZP leczone szpitalnie) i 19 (ZP leczone ambulatoryjnie),
- modyfikator 6. ( $m_6$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametr nr 20,
- modyfikator 7 ( $m_7$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametr nr 29,
- modyfikator 9 ( $m_9$ ) z rysunku powyżej oznaczono jako parametr nr 30.

Modyfikatory 2., 5. i 8. określają wpływ zredukowania liczby dawek schematu podstawowego na efekty pośrednie. Modyfikatory  $X_1$ . i  $X_2$ . określają dodatkowe efekty pośrednie manifestujące się

wśród szczepionych dzieci. Wspomniane modyfikatory dotyczą wariantu PSO niezwiązanego z analizowanym problemem decyzyjnym, ale dostępnego z poziomu modelu decyzyjnego, który został stworzony na potrzeby szerszej oceny zasadności ekonomicznej stosowania szczepień przeciw pneumokokom.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku interwencji zapewniającej wyszczepialność na poziomie wyższym lub równym od 50% (tylko w ramach wariantu PSO niezwiązanego z rozważanym problemem decyzyjnym) w obserwowanej kohorcie uwzględniono dodatkowe efekty populacyjne.

Założono, że informacje przedstawione w rozdziale 3.6.5. uwzględniają zarówno bezpośrednie jak i pośrednie efekty szczepień przeciw pneumokokom natomiast dane przedstawione w rozdziałach 3.6.1. - 3.6.4. dotyczą wyłącznie efektów bezpośrednio indukowanych szczepieniem.

Zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną w rozdziale 13.2. w ramach analizy założono, że określona na podstawie wyników badań klinicznych bezpośrednia skuteczność praktyczna (por. rozdziały: 3.6.1. - 3.6.3.) obserwowana będzie maksymalnie do 5. roku życia szczepionego dziecka. Od tego momentu zacznie eksponentalnie zanikać osiągając od 10. roku życia wartości nieistotnie wpływające na zapadalność (względny parametr skuteczności praktycznej szczepionki dla tego okresu, tj. RR, OR, HR  $\geq 0,99$ ; por. rozdział 3.6.4.).

W ramach analizy wrażliwości okres „maksymalnej skuteczności klinicznej” został testowany w zakresie od 4. roku życia szczepionego dziecka (na podstawie dostępnych danych potwierdzających obecność pełnego efektu immunogennego [227]) do 10. roku życia (wartość ekstrapolowana na podstawie założeń badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego; por. rozdział 6.2.).

W opracowaniu uwzględniono informacje kliniczne określone w ramach analizy uwzględniającej wszystkich pacjentów od momentu podania pierwszej dawki szczepionki, ale również wyniki badania klinicznego określone wśród dzieci po zakończeniu podstawowego schematu szczepień przeciw pneumokokom (po podaniu 3 dawek w schemacie 3+1) - por. rozdziały: 3.6.1. - 3.6.3.

W ramach drugiego zestawu danych (wpływ na OZUŚ testowany w ramach analizy wrażliwości), zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną w rozdziale 13.2. założono, że po pierwszej dawce nie będzie obserwowana skuteczność praktyczna szczepionki, a po drugiej osiągnie ona wartość 50% raportowanej wśród pacjentów po podaniu 3. dawki szczepionki (por. rozdział 3.6.4.).

Przy konwersji przedstawionych danych na prawdopodobieństwa przejść między stanami uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [5], [6], [10], [12], (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6. oraz szczegółowe obliczenia przedstawione w arkuszu

---

„Parametry” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania). Na podstawie wskazanych źródeł uwzględniono odrębną implementację parametrów HR (ang. *hazard ratio*), RR (ang. *rate ratio* lub ang. *risk ratio* w zależności od wariantu) oraz OR (ang. *odds ratio*).

Mając na uwadze konieczność rozdzielenia poszczególnych interpretacji akronimu RR na redukcję ryzyka i redukcję częstotliwości występowania danych zdarzeń, parametry dotyczące danych typu *rate* (ang.) oznaczono w opracowaniu jako IRR (ang. *incidence rate ratio*).

Jak wspomniano wcześniej przy ocenie zakresu występowania IChP, ZP i OZUŚ przy braku szczepień przeciw pneumokokom (interwencja 3.) wykorzystano dane dotyczące warunków polskich lub dane dotyczące warunków najbardziej zbliżonych do warunków polskich.

Przy ocenie częstości zdarzeń wymagających hospitalizacji pacjentów w danym stanie klinicznym wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przedstawione w rozdziale 13.2. Zestawienie wyników badania kwestionariuszowego dotyczącego odsetka zdarzeń wymagających hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej oraz w Tabeli 23.



Przy ocenie zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród dzieci poniżej 5. roku życia uwzględniono 7 wariantów oszacowań, przy czym w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki meta-analizy następujących doniesień naukowych związanych z czynnym raportowaniem epizodów IChP wśród analizowanych dzieci [42], [45].

Dane z rejestru KOROUN z dużym prawdopodobieństwem są zaniżone ze względu na fakt, iż dotyczą tylko biernie zgłaszanych przypadków zachorowań i w najlepszym przypadku przedstawiają wykrywalność w miejsce rzeczywistej zapadalności [44], [46]. W ramach analizy wrażliwości

uwzględniono również dane o zapadalności określone w ramach badania FinIP dla grupy kontrolnej jako dane zbliżone do rzeczywistej zapadalności na IChP [49] (por. wartości parametrów 9. i 10. z Tabela 23.).

W przypadku zapadalności na IChP wśród dzieci i dorosłych w wieku powyżej 5. roku życia wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące wykrywalności IChP w 2011 roku wśród osób z populacji ogólnej Polski [46] (dane KOROUN; por. wartości parametru 11. z Tabela 23.). Ze względu na brak dostępnych danych nie było możliwe określenie zapadalności na IChP wśród osób w wieku od 5. roku życia. Niemniej jednak mając na uwadze obecność dyskontowania, a także założenia związane z zanikaniem bezpośredniego efektu szczepień przeciw pneumokokom, uwzględnienie średniej wśród wszystkich osób nie powinno istotnie wpływać na wyniki niniejszej analizy ekonomicznej.

Wyniki zdrowotne dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej, tj. odsetek zdarzeń zakończonych zgonem lub z trwałymi powikłaniami, również określono na podstawie danych raportowanych przez KOROUN z lat 2010 – 2011 oraz [44], [46] (por. wartości parametrów: 12. – 15. oraz 17. z Tabela 23.).

Przy ocenie zakresu występowania zapalenia płuc wśród osób z analizowanej populacji uwzględniono następujące źródła informacji:

- [45] (jednośrodkowe, jednoroczne prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w Poznaniu w latach 2008 – 2009; wyłącznie epizody wymagające hospitalizacji),
- [81] (retrospektywne badanie przeprowadzone w latach 2005 – 2009 w Kielcach; dane z roku 2005 określają zapadalność przed wprowadzeniem masowych szczepień przeciw pneumokokom – epizody wymagające hospitalizacji i epizody leczone ambulatoryjnie łącznie) oraz
- [194] (wieloośrodkowe, dwupowiatowe, trzyletnie, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w powiatach chrzanowskim i inowrocławskim w latach 2006 – 2008; wyłącznie epizody wymagające hospitalizacji).

Przy ocenie zapadalności na zapalenia płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia wykorzystano wyniki meta-analizy [45], [194] (wariancję dla zlogarytmowanego współczynnika zapadalności ustalono na poziomie 1/liczba epizodów; brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy z uwzględnieniem wyników badania [81] ze względu na brak raportowania danych dotyczących wyłącznie epizodów wymagających hospitalizacji) oraz wyniki badania [194] w przypadku osób starszych (por. wartości parametrów: 21 – 24. z Tabela 23.).

Dane raportowane w [194] (zależna od wieku zapadalność w okresie trzyletnim) przekonwertowano na jednoroczną zapadalność. Mając na uwadze brak istotnych różnic w występowaniu zapalenia płuc

---

wymagającego hospitalizacji wśród osób z następujących grup wieku: 5-14, 15-49, 50-64 i 65-74 (tylko zapadalność wśród osób <5 i >74 roku życia była istotnie wyższa od pozostałych grup [194]) w opracowaniu uwzględniono skumulowaną zapadalność wśród osób w wieku od 5. do 74. roku życia.

Zgodnie z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego zagadnienia (por. rozdział 6.2.) w ramach analizy podstawowej założono, że wyniki w zakresie redukcji częstotliwości zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie raportowanej w [53] (zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO, C-CAP) dotyczyć będą wszystkich epizodów zapalenia płuc wymagających hospitalizacji. Wskazany aspekt, szerzej omówiony w rozdziale 3.6.2., został potwierdzony przez wyniki innego badania – wyniki dotyczące zapalenia płuc leczonego szpitalnie zostały potwierdzone przez wyniki badania FinIP [170]. Zaobserwowano analogiczny zakres redukcji zapalenia płuc w ramach obydwu doniesień (23% vs. 24,6%) [53], [170] niemniej jednak, ze względu na sposób raportowania danych dotyczących ZP w FinIP (brak potwierdzenia przez klinicystów) w opracowaniu uwzględniono dane z badania COMPAS [53].

Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ szczepień wyłącznie na epizody zgodne z definicją punktu końcowego badania COMPAS [53] (przy uwzględnieniu informacji, że 34,8% wszystkich zdarzeń wymagających hospitalizacji jest potwierdzonych radiologicznie [45]; por. wartości parametru 22. z Tabela 23.).

Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji określono na podstawie danych polskich [194] oraz, w celu walidacji z uwzględnieniem danych dotyczących większej liczby hospitalizacji, na podstawie danych niemieckich dotyczących 2010 roku [154] (parametry 25. – 27. z Tabela 23.), przy uwzględnieniu takich samych grup wieku jak w przypadku zapadalności. Założono, że zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie nie jest związane z podwyższonym ryzykiem zgonu (większość analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu przedstawionego w rozdziale 6.2. przeprowadzono z uwzględnieniem takiego założenia).

W ramach przeglądu medycznych baz danych mającego na celu ocenę zakresu występowania ostrego zapalenia ucha środkowego w warunkach polskich nie odnaleziono żadnych źródeł informacji. Zidentyfikowano dwa doniesienia, których warunki w najwyższym stopniu odpowiadają warunkom polskim: [56] (wyniki badania obserwacyjnego dzieci poniżej 17. roku życia w warunkach niemieckich – badanie KiGGS przeprowadzone w latach 2003-2006) oraz [68] (badanie określające współczynniki zapadalności na podstawie czynników ryzyka charakterystycznych dla Europy Centralnej).

Mając na uwadze obecność obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokom w Niemczech w okresie pokrywającym się z okresem obserwacji badania KiGGS (szczepienia u części noworodków od 2001 roku, masowe szczepienia wszystkich noworodków od 2006 roku [155]), w ramach analizy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

podstawowej uwzględniono wyniki badania [68] (dokładnie: informacje z tabeli nr S29 suplementu S4 dotyczące zapadalności w Europie Centralnej – por. parametry 31. – 36. z Tabela 23.).

Mając na uwadze brak wiarygodnych danych, a także niskie prawdopodobieństwo zdarzeń określone w innych warunkach niż polskie (por. informacje dotyczące założeń opublikowanych analiz ekonomicznych, rozdział 6.2.) w opracowaniu nie uwzględniono powikłań i podwyższonej śmiertelności pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego.

Osobom ze stanu „BZ” przypisano jakość życia osoby z populacji generalnej Polski określoną w ramach badania [66], [67] (metoda EQ-5D; informacje zbieżne z danymi szwedzkimi [57] oraz danymi brytyjskimi [58]; por. parametry 42. – 47. z Tabela 23.). Założono, że dane raportowane dla osób w wieku od 18. do 24. roku życia dotyczyć będą również dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia.

Pacjentom, u których wystąpiło jedno z analizowanych zdarzeń nie związanych z trwałym uszczerbkiem na zdrowiu (inne niż powikłana inwazyjna choroba pneumokokowa) przypisano redukcję jakości życia określoną w ramach przeglądu medycznych baz danych (por. rozdział 3.6.6. oraz parametry 48. – 53. z Tabela 23.).

Pacjentom z trwałymi powikłaniami po IChP przypisano jakość życia na poziomie takim jak raportowano w badaniu [60] (parametr 54. z Tabela 23.).

Wszystkim stanom klinicznym przypisano koszt z perspektywy płatnika publicznego oraz koszt z perspektywy świadczeniobiorcy. Kategorie kosztu określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące kalkulacji poszczególnych kategorii kosztu przedstawiono w rozdziale 3.7.

Na uwagę zasługuje, że założono brak różnicy w sposobie leczenia analizowanych zdarzeń wśród pacjentów z każdej grupy.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane, informacje dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez ██████████ badania kwestionariuszowego wśród 6 ekspertów klinicznych (por. rozdział 13.2.).

---



Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w ramach leczenia w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania, mieściły się w normach europejskich oraz odzwierciedlały założenia referencyjnych modeli ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego (por. informacje dotyczące założeń opublikowanych analiz ekonomicznych, rozdział 6.2.).

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. rozdział 13.2.) i statystykami niezwiązanymi z [REDACTED].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model Markowa został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

### **3.6. Ocena wyników zdrowotnych**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████. [38].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności eksperymentalnej wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu komparatorów przedstawiono w przeprowadzonym przez ██████████ przeglądzie systematycznym [38].

#### **3.6.1. Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej**

Produkt leczniczy Synflorix® posiada dowody naukowe bezpośrednio potwierdzające wpływ jego zastosowania na występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) [38]. Dostępne są zarówno dowody wysokiej wiarygodności, tj. wyniki badania FinIP [49], [191] oraz wyniki badania COMPAS [168], [169], jak i dowody cechujące się niższą wiarygodnością, tj. badania z historyczną grupą kontrolną [50], [171].

Dostępne doniesienia naukowe dla ocenianego produktu dotyczą występowania IChP wśród szczepionych osób zarówno w odniesieniu do osób niepoddawanych szczepieniom przeciw pneumokokom [49], [50], [168], [169], [171], [191] jak i osobom szczepionym z wykorzystaniem PCV7 [187].

Dostępne jest również doniesienie potwierdzające wpływ szczepień masowych z wykorzystaniem ocenianego produktu na występowanie IChP wśród osób nieszczepionych [172].

W przypadku oceny skuteczności PCV13 w zakresie redukcji IChP odnaleziono wyłącznie dowody o niższej wiarygodności [38], tj. wyniki badania HERACLES (badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną; efekt bezpośredni i pośredni analizowany łącznie) [188], [198] świadczącego, że wprowadzenie szczepień PCV13 (schemat 2+1) w Madrycie spowodowało istotną redukcję występowania IChP wśród dzieci poniżej 15. roku życia w odniesieniu do szczepień z wykorzystaniem PCV7.

Dostępne jest też badanie oceniające skuteczność PCV13 w rejonie Apulia we Włoszech (badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną; efekt bezpośredni i pośredni analizowany łącznie; PCV7 i PCV13 analizowane łącznie) [195] oraz badanie z Alaski (PCV13 vs. równoległa grupa nieszczepionych dzieci oraz populacja w części szczepiona PCV13 vs. historyczna populacja w części szczepiona PCV7) [226].



Zestawienie wskaźników skuteczności określonych w ramach ww. badań zostało przedstawione w arkuszu „Skuteczność IChP” (wiersze 169. – 195.) oraz w arkuszu „Efekty populacyjne” (wiersze 9. – 37.).

W związku z brakiem wiarygodnych informacji na temat skuteczności klinicznej PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (doniesienie [226] należy wykluczyć ze względu na niską próbę badania prospektywnego oraz brak randomizacji przy ocenie szczepionych i nieszczepionych dzieci) w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie metody estymacji skuteczności klinicznej PHID-CV i PCV13.

Pierwsza metoda (bardziej wiarygodna przy ocenie skuteczności klinicznej PHID-CV) uwzględnia wyniki badań klinicznych dla PHID-CV; druga – uwzględnia wyniki oceny immunogenności szczepionek PHID-CV i PCV13 w odniesieniu do szczepionki referencyjnej PCV7 oraz wyniki badań klinicznych dla oceny skuteczności innych niż uwzględnione w opracowaniu szczepionek przeciw pneumokokom (PCV7 lub PCV9, w zależności od wariantu) w zapobieganiu IChP.

W ramach każdej z ww. metod przeprowadzono kilkanaście wariantów oceny skuteczności praktycznej porównywanych szczepionek w warunkach polskich różniących się źródłami informacji uwzględnionymi w opracowaniu. Arkusz „Skuteczność IChP” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego pozwala uzyskać wyniki z uwzględnieniem każdej z możliwych wariacji źródeł informacji. W niniejszym rozdziale przedstawiono tylko wyniki wariantów uwzględnionych w opracowaniu (opartych na najbardziej wiarygodnych źródłach informacji, uwzględnionych w analizie podstawowej lub analizie wrażliwości). Wszystkie pozostałe dostępne są w ww. arkuszu.

Analogiczne metody estymacji skuteczności praktycznej stosowania szczepień przeciw pneumokokom do zastosowanych w ramach niniejszego opracowania dotyczą wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.), przy czym tylko analiza wykonana przez KCE uwzględnia dodatkowo różnice w immunogenności szczepionek PHID-CV i PCV13 w odniesieniu do PCV7 [121].

### **3.6.1.1. Metody estymacji skuteczności praktycznej w warunkach polskich**

#### METODA I (badania dla PHID-CV)

Do określenia zakresu redukcji wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród szczepionych dzieci produktami: Synflorix® (PHID-CV) lub Prevenar 13® (PCV13) w odniesieniu do braku interwencji przeciw pneumokokowej (placebo; szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych; tylko obserwacja) uwzględniono następujące zmienne:

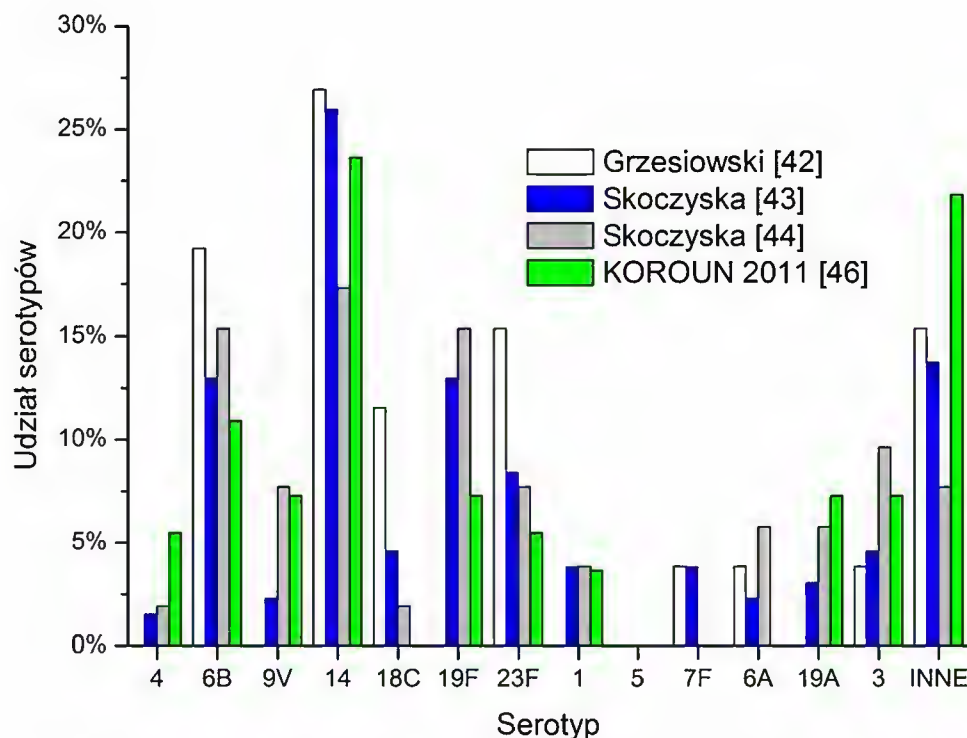
- IRR (ang. *incidence rate ratio*) wystąpienia IChP wśród dzieci szczepionych PHID-CV w odniesieniu do braku szczepień określony na podstawie wyników badania FinIP [49] (osobno dla

schematu 2+1 i schematu 3+1) lub badania COMPAS (uwzględniono wyniki dotyczące serotypów szczepionkowych),

- rozpowszechnienie poszczególnych serotypów *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci do 5. roku życia z IChP w warunkach polskich.

Przy ocenie dystrybucji serotypów *S. pneumoniae* w warunkach polskich testowano 5 wariantów uwzględniających wyniki poszczególnych badań [42] (dane z 2003 – 2004), [43] (dane z 2009 roku), [44] (dane z 2010 roku), [46] (dane z 2011 roku) oraz wyniki agregacji wszystkich odnalezionych doniesień naukowych.

Mając na uwadze, iż obserwowany w ostatnich latach wzrost wykonawstwa szczepień przeciw pneumokokom (por. informacje przedstawione w rozdziale 8.1. Analizy problemu decyzyjnego [37]) może przełożyć się na istotne zmiany w dystrybucji serotypów *S. pneumoniae* w warunkach polskich (udział poszczególnych serotypów w wywoływaniu IChP) przeprowadzono dwuczynnikową analizę wariancji (ANOVA) dla zależności udziału poszczególnych serotypów od źródła informacji.



**Wykres 1.** Dostępne informacje na temat udziału poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w wywoływaniu IChP w warunkach polskich.

W ramach dwuczynnikowej analizy wariancji wykazano brak istotnego wpływu zmiany źródła informacji na obserwowaną dystrybucję serotypów ( $p=1,000$ ) przy silnie istotnej zmianie udziału

poszczególnych serotypów (istotne zmiany w udziale dla poszczególnych serotypów;  $p < 0,0001$ ; serotyp odpowiada za 77,97% obserwowanych zmian).

Wyniki analizy *post hoc* przeprowadzonej dla porównania ze sobą każdego źródła informacji potwierdziły ww. obserwacje – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w udziale poszczególnych serotypów pomiędzy poszczególnymi źródłami informacji.

Przy określaniu zakresu niepewności wyników modelowania wykorzystano metodę próbkowania z rozkładu ww. zmiennych dla 10 000 symulacji (Monte Carlo II rzędu przeprowadzone odrębnie od probabilistycznej analizy wrażliwości).

Przy określaniu skuteczności praktycznej PHID-CV i PCV13 w warunkach polskich na podstawie wyników badania FinIP [49], [191] (analogiczne wyniki otrzymano w ramach badania COMPAS niemniej jednak, ze względu na zbliżone warunki do polskich, w opracowaniu uwzględniono wyniki badania fińskiego) wykorzystano następujące przekształcenia:

$$IRR_{PCV} = U_{sz} \cdot IRR_{[49]} + U_{6A,19A} \cdot IRR_{6A,19A} + (1 - U_{sz} - U_{6A,19A}) \cdot k$$

gdzie:

$IRR_{PCV}$  - to IRR wystąpienia IChP w grupie PHID-CV lub PCV13 w odniesieniu do placebo w warunkach polskich;  $U_{sz}$  - to udział serotypów szczepionkowych w warunkach polskich;  $IRR_{[49]}$  - to iloraz szans wystąpienia IChP wywołanej serotypem szczepionkowym (wyniki badania FinIP w ramach analizy podstawowej);  $k$  - to iloraz szans wystąpienia IChP w grupie badanej z uwzględnieniem serotypu heterologicznego (w opracowaniu założono, że jest to jeden – na podstawie wyników badań dla PCV7 [38], [47], [48] oraz wyników badań dla PHID-CV [49], [168], [169], [191] wskazujących nieistotność statystyczną tej wartości w odniesieniu do 1),  $U_{6A,19A}$  - to udział serotypów 6A i 19A,  $IRR_{6A,19A}$  - to IRR występowania IChP wywołanymi serotypami 6A i 19A w grupie PHID-CV lub PCV13 (w przypadku PCV13 założono, że  $IRR_{6A,19A} = IRR_{[49]}$ ; w przypadku PHID-CV rozważano trzy warianty: wyniki badania dla PCV7 [47], wyniki badania dla PHID-CV [191] lub brak wpływu, gdzie  $IRR_{6A,19A} = 1$ ).

Powyższe przekształcenia przeprowadzono osobno dla schematu 2+1 i schematu 3+1. W przypadku uwzględnienia wyników badania COMPAS [168], [169] raportującego wyniki dla schematu 3+1, efektywność schematu 2+1 została określona z wykorzystaniem względnej zależności skuteczności porównywanych schematów określonej na podstawie wyników badania FinIP.

W ramach metody I estymacji skuteczności klinicznej produktu leczniczego Prevenar 13<sup>®</sup> nie uwzględniono różnicy w immunogenności porównywanych szczepionek (istnieją zarówno bezpośrednie jak i pośrednie dowody świadczące o podobnej immunogenności porównywanych szczepionek lub przynajmniej braku możliwości jednoznacznego potwierdzenia wyższej immunogenności jednej z porównywanych szczepionek w odniesieniu do serotypów szczepionkowych [38]).

W ramach analizy klinicznej [38] wykazano, że zarówno PCV7 jaki PHID-CV wykazują tzw. seroprotekcję krzyżową, tj. stymulują odpowiedź immunologiczną na serotyp 6A i 19A *S. pneumoniae* (serotypy, których antygeny nie są obecne w szczepionkach).

Zarówno w przypadku PCV7 jak i PHID-CV dostępne są informacje, że ww. aspekt przekłada się na istotną redukcję występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami 6A i 19A *S. pneumoniae* (por. m.in. [47] w przypadku PCV7 oraz [171], [233], [234]).

Na podstawie dostępnych badań klinicznych PHID-CV o najwyższej wiarygodności nie jest możliwa wiarygodna ocena efektów wynikających z seroprotekcji krzyżowej ze względu na niskie występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami 6A i 19A w warunkach fińskich (2 IChP wywołane serotypami 19A i 6A w grupie kontrolnej; brak zdarzeń w grupach badanych) [191] i warunkach badania COMPAS (brak IChP wywołanych serotypami 19A i 6A w grupie kontrolnej; 2 zdarzenia w grupie badanej – brak możliwości określenia wypadkowej zmiany częstotliwości występowania) [168].

Dostępne informacje z badania FinIP świadczą, że zastosowanie PHID-CV w schemacie 3+1 i 2+1 wiąże się z redukcją występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami 6A i 19A na poziomie odpowiednio 100% (95% CI: -51,8% – 100%) i 100% (95% CI: -77,3% – 100%) [191].

Wydaje się, że 100% redukcja inwazyjnych zakażeń wynikających z seroprotekcji krzyżowej może być zbyt optymistycznym założeniem [230]. Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy rozpatrywano trzy warianty seroprotekcji krzyżowej w ramach metody I:

- wariant analizy podstawowej, gdzie seroprotekcję krzyżową PHID-CV wobec serotypów 6A i 19A *S. pneumoniae* określono na poziomie raportowanym dla PCV7 [47] (redukcja o 43%, 95%CI: 6% – 66%)
- wariant optymistyczny, gdzie seroprotekcję krzyżową PHID-CV wobec serotypów 6A i 19A *S. pneumoniae* określono na poziomie raportowanym dla PHID-CV w badaniu FinIP [191] oraz
- wariant konserwatywny pomijający wpływ PHID-CV na częstotliwość IChP wywołanej serotypami 6A i 19A.

#### METODA II (badania dla PCV7 lub PCV9)

Metoda II oceny efektywności szczepionek przeciw pneumokokom został uwzględniona w ramach niniejszej analizy w celu walidacji wyników metody I oraz odzwierciedlenia założeń większości analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu (por. rozdział 6.2.).

Metoda polega na ważeniu skuteczności starszych szczepionek przeciw pneumokokom (PCV7 i PCV9) pod postacią względnych parametrów (RR, OR) przez iloraz prawdopodobieństwa osiągnięcia zamierzonej odpowiedzi immunologicznej po 3. dawce szczepionki w grupie pacjentów poddawanych szczepieniom PCV7 (lub PCV9) i tego prawdopodobieństwa osiąganego w grupie osób szczepionych z wykorzystaniem nowej szczepionki (PHID-CV lub PCV13).

Do określenia względnego parametru wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród szczepionych dzieci produktami: Synflorix® (PHID-CV) lub Prevenar 13® (PCV13) w odniesieniu do braku interwencji przeciwpneumokokowej (placebo, szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych; parametry RR lub OR) uwzględniono następujące zmienne:

- RR (ryzyko względne w wariancie [48]) lub OR wystąpienia IChP wywołanej poszczególnymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci szczepionych Prevenar® (PCV7) w odniesieniu do placebo (wartość zmiennej określona na podstawie wyników badania post-marketingowego Whitney i wsp. [47] lub wyników meta-analizy badań klinicznych przeprowadzonej przez Klugman i wsp. [48]),
- rozpowszechnienie poszczególnych serotypów *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci do 5. roku życia z IChP w warunkach polskich (5 wariantów odnoszących się do warunków polskich – w ramach analizy uwzględniono wyniki najbardziej aktualnego badania przedstawiającego informacje z 2011 roku [46] oraz jeden wariant dotyczący rozpowszechnienia serotypów w warunkach amerykańskich uwzględniony przy walidacji metody II oceny skuteczności praktycznej\*),
- immunogenność analizowanych szczepionek (PHID-CV lub PCV13) w odniesieniu do szczepionki PCV7 (wartość zmiennej określona na podstawie wyników meta-analizy badań klinicznych dla następujących punktów końcowych: prawdopodobieństwo osiągnięcia zakładanego poziomu przeciwciał mierzonego metodą ELISA lub prawdopodobieństwo osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytnej przeciwciał  $\geq 8$ ) [38].

Przy określeniu wypadkowej skuteczności porównywanych szczepionek wobec placebo wykorzystano następującą zależność:

$$RR_{PCV_n} = \sum_i U_i \cdot RR_i^{PCV7} \cdot \frac{p_i^{PCV7} \cdot (1 - p_i^{PCV7} + OR_i^{n/PCV7} \cdot p_i^{PCV7})}{OR_i^{n/PCV7} \cdot p_i^{PCV7}}$$

gdzie:

$PCV_n$  - to nowa szczepionka PCV (PHID-CV lub PCV13);  $i$  - to dowolny serotyp *Streptococcus pneumoniae*;  $RR_{PCV_n}$  - to ryzyko względne lub iloraz szans wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej dowolnym serotypem *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci szczepionych nowym produktem w odniesieniu do placebo (braku interwencji przeciwpneumokokowej, szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych);  $U_i$  - to udział serotypu  $i$  wśród inwazyjnych zakażeń pneumokokami w warunkach polskich;  $RR_i^{PCV7}$  - to ryzyko względne lub iloraz szans wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem  $i$  *Streptococcus pneumoniae* wśród dzieci szczepionych PCV7 w odniesieniu do placebo (braku interwencji przeciwpneumokokowej, szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych) – zmienna opisana rozkładem log-normalnym; wartość zmiennej określona na podstawie wyników badania post-marketingowego Whitney i wsp. [47] lub wyników meta-analizy badań klinicznych przeprowadzonej przez Klugman i wsp. [48];  $p_i^{PCV7}$  - to średnie prawdopodobieństwo osiągnięcia zakładanego poziomu przeciwciał mierzonego metodą ELISA lub prawdopodobieństwo osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytnej przeciwciał  $\geq 8$  względem analizowanego antygeny serotypu *Streptococcus pneumoniae* w grupie dzieci

\* w ramach walidacji metody wykazano, że efektywność kliniczna PCV7 (1-OR) w warunkach amerykańskich wyniosłaby 79% (95% CI: 67%-84%) przy uwzględnieniu schematu 3+1 oraz 74% (95% CI: 60%-81%) przy uwzględnieniu schematu 2+1; rzeczywista wartość wyniosła około 80% dla schematu 3+1 (72% bez względu na liczbę podawanych dawek szczepionki [47]).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

zaszczepionych trzema dawkami PCV7 (wyniki meta-analizy badań klinicznych zidentyfikowanych w [38]); zmienna opisana rozkładem normalnym po transformacji arcsin-pierwiastek;  $OR_i^{n/PCV7}$  - to iloraz szans osiągnięcia zakładanego poziomu przeciwciał mierzonego metodą ELISA lub iloraz szans osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytnej przeciwciał  $\geq 8$  względem antygeny serotypu *Streptococcus pneumoniae* w grupie dzieci zaszczepionych trzema dawkami w odniesieniu do schematu podstawowego szczepienia z wykorzystaniem PCV7 (wyniki meta-analizy badań klinicznych zidentyfikowanych w [38]); zmienna opisana rozkładem log-normalnym.

Analogiczne do powyższego przekształcenie uwzględniono przy ocenie skuteczności schematu 2+1 w odniesieniu do 3+1 (ważono odsetkiem pacjentów osiągających próg zabezpieczenia). Ocenę skuteczności szczepionek w schemacie 2+1 przeprowadzono z wykorzystaniem dodatkowego członu równania (opis zmiennych analogiczny do tych z powyższego równania):

$$\frac{p_i^{3+1} \cdot (1 - p_i^{3+1} + OR_i^{2+1/3+1} \cdot r_i^{3+1})}{OR_i^{2+1/3+1} \cdot r_i^{3+1}}$$

Przy określaniu zakresu niepewności wyników modelowania wykorzystano metodę próbkowania z rozkładu ww. zmiennych dla 10 000 symulacji. W ramach symulacji uwzględniono zakres niepewności wszystkich ww. parametrów niepewnych. Założono następujące rozkłady zmiennych:

- Dirichleta dla rozpowszechnienia serotypów *S. pneumoniae* w wywoływaniu IChP w Polsce,
- normalny dla stransformowanych metodą arcsin-pierwiastek wyników meta-analizy prawdopodobieństwa osiągnięcia zakładanego poziomu przeciwciał mierzonego metodą ELISA lub prawdopodobieństwa osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytnej przeciwciał  $\geq 8$  względem antygeny poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w grupie PCV7,
- log-normalny dla wartości RR, HR lub OR wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej poszczególnymi serotypami,
- log-normalny dla OR osiągnięcia zakładanego poziomu przeciwciał mierzonego metodą ELISA lub OR osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytnej przeciwciał  $\geq 8$  względem antygeny poszczególnych serotypów *S. pneumoniae*.

Uwzględnione w ramach estymacji skuteczności praktycznej PHID-CV i PCV13 w zapobieganiu IChP parametry przedstawiono w tabelach poniżej oraz w arkuszu „Skuteczność IChP” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego.

Przy porównaniu immunogenności ocenianych szczepionek i szczepionki referencyjnej uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [38]: [173]-[178] (PHID-CV vs PCV7) i [179]-[186] (PCV13 vs PCV7). Przy ocenie wpływu redukcji dawek schematu podstawowego uwzględniono wyniki badań dla PHID-CV [189], [190].

---

Na uwagę zasługuje, że uwzględniono wyniki porównania immunogenności szczepionek Synflorix® lub PCV13 w odniesieniu do PCV7 stosowanych w trzech dawkach do 6. miesiąca życia [38]. Porównano immunogenność szczepionek w schemacie podstawowym, bez dawki przypominającej [38], co jest zgodne z zaleceniami WHO w zakresie oceny skuteczności klinicznej nowych szczepionek PCV [156], [157]. Co więcej, mając na celu osiągnięcie wartości prawdopodobieństwa w grupie badanej w zakresie od 0 do 1, w ocenie porównawczej immunogenności określono OR (na podstawie wartości OR i prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej przy uwzględnieniu przekształceń opisanych powyżej zawsze osiągnięta jest rzeczywista wartość prawdopodobieństwa, tj. mieszcząca się w zakresie od 0 do 1).

Szczegółowe informacje na temat danych wejściowych modelowania efektywności praktycznej porównywanych szczepionek w warunkach polskich przedstawiono w arkuszu „Skuteczność IChP” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku metody II opierając się na danych klinicznych dla PCV7 i danych dotyczących porównania immunogenności PHID-CV i PCV13 z PCV7 uwzględniono seroprotekcję krzyżową szczepionek PHID-CV i PCV7 w odniesieniu do serotypów 6A i 19A *S. pneumoniae* (przy uwzględnieniu danych dotyczących immunogenności nie zasadne byłoby pominięcie obserwowanych efektów zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego [38]).

### **3.6.1.2. Wyniki estymacji skuteczności praktycznej w warunkach polskich**

W ramach analizy podstawowej przy ocenie skuteczności praktycznej stosowania PHID-CV i PCV13 w zakresie zapobiegania IChP w warunkach polskich uwzględniono wyniki wariantu 1. metody I wykorzystującego wyniki badania klinicznego FinIP [49], [191].

W ramach metody II za najbardziej wiarygodne uznano informacje dotyczące skuteczności klinicznej analizowanych szczepionek określone na podstawie wyników post-marketingowego badania Whitey i wsp. [47] oraz wyników oceny immunogenności porównywanych szczepionek wykorzystującej metodę opsonofagocytzną [38]. Wspomniany wariant testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyboru ww. źródeł informacji dokonano z uwzględnieniem następujących faktów:

- analiza podstawowa powinna zawierać najbardziej wiarygodne informacje dotyczące wnioskowanej technologii – wyniki randomizowanego klastrowo badania narodowego fazy III/IV [49] spełniają ten warunek,
- ze względu na dużą liczbę pacjentów i stosunkowo niską zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową, wyniki badania narodowego fazy III/IV [49], [191] (w ramach metody I) oraz wyniki badania post-marketingowego [47] (w ramach metody II) stanowią lepsze źródło informacji o skuteczności klinicznej szczepionek niż ma to miejsce w przypadku ograniczonej liczebności pacjentów włączonych do badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w ramach

meta-analizy przeprowadzonej przez Klugmana i wsp. [48] (niższej wiarygodności, zawierającego porównanie z grupą historyczną oraz przedstawiającego wyniki wśród wszystkich osób przyjmujących co najmniej jedną dawkę PHID-CV),

- w ramach meta-analizy [48] uwzględniono wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki PCV9, czyli założono taką samą immunogenność i tym samym skuteczność szczepionek PCV7 i PCV9; wyniki porównania immunogenności stosowania PCV13 i PCV7 [38] świadczą, że nawet szczepionki tego samego producenta mogą się istotnie różnić w odniesieniu do stopnia wywołanej odpowiedzi układu immunologicznego,
- wybór źródła informacji dotyczących immunogenności porównywanych schematów profilaktycznych uzasadniono faktem, iż nie jest znana dokładna wartość poziomu przeciwciał mierzona metodą ELISA, która odpowiada za skuteczną ochronę przeciw zakażeniom *S. pneumoniae*. W ramach analizy klinicznej [38] porównano prawdopodobieństwo osiągnięcia zakładanego progu przeciwciał, który różnił się między poszczególnymi badaniami.

Wyniki symulacji świadczą iż serotypy, których antygeny znajdują się w analizowanych szczepionkach odpowiadają za (wariant 5. oceny rozpowszechnienia serotypów *S. pneumoniae*):

- 72,7% (95% CI: 67,2% - 77,8%) inwazyjnych chorób pneumokokowych wśród dzieci do 5. roku życia w przypadku stosowania Synflorix® (PHID-CV),
- 85,6% (95% CI: 81,3% - 89,5%) inwazyjnych chorób pneumokokowych wśród dzieci do 5. roku życia w przypadku stosowania Prevenar 13® (PCV13).

Wybrane warianty oceny skuteczności praktycznej PHID-CV i PCV13 w zakresie redukcji IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wszystkie możliwe warianty dostępne są z poziomu arkusza „Skuteczność IChP” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.



**Tabela 5. Skuteczność praktyczna PHID-CV i PCV13 w zakresie redukcji IChP w warunkach polskich w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom.**

Metoda, źródło danych	Udział serotypów	Parametr, referencje	Szczepionka	Schemat 3+1			Schemat 2+1		
				Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI
Metoda I [49], [191], z seroprotekcją krzyżową określoną na poziomie raportowanym w [47]	wariant 1 [42]	IRR, [49], [191]	PHID-CV	0,21	0,09	0,38	0,28	0,13	0,88
			PCV13	0,15	0,05	0,31	0,22	0,09	0,88
	wariant 2 [43]		PHID-CV	0,21	0,15	0,29	0,28	0,19	0,87
			PCV13	0,14	0,09	0,20	0,21	0,12	0,88
	wariant 3 [44]		PHID-CV	0,24	0,14	0,36	0,30	0,18	0,86
			PCV13	0,08	0,02	0,16	0,15	0,05	0,87
	wariant 4 [46]		PHID-CV	0,33	0,22	0,46	0,38	0,26	0,88
			PCV13	0,22	0,12	0,33	0,28	0,16	0,89
	wariant 5 (agregacja wariantów 1-4)		PHID-CV	<u>0,24</u>	<u>0,20</u>	<u>0,30</u>	<u>0,30</u>	<u>0,23</u>	<u>0,87</u>
PCV13		<u>0,14</u>	<u>0,11</u>	<u>0,19</u>	<u>0,21</u>	<u>0,13</u>	<u>0,88</u>		
Metoda I [49], [191], z seroprotekcją krzyżową zgodnie z wynikami FinIP	wariant 5 [46]	IRR, [49], [191]	PHID-CV	0,20	0,16	0,26	0,26	0,19	0,83
			PCV13	0,14	0,11	0,19	0,21	0,13	0,88
Metoda I [49], [191], bez	wariant 5 [46]	IRR, [49],	PHID-CV	0,27	0,22	0,33	0,33	0,25	0,90

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Metoda, źródło danych	Udział serotypów	Parametr, referencje	Szczepionka	Schemat 3+1			Schemat 2+1		
				Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI
seroprotekcji krzyżowej		[191]	PCV13	0,14	0,11	0,19	0,21	0,13	0,88
Metoda I [168], [169] z seroprotekcją krzyżową określoną na poziomie raportowanym w [47]	wariant 5 [46]	IRR, [168], [169]	PHID-CV	0,24	0,20	0,31	0,30	0,21	22,73
			PCV13	0,14	0,11	0,19	0,21	0,12	26,83
Metoda II [47]	wariant 5 [46]	OR, [47]	PHID-CV	0,34	0,23	0,57	0,36	0,25	0,59
			PCV13	0,28	0,19	0,47	0,29	0,20	0,48
Metoda II [48]	wariant 5 [46]	RR, [48]	PHID-CV	0,48	0,40	0,66	0,59	0,47	0,85
			PCV13	0,43	0,35	0,58	0,45	0,37	0,61

Zaobserwowano brak istotnych statycznie różnic pomiędzy wynikami poszczególnych wariantów oceny skuteczności praktycznej PHID-CV i PCV13 w zakresie redukcji IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia. Co więcej wydaje się, że wyłącznie wariant uwzględniający wyniki meta-analizy [48] wyraźnie odstaje od pozostałych wariantów w zakresie estymacji punktowej parametru skuteczności praktycznej PHID-CV i PCV13 w zakresie redukcji IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia. W przypadku pozostałych wariantów zaobserwowano wysoką zbieżność.

### 3.6.2. Zapobieganie zapaleniom płuc

W ramach niniejszej analizy do oceny zakresu redukcji częstotliwości występowania zapalenia płuc (ZP) wśród szczepionych dzieci produktem PHID-CV uwzględniono wyniki badania COMPAS [52], [53]. Ze względu na brak danych dotyczących wpływu PCV13 na częstotliwość zapaleń płuc założono brak różnic pomiędzy PHID-CV i PCV13 (iloraz częstotliwości ustalony na poziomie 1, por. parametr 20. z Tabela 23.).

Założenie o takim samym wpływie PHID-CV i PCV13 na występowanie epizodów ZP oparto na obserwacjach przedstawionych w [53]: skuteczność wszystkich szczepionek PCV jest na takim samym poziomie niezależnie od liczby antygenów w szczepionce i schemacie dawkowania (oceniało PCV7, PCV9, PHID-CV i 11-PHID-CV – por. tabela poniżej).

**Tabela 6. Zestawienie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionek PCV w zapobieganiu zapaleniu płuc u szczepionych dzieci. Cytowane za [53].**

Szczepionka (liczba antygenów), warunki badania	„Efektywność” szczepionki w odniesieniu do ZP potwierdzonego radiologicznie (analiza zgodna z protokołem*)	„Efektywność” szczepionki w odniesieniu do ZP potwierdzonego klinicznie (analiza zgodna z protokołem*)
PHID-CV (10 antygenów), Ameryka Łacińska	26% (95%CI 8–40)	7% (95%CI 1–12)
PCV9 (9 antygenów), Gambia	37% (95%CI 26–43)	9% (95%CI 1-12)
PCV7 (7 antygenów), Kalifornia	30% (95%CI 11–46)	4 % (95%CI –4–11)
PCV11 (11 antygenów), Filipiny	23% (95%CI -1–41)	0% (95%CI -9-9)
PCV9 (9 antygenów), Republika Południowej Afryki	25% (95%CI 4–41)	9% (95%CI 1-18)
Zakres średniej efektywności	23% - 37%	0% - 9%
„Efektywność” przypadająca na dodatkowy antygen w PCV **	-2,91% (95% CI: -19,37 – 11,28) p=0,582	0,07% (95% CI: -4,07 – 4,05) p=0,960

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Szczepionka (liczba antygenów), warunki badania	„Efektywność” szczepionki w odniesieniu do ZP potwierdzonego radiologicznie (analiza zgodna z protokołem*)	„Efektywność” szczepionki w odniesieniu do ZP potwierdzonego klinicznie (analiza zgodna z protokołem*)
Średnia „efektywność”***	31,3% (95% CI: 25,0 – 37,2)	5,6% (95% CI: 3,1 – 8,1)

\* ze względu na brak danych dla populacji ITT pozostałych badań zestawienie dotyczy wystąpienia ZP wśród dzieci od 2. tygodnia życia po 3. dawce szczepionki przeciw pneumokokom lub referencyjnej nie zawierającej antygenów *S. pneumoniae* [53]; w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki wśród dzieci od podania pierwszej dawki szczepionki;

\*\* wyniki meta-regresji uwzględniającej model efektów losowych ze zmienną zależną wyrażoną jako stransformowana logarymicznie wartość 1- efektywność i liczbą antygenów w szczepionce jako jedyną zmienną niezależną ( $I^2$  0,00% i 31,95% dla odpowiednio radiologicznych i klinicznych zapaleń płuc);

\*\*\* wyniki meta-analizy dla wartości zlogarytmowanej parametru 1-efektywność szczepionki (Chochrane Q test  $p = 0,498$  i 0,326 dla odpowiednio: radiologicznych i klinicznych zapaleń płuc).

W opracowaniu wykorzystano dwa punkty końcowe badania klinicznego COMPAS [52], [53] określone wśród dzieci od podania pierwszej dawki szczepionki:

- redukcję liczby pacjentów, u których występuje zapalenie płuc zgodne z definicją WHO (C-CAP; parametr 18. z Tabela 23.) oraz
- redukcję zapalenia płuc niewymagającego hospitalizacji zgodnie z definicją S-CAP po ekstrakcji epizodów C-CAP (obliczenia własne przedstawione poniżej; parametr 19. z Tabela 23.).

Przy estymacji skuteczności klinicznej PHID-CV w zapobieganiu ZP potwierdzonych radiologicznie uwzględniono bezpośrednie wyniki badania COMPAS [52], [53] świadczące o „efektywności” (1-HR, metoda Cox’a) wynoszącej 23,4% (95% CI: 8,8%-35,7%) wśród wszystkich dzieci, którym podano co najmniej jedną dawkę szczepionki (HR = 0,77; 95% CI: 0,64-0,91; parametr 18. z Tabela 23.).

Zgodnie z założeniami opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego zagadnienia (por. rozdział 6.2.) w ramach analizy podstawowej założono, że wyniki w zakresie redukcji częstotliwości zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie raportowanej w [53] (zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO, C-CAP) dotyczyć będą wszystkich epizodów zapalenia płuc wymagających hospitalizacji. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ szczepień wyłącznie na epizody zgodne z definicją punktu końcowego badania, tj. przy uwzględnieniu informacji, że 34,8% wszystkich zdarzeń wymagających hospitalizacji jest potwierdzonych radiologicznie [45].

Zakres wpływu szczepionki PHID-CV na zapalenia płuc leczone ambulatoryjnie określono na podstawie własnych obliczeń odnoszących się do epizodów S-CAP (epizodów klinicznych) innych niż C-CAP (potwierdzonych radiologicznie) [52], [53]. Przeprowadzone obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wyniki badania COMPAS [53].**

	Grupa PHID-CV	Grupa kontrolna
A. Liczba pacjentów z C-CAP	223	289
B. Liczba pacjentów z S-CAP	2 455	2 616
C. Liczba pacjentów z S-CAP innym niż C-CAP (B – A)	2 232	2 327
D. Liczba wszystkich obserwowanych pacjentów	11 875	11 863

Na podstawie parametrów C i D z tabeli powyżej określono, że zastosowanie PHID-CV wiąże się z redukcją częstotliwości wystąpienia zapalenia płuc niewymagającego hospitalizacji (S-CAP innego niż C-CAP zgodnie z definicją punktów końcowych badania) na poziomie 0,96 (95% CI: 0,91-1,01; parametr 19. z Tabela 23.). W obliczeniach uwzględniono standardowe metody estymacji IRR przedstawione m.in. w [6].

Na uwagę zasługuje, że przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki badania COMPAS dotyczą tylko pierwszego epizodu zapalenia płuc u danego pacjenta. W ramach modelowania założono, że estymowana skuteczność dotyczyć będzie bezpośrednio częstotliwości czy prawdopodobieństwa wystąpienia ZP u danego pacjenta (analogicznie jak w przypadku opublikowanych analiz ekonomicznych założono tożsamość wartości HR wystąpienia pierwszego epizodu ZP oraz ilorazu częstotliwości wystąpienia ZP, RR – *rate ratio*).

W ramach badania COMPAS, PHID-CV stosowany był w schemacie 3+1 [52], [53]. Nie odnaleziono informacji pozwalającej stwierdzić w jakim stopniu ulegnie zmianie skuteczność szczepionki w zakresie redukcji ZP po zastosowaniu PHID-CV w schemacie 2+1.

Mając na uwadze przedstawione w [53] zestawienie skuteczności klinicznej szczepionek należy sądzić, iż niezależnie od schematu dawkowania, wypadkowa skuteczność kliniczna obydwu schematów podawania PHID-CV powinna być taka sama.

Przedstawione powyżej informacje potwierdzają wyniki badania FinIP, w ramach którego zarówno dla zapaleń płuc zdiagnozowanych w szpitalu jak i zapaleń płuc leczonych w szpitalu zanotowano analogiczną redukcję częstotliwości występowania analizowanych punktów końcowych do przedstawionych powyżej wyników dotyczących występowania tylko pierwszego epizodu zapalenia płuc (25 – 30% redukcja zdarzeń) [170].

Co więcej w ramach badania FinIP wykazano, że pomiędzy schematem 2+1 a 3+1 nie występują istotne różnice w efektywności szczepień pomiędzy immunizacją przebiegającą z dwoma dawkami i trzema dawkami schematu podstawowego. Zaobserwowano nawet korzystny, aczkolwiek nieistotny statystycznie, trend na korzyść redukcji incydentów zapalenia płuc wynikającej z zastosowania schematu 2+1 w odniesieniu do schematu 3+1 [170]. Konserwatywnie, w niniejszym opracowaniu pominięto obserwowane różnice w estymatorach punktowych.

Wyniki badania FinIP dotyczące zapalenia płuc leczonego szpitalnie potwierdzają dodatkowo zasadność ekstrapolacji skuteczności szczepień wobec zapaleń płuc potwierdzonych radiologicznie na wszystkie epizody leczone szpitalnie [170]. Zaobserwowano analogiczny zakres redukcji zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie (23%) [53] i zapaleń płuc leczonych szpitalnie (24,6% dla schematu 3+1) [170]. Niemniej, ze względu na sposób raportowania danych dotyczących ZP w FinIP (brak potwierdzenia przez klinicystów), w opracowaniu uwzględniono dane z badania COMPAS [53].

### **3.6.3. Zapobieganie ostremu zapaleniu ucha środkowego**

Ostre zapalenia ucha środkowego (OZUŚ) jest najpowszechniejszym schorzeniem wieku dziecięcego. Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za epizody ostrego zapalenia ucha środkowego są: *S. pneumoniae*, bezotoczkowy *H. influenzae* (non-typeable *Haemophilus influenzae*; NTHi) i *M. catarrhalis*. Częste występowanie oporności antybiotykowej wśród patogenów wywołujących ostre zapalenia ucha środkowego podkreśla znaczenie profilaktyki z wykorzystaniem szczepionek przeciw pneumokokom i/albo *H. influenzae* [65], [74].

Dostępne są dwa podstawowe źródła informacji dotyczące skuteczności klinicznej PHID-CV w zakresie redukcji częstotliwości występowania OZUŚ: wyniki badania przeprowadzonego w warunkach fińskich (bierne raportowanie OZUŚ przez rodziców; brak weryfikacji na podstawie danych od klinicystów) [51] oraz wyniki badania COMPAS (epizody raportowane przez klinicystów) [191].

W przypadku PCV13 dostępne jest jedno badanie obserwacyjne porównujące częstotliwość występowania OZUŚ wymagającego hospitalizacji w rejonie Apulia we Włoszech po wprowadzeniu masowych szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem PCV7, a później PCV13 z historyczną grupą kontrolną [195].

Wyniki badania w warunkach fińskich wskazują, że zastosowanie PHID-CV ogranicza częstotliwość występowania OZUŚ biernie raportowanego przez opiekunów dziecka ze współczynnikiem IRR = 0,86; 95% CI: 0,667-1,106 [51], [191]. Wyniki badania COMPAS [101], [167] świadczą o istotnym statystycznie wpływie zastosowania PHID-CV na częstotliwość występowania OZUŚ, ze współczynnikiem HR=0,81; 95% CI: 0,69-0,96.

---

Efekt o podobnym zakresie zaobserwowano łącznie dla PCV13 i PCV7 w warunkach włoskich w odniesieniu do OZUŚ wymagającego hospitalizacji (IRR=0,75; 95% CI: 0,65-0,88) [195].

Jednakże wcześniejsze doniesienia sugerowały istotną różnicę we wpływie szczepionek skoniugowanych na ryzyko wystąpienia OZUŚ [65], [76].

Obliczenia skuteczności praktycznej PHID-CV w warunkach polskich przeprowadzono dwoma metodami. Pierwszą uwzględniającą bezpośrednią adaptację wyników badania fińskiego [51] i badania COMPAS [191] (w opracowaniu uwzględniono wyniki badania COMPAS ze względu na raportowanie OZUŚ potwierdzonych przez klinicystów) do warunków polskich oraz drugą związaną z modelowaniem skuteczności praktycznej PHID-CV na podstawie rozpowszechniania *S. pneumoniae* i NTHI w wywoływaniu OZUŚ w warunkach polskich i efektywności szczepionek prekursorowych w redukcji OZUŚ wywoływanych poszczególnymi patogenami (metoda II wykorzystywana jest w ramach większości opublikowanych analiz ekonomicznych, por. rozdział 6.2.).

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności klinicznej PCV13 w zapobieganiu OZUŚ w ramach analizy, skuteczność praktyczną PCV13 w odniesieniu do PHID-CV określono z wykorzystaniem modelowania przeprowadzonego metodą II (wykorzystano wyniki porównania zapadalności po szczepieniu z wykorzystaniem PCV13 w miejsce szczepień z wykorzystaniem PHID-CV).

Arkusz „Skuteczność OZUŚ” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego zawiera szczegóły dotyczące wartości i poszczególnych etapów obliczeń przedstawionych w niniejszym rozdziale.

### **3.6.3.1. Metody estymacji skuteczności praktycznej w warunkach polskich**

#### METODA I (ocena skuteczności PHID-CV)

Uwzględniono wyniki badania klinicznego COMPAS dotyczącego redukcji wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego bez względu na etiologię w wyniku zastosowania PHID-CV [101], [167].

Wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii [51], [191] pominięto przede wszystkim ze względu na formę raportowania punktu końcowego opartą na biernym zgłaszaniu epizodów przez rodziców i braku potwierdzenia przez klinicystów i/albo informacje w kartach leczenia pacjentów.

Ze względu na brak szczegółowych danych metoda I zakłada rozkład serotypów *S. pneumoniae* oraz NTHI w wywoływaniu OZUŚ na takim samym poziomie jak w warunkach Ameryki Środkowej [101], [167], co niewątpliwie stanowi istotne ograniczenie metody. Niemniej jednak estymator punktowy określony w ramach badania w warunkach fińskich potwierdza zasadność przyjętych wartości (IRR=0,86 [51], [191] vs. HR=0,81 [101], [167]).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

#### METODA II (ocena skuteczności PHID-CV i PCV13)

W ramach metody II przeprowadzono modelowanie pozwalające określić skuteczność kliniczną szczepionek PCV13 i PHID-CV w warunkach polskich przy uwzględnieniu rozpowszechnienia serotypów *S. pneumoniae* i NTHI w wywoływaniu OZUŚ w Europie Centralnej i Wschodniej [74] oraz w warunkach czeskich [65] – warunkom najbliższym Polsce (nie odnaleziono innych zestawów danych odnoszących się do warunków polskich i/albo Europy Centralnej).

Do oceny wpływu szczepionek PHID-CV i PCV13 na częstotliwość występowania OZUŚ wywołanych przez serotypy *S. pneumoniae* lub NTHI wykorzystano wyniki badań dla szczepionek prototypowych lub prekursorowych (11-PHID-CV w przypadku oceny skuteczności PHID-CV oraz PCV7 w przypadku oceny skuteczności PCV13), tj. badania POET [65] oraz badania FinOM [75], [76].

Przy określaniu zakresu niepewności wyników modelowania wykorzystano metodę próbkowania z rozkładu ww. zmiennych dla 10 000 symulacji.

Przy określeniu wypadkowej skuteczności porównywanych szczepionek wobec placebo wykorzystano następującą zależność:

$$HR_i = U_{SP} \cdot (U_i \cdot HR_s + (1 - U_i) \cdot HR_{Ns}) + U_{NTHI} \cdot HR_{NTHI} + 1 \cdot (1 - U_{SP} - U_{NTHI})$$

gdzie:

$i$  - to szczepionka PCV (PHID-CV lub PCV13);  $HR_s$  to względny hazard (HR) wystąpienia OZUŚ wywołanych serotypami szczepionkowymi;  $U_i$  - to udział serotypów szczepionkowych wśród wszystkich OZUŚ wywołanych *S. pneumoniae*;  $U_{SP}$  - to udział OZUŚ wywołanych *S. pneumoniae*;  $HR_{Ns}$  - to HR wystąpienia OZUŚ wywołanych innymi serotypami *S. pneumoniae*;  $U_{NTHI}$  - to udział OZUŚ wywołanych NTHI;  $HR_{NTHI}$  - to HR wystąpienia OZUŚ wywołanych NTHI po zastosowaniu szczepionki przeciw pneumokokom.

W obliczeniach nie uwzględniono różnicy w immunogenności porównywanych szczepionek oraz szczepionek referencyjnych, gdyż nie jest określona progowa wartość odpowiedzi immunologicznej zapewniająca zadowalające zabezpieczenie przeciw OZUŚ (dostępne wyłącznie dane dotyczące IChP). Założono, że wyniki dotyczące OZUŚ wywołanych NTHI dla zarejestrowanych szczepionek będą tożsame z wynikami dla szczepionek prototypowych lub prekursorowych (11-PHID-CV w przypadku oceny skuteczności PHID-CV oraz PCV7 w przypadku oceny skuteczności PCV13). W obliczeniach przyjęto brak różnic w skuteczności klinicznej poszczególnych szczepionek w odniesieniu do OZUŚ wywołanych poszczególnymi serotypami *S. pneumoniae* (przy ocenie wartości wykorzystano wyniki meta-analizy badań [65], [76]).

Szczegóły obliczeń i dane wejściowe zamieszczono w arkuszu „Skuteczność OZUŚ” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

---



### 3.6.3.2. Wyniki estymacji skuteczności praktycznej w warunkach polskich

Wyniki skuteczności praktycznej stosowania PHID-CV w zakresie redukcji występowania OZUŚ w warunkach polskich przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Skuteczność praktyczna PHID-CV w zakresie redukcji OZUŚ.**

Metoda	Schemat	IRR lub HR wystąpienia OZUŚ po zastosowaniu PHID-CV		
		Średnia	95% LCI	95% UCI
I*	3+1 (po 1. dawce)	IRR= 0,81	0,69	0,96
II	3+1 (po 3. dawce)	HR= 0,84	0,77	0,92

\* wariant analizy podstawowej

Na podstawie wyników metody II ustalono, że zastosowanie PCV13 w miejsce PHID-CV niezależnie od schematu podawania szczepionek wiąże się ze wzrostem występowania OZUŚ na poziomie HR=1,03 (95% CI: 0,95-1,11).

Oszacowaną powyżej wartość średnią wartość obrazującą różnicę we wpływie PHID-CV i PCV13 na OZUŚ niezależnie od etiologii (HR=1,03 dla zastosowania PCV13 w miejsce PHID-CV wynikającą z dodatkowego efektu PHID-CV wobec NTHI) uwzględniono w ramach analizy podstawowej, ze względu na:

- w badaniu COMPAS [101], [167] zaobserwowano 21% stopień redukcji OZUŚ wywołanych NTHI po zastosowaniu PHID-CV, ale przy niskiej częstotliwości występowania OZUŚ, co prawdopodobnie spowodowało brak osiągnięcia istotności statystycznej (95% CI: -43% – 57%),
- wyniki badania POET dotyczące 11-PHID-CV świadczą o istotnym wpływie obecności białka D na częstotliwość występowania OZUŚ wywołanych NTHI (HR=0,65; 95% CI: 0,43 – 0,98) [65], podczas gdy wyniki badania FinOM [76] świadczą o braku wpływu PCV7 na OZUŚ wywołane NTHI (RR=1,11; 95% CI: 0,92 – 1,34),
- wyniki randomizowanego badania klinicznego o numerze 113994 [231] bezpośrednio porównującego immunogenność PHID-CV i PCV13 świadczą, że PHID-CV jest bardziej immunogeny od PCV13 w odniesieniu do NTHI – wprawdzie nie istnieją dane jednoznacznie wskazujące próg immunogenności zapewniający ochronę wobec OZUŚ niemniej jednak istotne różnice w wartościach GMT i GMC pozwalają przypuszczać, że PHID-CV jest istotnie bardziej immunogeny w odniesieniu do PCV13 w zakresie odpowiedzi na NTHI (na uwagę zasługuje, że: celem badania była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa eksperymentalnej szczepionki 2189242A, a szczepionki PHID-CV i PCV13 wybrano wyłącznie na jej komparatory,

wyniki badania klinicznego pochodzą z rejestru badań klinicznych GSK i jego wyniki nie zostały dotychczas opublikowane) [38],

- dostępne badania pacjentów po OZUŚ wywołanym NTHI świadczą o wysokiej wadze białka D w odpowiedzi immunologicznej na zakażenia NTHI [236], [237].

Na podstawie ww. argumentów dodatkowy efekt kliniczny związany z białkiem D w szczepionce PHID-CV jest oczekiwany, niemniej jednak brakuje wyników badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających jego obecność.

Wpływ PHID-CV na OZUŚ wywołane NTHI został również uwzględniony w ramach większości odnalezionych badań ekonomicznych (por. rozdział 6.2.).

W ramach wariantu PSO uwzględniającego podawanie szczepionek w schemacie 2+1 (wariant niezwiązany z analizowanym problemem decyzyjnym jednak dostępny w modelu decyzyjnym) założono taką samą skuteczność szczepionek podawanych w schemacie 2+1 jak szczepionek podawanych w schemacie 3+1. Zostało to potwierdzone wynikami następujących badań: [51] ( $p=0,606$ ) i [80] ( $p=0,220-0,876$ ).

#### **3.6.4. Okres manifestacji bezpośredniej ochrony indukowanej szczepieniem**

Wiek szczepionego dziecka wpływa na skuteczność wnioskowanej technologii poprzez:

- zmienny udział serotypów *S. pneumoniae* wywołujących inwazyjne choroby wśród dzieci w różnym wieku (aspekt uwzględniony w ramach oceny skuteczności praktycznej w poprzednich rozdziałach) oraz
- zmienną immunogenność szczepień w miarę upływu czasu od zastosowania ocenianych preparatów wynikającą z braku lub rzadkiego kontaktu pacjenta z patogenem (aspekt oceniony w ramach niniejszego rozdziału).

Przedstawione w poprzednich rozdziałach wyniki analizy skuteczności skoniugowanych szczepionek polisacharydowych dotyczyły krótkiego okresu obserwacji. Przedstawiają one „maksymalną” skuteczność praktyczną ocenianych technologii medycznych.

„Maksymalna”, bezpośrednia skuteczność praktyczna PHID-CV i PCV13 została przedstawiona w rozdziałach: 3.6.1. - 3.6.3. Będzie ona wartością stałą w okresie obserwacji badań, których wyniki posłużyły do określenia skuteczności praktycznej preparatu Synflorix® w redukcji ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie punktów końcowych: inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc oraz ostrego zapalenia ucha środkowego.

---



Na uwagę zasługuje, że w przedstawionych obliczeniach nie uwzględniono charakteru tej korelacji, tj. nie jest ważny bezwzględny wzrost GMC w poszczególnych interwałach czasowych; pod uwagę brano względny wzrost/spadek w odniesieniu do wartości GMC osiągniętej po 3. dawce szczepionki przeciw pneumokokom (wartość przypisana „maksymalnej” skuteczności szczepień określonej w ramach analizy zgodnej z protokołem).

W ramach opracowania wykorzystano doniesienie [158] stanowiące syntezę czterech badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną skoniugowanych szczepionek polisacharydowych podawanych w trzech dawkach (uwzględniono dane zamieszczone na rycinie 5., str. 234. referencyjnego doniesienia naukowego [158]). Na uwagę zasługuje, że wykorzystane dane dotyczą stosowania poszczególnych dawek wśród pacjentów w różnym wieku (niezależnie od wieku, w którym pacjent otrzymywał dawkę szczepionki, ogólny trend zmian wartości GMC wobec poszczególnych serotypów był podobny we wszystkich wykorzystanych badaniach) [158]. Są to więc przekrojowe informacje, które można przypisać każdemu schematowi szczepień przeciw pneumokokom.

Mając do dyspozycji dane dotyczące kinetyki odpowiedzi immunologicznej wobec serotypów 4, 14, 6B i 23F, przed szczepieniem i po każdej dawce schematu podstawowego określono względną odpowiedź immunologiczną po każdej dawce, tj. jaki udział wartości GMC osiągniętej po trzeciej dawce PCV otrzymano po dawce pierwszej i drugiej. Wyniki zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Względna odpowiedź immunologiczna po zastosowaniu pierwszej i drugiej dawki PCV. Obliczenia na podstawie wartości GMC wobec wybranych serotypów *S. pneumoniae* [159].**

Serotyp	Względna odpowiedź po pierwszej dawce w odniesieniu do GMC osiągniętego po dawce trzeciej	Względna odpowiedź po drugiej dawce w odniesieniu do GMC osiągniętego po dawce trzeciej
4*	23,78% ± 4,73%	89,68% ± 12,82%
6B*	15,17% ± 5,36%	29,42% ± 6,57%
14*	23,14% ± 5,28%	59,99% ± 2,23%
23F*	13,7% ± 5,12%	31,93% ± 7,53%
Średnia **	18,95% ± 2,57%	52,75% ± 6,76%
████████████████████	██	██
████████████████████	██	██

<b>Serotyp</b>	<b>Względna odpowiedź po pierwszej dawce w odniesieniu do GMC osiągniętego po dawce trzeciej</b>	<b>Względna odpowiedź po drugiej dawce w odniesieniu do GMC osiągniętego po dawce trzeciej</b>
Wartość wykorzystana w opracowaniu	18,95% (od 0% do 50%)	52,75% (od 50% do 90%)

\* średnia wartość z 4 badań klinicznych przedstawionych na rycinie 5. doniesienia [159];

\*\* średnia wartość z uwzględnieniem wszystkich serotypów i wyników badań klinicznych przedstawionych na rycinie 5. doniesienia [159].

W ramach analizy wartości GMC osiągniętej po pierwszej i drugiej dawce szczepionki polisacharydowej przy założeniu, że GMC otrzymane po trzeciej dawce jest wystarczające do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi pacjentów na szczepienie wykazano, że po pierwszej dawce szczepionki osiągnięte zostanie 18,95% „maksymalnej odpowiedzi” pacjentów na szczepienie (95% CI: 13,90-23,99%); po drugiej dawce szczepionki osiągnięte jest 52,75% „maksymalnej odpowiedzi” pacjentów na szczepienie (95% CI: 39,51-66,00%).

Mając na uwadze rozbieżne opinie ekspertów w ramach analizy uwzględniono przedstawione powyżej dane oparte na danych dotyczących immunogenności. Opinie ekspertów klinicznych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Co więcej, realizując konserwatywne podejście do problemu założono, że w przypadku szczepionek podawanych w schemacie 2+1 (wariant PSO niezwiązany z analizowanym problemem decyzyjnym jednak dostępny z poziomu modelu), odpowiedź kliniczna osiągnięta po 3. dawce schematu 3+1 obserwowana będzie dopiero po dawce przypominającej (między 2. dawką schematu 2+1 a dawką przypominającą ochrona indukowana szczepionką ustalona zostanie na poziomie 52,75%).

W przypadku pozostałych punktów końcowych, czyli inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz zapalenia płuc, określona we wcześniejszych rozdziałach „maksymalna” skuteczność praktyczna szczepionek cechować będzie pacjentów od momentu włączenia do analizy (punkt początkowy analizy, określony jako pierwsza dawka szczepionki). Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy podstawowej przy ocenie skuteczności praktycznej stosowania PHID-CV w zapobieganiu OZUŚ włączono wyniki badania [101], [167] uwzględniające obserwacje dzieci od podania pierwszej dawki (metoda I obliczeń z rozdziału 3.6.3.). W ramach tego wariantu skuteczność praktyczna PHID-CV będzie obserwowana od punktu początkowego analizy (pierwszej dawki szczepionki).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w przygotowaniu niniejszego raportu (por. rozdział 13.2.) ustalono, że obserwowana w ramach badań klinicznych skuteczność szczepionek utrzymana będzie do 5. roku życia szczepionego dziecka. Od 5. roku życia zacznie eksponentalnie zanikać osiągając nieistotne wartości w 10. roku życia szczepionego dziecka (wypadkowy względny parametr wyższy od 0,99, udział „maksymalnej” skuteczności niższy od 5%).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Przy określeniu zależności udziału „maksymalnej” skuteczności praktycznej szczepionek od czasu, jaki upłynął od zakończenia okresu „maksymalnej” ochrony indukowanej szczepieniem, wykorzystano zależność eksponentyjalną daną wzorem:

$$U_t = \exp(-t \cdot r)$$

gdzie:

$U_t$  – udział „maksymalnej” skuteczności praktycznej w czasie  $t$  (czas wyrażony w miesiącach; dla wieku dziecka wyższego od lub równego wartości parametru 38. z Tabela 23.),

$r$  – miesięczny spadek skuteczności praktycznej wynoszący w analizie podstawowej około 5% między 5. a 10. rokiem życia.

Parametry bezpośrednio związane z ekstrapolacją wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji (parametry 38. i 39. z Tabela 23.) określają wiek do którego utrzymuje się „maksymalna” skuteczność szczepionek (parametr 38.) oraz wiek do którego utrzymuje się zauważalna skuteczność bezpośrednia szczepionek (parametr 39.).

Na podstawie założeń analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla PCV13 i PHID-CV; rozdział 6.2.), wyników przeglądu analiz ekonomicznych dla szczepionki PCV7 [73], [78], [84], [206], [207], [208], [210] oraz wyników badania [227] stwierdzających immunogenność wobec *S. pneumoniae* utrzymującą się co najmniej 4 lata od szczepienia ustalono maksymalny zakres niepewności wskazanych parametrów określających ekstrapolację wyników badań klinicznych poza okres ich obserwacji, który uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Przedstawione w niniejszym rozdziale założenia dotyczące ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji przedstawiono na wykresie poniżej (dodatkowo przedstawiono zależność wysokości efektów pośrednich od czasu, szczegółowo omówioną w kolejnym rozdziale).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---



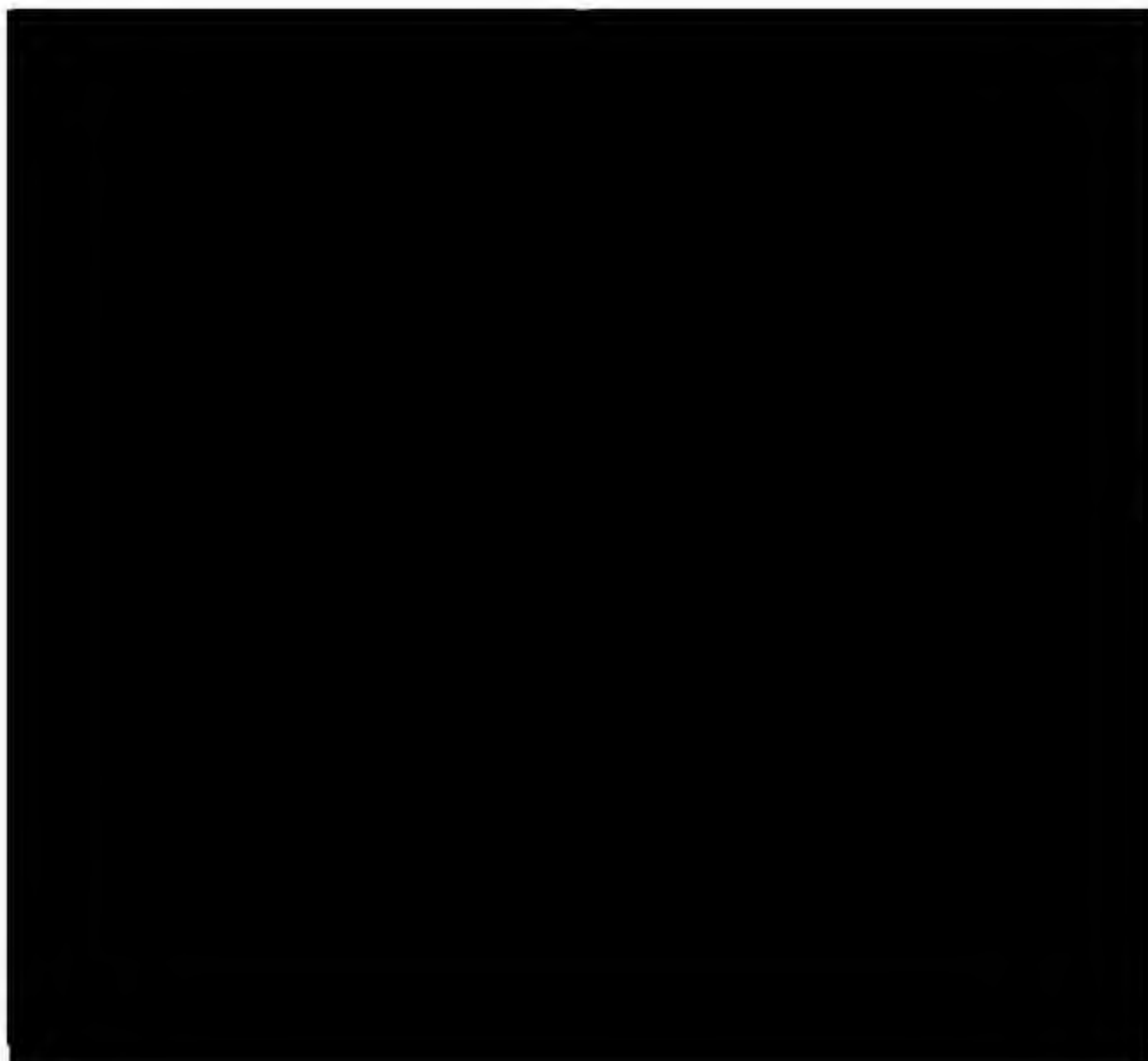
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **3.6.6. Wpływ rozpatrywanych stanów klinicznych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji**

---

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów klinicznych.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* ([www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE ([kce.fgov.be](http://kce.fgov.be)), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia osoby z populacji ogólnej.

Nie przeprowadzono osobnego przeglądu w celu identyfikacji źródeł informacji dotyczących jakości życia osoby z populacji generalnej, gdyż są dostępne wiarygodne i aktualne dane na ten temat dla populacji polskiej [66], [67] i innych europejskich [57], [58] (por. parametry 42. – 47. z Tabela 23.). W opracowaniu uwzględniono dane dotyczące jakości życia osób z populacji generalnej Polski [67].

Zgodnie z [1] wybrano wyniki metody EQ-5D; założono, że wartości dla grupy w wieku 18 - 24 lata dotyczą również dzieci [67] (por. parametry 42. – 47. z Tabela 23.).

Ze względu na ograniczone możliwości oceny jakości życia wśród dzieci z analizowanej populacji nie stosowano ograniczeń dotyczących wieku respondenta badania – uwzględniono zarówno informacje uzyskane od rodziców chorego dziecka jak i chorych dorosłych czy lekarzy prowadzących terapię dzieci w danym stanie klinicznym.

W przypadku danych uzyskanych od dorosłych w rozpatrywanym stanie klinicznym ze względu na potencjalny wpływ wieku na jakość życia uwzględniono wartości względne wpływu danego stanu zdrowia na jakość życia (uwzględniono różnicę pomiędzy jakością życia osoby dorosłej i dziecka).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wpływu wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (zapalenie opon mózgowych, bakteremia, sepsa i inne), zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego na jakość życia osób z populacji generalnej,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych informacji, źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne z konwersją wyników metod pośrednich nie zawierających dodatkowych informacji lub źródeł informacji,
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

Uwzględnione kryteria przeprowadzonego przeglądu zgodne są z elementami schematu PICO zdefiniowanego w celu analizy.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

W ramach oceny jakości życia przejściowych stanów klinicznych (zapalenia płuc, ostrego zapalenia ucha środkowego, niepowikłanej inwazyjnej choroby pneumokokowej) z badań odnalezionych w ramach przeglądu ekstrahowano dane dotyczące utraty jakości życia (utrata QALY wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia), podczas gdy przy ocenie wpływu trwałych stanów klinicznych na jakość życia uwzględniono wagi użyteczności w skali od 0 do 1.

Jeżeli w badaniu nie podano wartości utraty QALY wynikającej z wystąpienia stanu przejściowego, a podano wartość jakości życia w okresie występowania tego stanu, oszacowano potrzebne wartości utraty QALY z uwzględnieniem danych na temat jakości życia osoby z populacji generalnej Polski [67] oraz danych dotyczących okresu występowania zdarzenia określonych na poziomie 2,7 dnia w przypadku OZUŚ [88], 8 dni w przypadku ZP [194], 19 dni w przypadku zapalenia opon mózgowych oraz 14 dni w przypadku IChP innej niż zapalenie opon mózgowych [82]. Estymacji wartości utraty QALY wynikającej z wystąpienia poszczególnych epizodów dokonano z wykorzystaniem metody zaproponowanej przez Oh i wsp. [88].

---

Charakter przedstawionych parametrów zgodny jest z metodologią wszystkich analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako punkty końcowe i odnalezionych w ramach przeglądu przedstawionego w rozdziale 6.2.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 11. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mających na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia (4 listopada 2013 roku).**

	Kwerenda	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase*
#1	<u>Rozpoznanie (stan kliniczny związany z niepowodzeniem wnoskowanej technologii)</u> <i>bacteremia OR sepsis OR invasive pneumococcal disease OR meningitis OR acute sinusitis OR osteomyelitis OR septic arthritis OR otitis media OR pneumonia</i>	351 332	190 584
#2	<u>Punkty końcowe</u> <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	260 911	494 528
#3	#1 AND #2	2 857	8 312
#4	<u>Metoda badania</u> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR u-titer OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	68 280	3 635
#5	#3 AND #4	<b>112</b>	<b>12</b>
Suma rekordów		112 + 12 = 124	
Liczba unikatowych rekordów:		112 + 5 = 117	
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu (rozdział 6.2.) – dodatkowe		9	

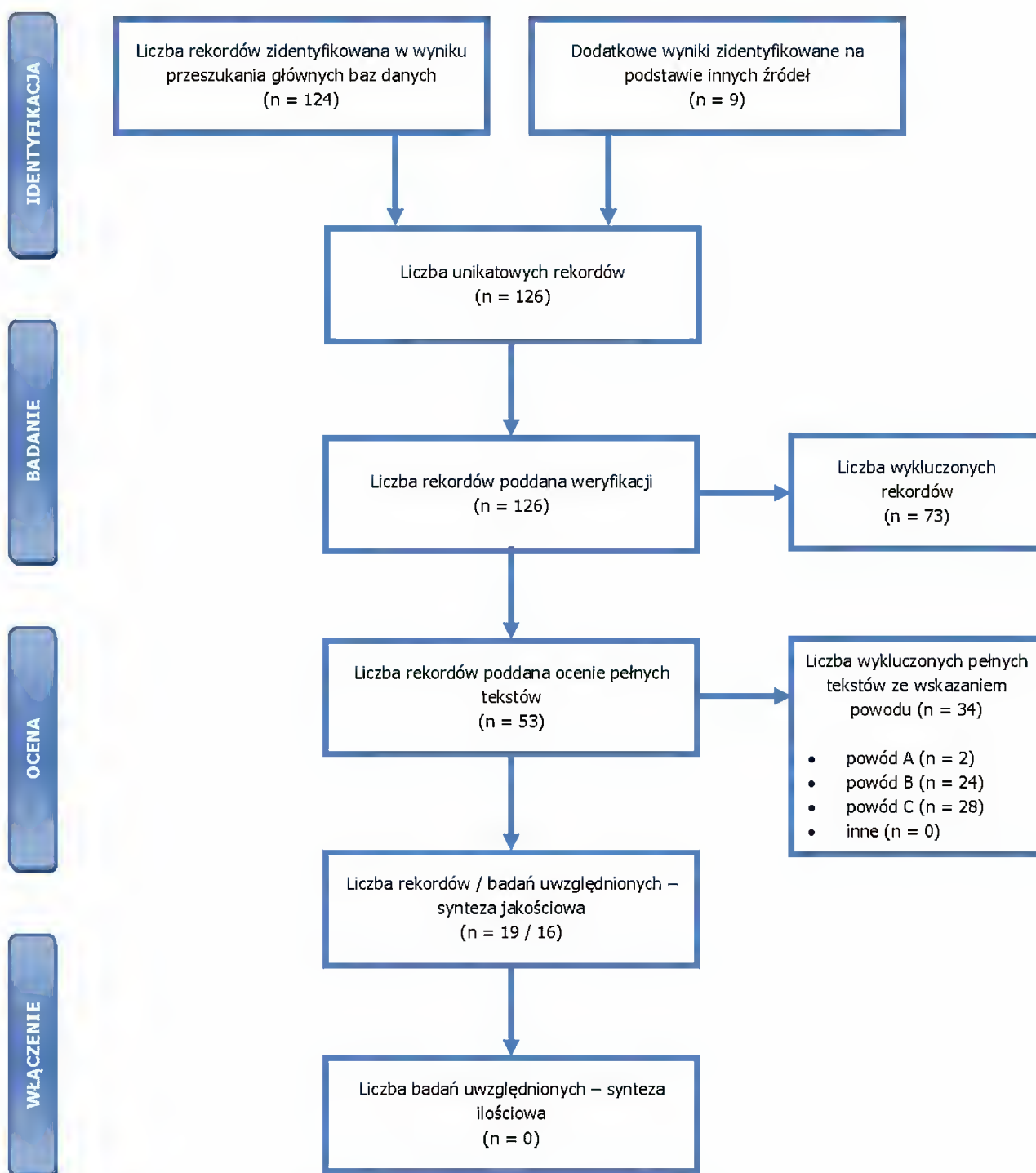


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

źródła informacji:		
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [23] dla składowych wyrażań z zapytania #1:		0
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		$112 + 5 + 9 + 0 = 126$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		$112 + 5 + 9 + 0 = 126$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$41 + 3 + 9 + 0 = 53$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	$31 + 3 + 0 + 0 = 34$
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):</li> </ul>	$2 + 0 + 0 + 0 = 2$
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</li> </ul>	$24 + 0 + 0 + 0 = 24$
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</li> </ul>	$25 + 3 + 0 + 0 = 28$
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne:</li> </ul>	-
Liczba rekordów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		19
Liczba badań		16

\* bez MEDLINE i z opcją „*Also search as free text*”

\*\* dany rekord mógł zostać odrzucony z kilku powodów



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów podano w tabeli przed diagramem.

W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 16 badań opisanych w 19 doniesieniach i spełniających kryteria włączenia. Charakterystykę odnalezionych badań (w sumie 25 wariantów opisanych w 16 badaniach) przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

**Tabela 12. Charakterystyka badań odnalezionych w ramach przeglądu**

Badanie	Metodologia	Uwagi
Bennett i wsp., 2000 [85]	Metoda oceny jakości życia: SG Populacja: dzieci z inwazyjną chorobą (3-36 m.ż.) Respondenci: rodzice Liczba respondentów: 94	wyniki badania zaprezentowano jako wartość utraty QALY (1-wskazane wartości) wykorzystane zostały w większości analiz ekonomicznych dla PHID-CV, PCV13
Cheng i wsp., 1999 [86]*	Metoda oceny jakości życia: meta-analiza badań (HUI, VAS, QWB) Populacja: dorośli z utratą słuchu - tylko walidacja Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 619 (bez implantu), 511 (z implantem)	przedstawiono wyniki meta-analizy względnych ocen różnych metod; badanie wskazywane jako źródło niektórych opublikowanych analiz ekonomicznych
Erickson i wsp., 2001 [87]*	Metoda oceny jakości życia: EQ Populacja: dorośli z powikłaniami zakażeń meningokokowych - tylko walidacja Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 5	wyniki badania jako wartość utraty QALY (1-wskazane wartości) wykorzystane zostały w większości analiz ekonomicznych dla PHID-CV, PCV13
Oh i wsp., 1996 [88]	Metoda oceny jakości życia: VAS Populacja: dzieci z OZUŚ Respondenci: lekarze Liczba respondentów: 10	wyniki badania jako wartość utraty QALY wykorzystane zostały w większości analiz ekonomicznych dla PHID-CV, PCV14
Petrou / Dakin i wsp., 2010 [89], [90]	Metoda oceny jakości życia: HUI3, EQ-5D Populacja: dzieci 3 - 11 r.ż. Z OZUŚ Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 112	uwzględniono tylko wyniki w grupie placebo

## 3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Badanie	Metodologia	Uwagi
Tyo i wsp., 2011 [91]	Metoda oceny jakości życia: - Populacja: dzieci i dorośli Respondenci: panel ekspertów Liczba respondentów: brak danych	0,0000
Vold Pepper i wsp., 2000 [92]	Metoda oceny jakości życia: - Populacja: dorośli Respondenci: brak danych Liczba respondentów: brak danych	brak danych na temat metod ekstrakcji przedstawionych danych z literatury (zgodnie z postulatem autorów)
Galante i wsp., 2011 [93], [94]	Metoda oceny jakości życia: EQ-5D / VAS; przedstawiono VAS (EQ-5D pominięto ze względów metodologicznych [94]) Populacja: dorośli Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 71 (VAS)	Ze względu na ograniczenia metodyki badania w zakresie EQ-5D (por. [94]) przedstawiono wartości uzyskane metodą VAS
Lee i wsp., 2010 [95]*	Metoda oceny jakości życia: TTO Populacja: dzieci zakażone grupą A streptokoków - tylko walidacja Respondenci: rodzice Liczba respondentów: 119	przedstawiono zdyskontowane wartości lat życia wymienionych za brak zdarzenia
Carroll i wsp., 2010 [96]	Metoda oceny jakości życia: SG, TTO Populacja: dzieci Respondenci: rodzice Liczba respondentów: 4016	-
Karlsson i wsp., 2009 [97]	Metoda oceny jakości życia: EQ-5D Populacja: dorośli	przedstawiono wyniki tylko wśród pacjentów, u których dokonano pomiaru EQ-5D przed i po zdarzeniu

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metodologia	Uwagi
	Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 98	
Legood i wsp., 2009 [98]	Metoda oceny jakości życia: HUI3 Populacja: dzieci Respondenci: pacjenci / rodzice Liczba respondentów: 70	-
Prosser / Beutels i wsp., 2004 [99], [100]	Metoda oceny jakości życia: TTO Populacja: dzieci Respondenci: rodzice / społeczność Liczba respondentów: 101 / 109	uwzględniono zdyskontowane wyniki TTO
Oostenbrink i wsp., 2002 [60]	Metoda oceny jakości życia: EQ-5D, HUI2, HUI3A, HUI3B Populacja: dzieci z powikłaną IChP Respondenci: lekarze Liczba respondentów: 36	wyniki badania jako wartość utraty QALY (1-wskazane wartości) wykorzystane zostały w większości analiz ekonomicznych dla PHID-CV, PCV13
Hamel i wsp., 2000 [102]	Metoda oceny jakości życia: TTO Populacja: dorośli hospitalizowani z zapaleniem płuc Respondenci: pacjenci Liczba respondentów: 225	-
Kulpeng i wsp., 2013 [204]	Metoda oceny jakości życia: HUI2, HUI3, VAS, EG-5D Populacja: dzieci z zakażeniami wymagającymi hospitalizacji Respondenci: opiekuni	pominięto preferencje pacjentów - wiek < 18. roku życia (kwestionariusze nie przystosowane do oceny preferencji młodych ludzi);

### 3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Badanie	Metodologia	Uwagi
	Liczba respondentów: 173	

\* mając na uwadze ograniczoną liczbę źródeł informacji na temat inwazyjnej choroby pneumokokowej do przeglądu włączono badania dotyczące jakości życia pacjentów z zapaleniem opon mózgowych bez względu na etiologię (dodatkowo włączono badania dotyczące m.in. oceny jakości życia wśród pacjentów z zakażeniem meningokokami lub pacjentów z powikłaniami spowodowanymi innymi chorobami inwazyjnymi). Włączone badania (nierzadko wykorzystane w ramach opublikowanych analiz ekonomicznych) wykorzystano tylko do walidacji odnalezionych źródeł.

Szczegóły dotyczące wyników i metodologii przedstawionych badań zamieszczono w arkuszu „SR QoL” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Na uwagę zasługuje, że do przeglądu włączono również doniesienia opisujące wpływ inwazyjnych zakażeń spowodowanych innymi patogenami. Włączone badania posłużyły jednakże wyłącznie do walidacji wyników badań dotyczących inwazyjnej choroby pneumokokowej. Włączone badania często wykorzystano przy ocenie jakości życia w ramach opublikowanych badań ekonomicznych (por. rozdział 6.2.).

W ramach oceny jakości życia wśród pacjentów z trwałymi powikłaniami po IChP uwzględniono wyniki badania Oostenbrink i wsp. [60], które ze względu na metodę badania (EQ-5D) oraz liczbę respondentów stanowią najlepsze źródło informacji w analizowanym zakresie (wykorzystywane w większości opublikowanych analiz ekonomicznych; por. rozdział 6.2.). W opracowaniu uwzględniono średnią ważoną liczbą przypadków jakość życia pacjentów z trwałymi powikłaniami po IChP [60] (por. wartość parametru 54. z Tabela 23.).

Na uwagę zasługuje, że nie odnaleziono innego wiarygodnego zestawu danych dotyczących jakości życia pacjentów z trwałymi powikłaniami po IChP – pozostałe źródła informacji przedstawiają jedynie wybrane powikłania po IChP lub nie określają charakteru powikłań skutkiem czego występuje trudność w ich implementacji do warunków polskich. Niemniej zakres niepewności wartości oszacowanej dla wyników ww. badania uwzględnia większość pozostałych wartości odnalezionych w ramach przeglądu.

Przy ocenie wpływu przejściowych stanów klinicznych (ZP, OZUŚ, IChP) na jakość życia nie odnaleziono źródła informacji przewyższającego wiarygodnością pozostałe (jedyne źródło danych opisujące wszystkie możliwe przejściowe zakażenia wymagające hospitalizacji – badanie [204] – dotyczy warunków tajlandzkich). Tym samym na podstawie wyników przeglądu literatury ustalono maksymalny zakres dostępnych wartości utraty QALY, a w ramach analizy podstawowej uwzględniono medianę z odnalezionych wartości. Szczegóły przedstawiono w arkuszu „SR QoL” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabelach poniżej.



Tabela 13. Ocena wpływu OZUŚ na jakość życia.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Leczone ambulatoryjnie		Leczone szpitalnie		Opis parametru
		Jakość życia*	Zmiana QALY	Jakość życia*	Zmiana QALY	
[88]	VAS	0,7900	-0,0045	-	-	dane opracowane na podstawie OZUŚ leczonego ambulatoryjnie (2,7 dni trwania; sukces terapeutyczny)
[89], [90]	HUI3	0,7660	-0,0530	0,7660	-0,0530	utrata dotyczy pierwszych 9 miesięcy
[89], [90]	EQ-5D	0,9130	-0,0040	0,9130	-0,0040	utrata dotyczy pierwszych 9 miesięcy
[91]	-	-	-0,0016	-	-0,0041	OZUŚ + tympanostomia przy ocenie hospitalizacji
[93], [94]	EQ-5D / VAS; przedstawiono VAS	0,6340	-0,0075	0,6340	-0,0075	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania OZUŚ - 2,7 dni i metodologii przedstawionej w [88]
[96]	SG	0,9600	-0,0052	0,9600	-0,0052	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania OZUŚ - 2,7 dni i metodologii przedstawionej w [88]
[96]	TTO	0,9700	-0,0051	0,9700	-0,0051	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania OZUŚ - 2,7 dni i metodologii przedstawionej w [88]
[99], [100]	TTO wśród rodziców	-	0,0000	-	-0,2491	założono, że OZUŚ kompleksowe dotyczy hospitalizacji

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Leczone ambulatoryjnie		Leczone szpitalnie		Opis parametru
		Jakość życia*	Zmiana QALY	Jakość życia*	Zmiana QALY	
[99], [100]	TTO wśród społeczeństwa	-	-0,0110	-	-0,3559	założono, że OZUŚ kompleksowe dotyczy hospitalizacji
[204]	HUI2	-	-	0,7700	-0,0065	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania OZUŚ - 2,7 dni i metodologii przedstawionej w [88]
[204]	HUI3	-	-	0,7100	-0,0069	
[204]	VAS	-	-	0,6700	-0,0072	
[204]	EQ-5D	-	-	0,6100	-0,0076	
Mediana		-	<u>-0,0051</u>	-	<u>-0,0071</u>	-
Średnia		-	-0,0102	-	-0,0594	-
Wartość minimalna		-	-0,0530	-	-0,3559	-
Wartość maksymalna		-	0,0000	-	-0,0040	-

\* w okresie występowania choroby lub ogólna dla zdarzenia (w przypadku metod SG i TTO).

Tabela 14. Ocena wpływu ZP na jakość życia.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Leczone ambulatoryjnie		Leczone szpitalnie		Opis parametru
		Jakość życia*	Zmiana QALY	Jakość życia*	Zmiana QALY	
[85]	SG	-	-	0,9941	-0,0059	uwzględniono dzieci z lokalną infekcją; metoda oceny zmiany QALY dla wyników SG taka jak w analizach ekonomicznych (por. 'SR AE')
[91]	-	-	-0,0057	-	-0,0057	-
[92]	-	0,9000	-0,0062	0,8500	-0,0068	-
[93], [94]	EQ-5D / VAS; przedstawiono VAS	0,5840	-0,0135	0,4640	-0,0160	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania ZP - 8 dni [194] i metodologii przedstawionej w [88]
[99], [100]	TTO wśród rodziców	-	-0,0027	-	-0,2710	założono, że poważne ZP dotyczy hospitalizacji
[99], [100]	TTO wśród społeczeństwa	-	-0,1780	-	-0,5859	założono, że poważne ZP dotyczy hospitalizacji
[102]	TTO	-	-	0,8800	-0,0065	po hospitalizacji
[204]	HUI2	-	-	0,6900	-0,0113	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania ZP - 8 dni [194] i
[204]	HUI3	-	-	0,5800	-0,0136	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Leczone ambulatoryjnie		Leczone szpitalnie		Opis parametru
		Jakość życia*	Zmiana QALY	Jakość życia*	Zmiana QALY	
[204]	VAS	-	-	0,6800	-0,0115	metodologii przedstawionej w [88]
[204]	EQ-5D	-	-	0,4800	-0,0156	
	Mediana	-	-0,0070	-	-0,0115	-
	Średnia	-	-0,0414	-	-0,0865	-
	Wartość minimalna	-	-0,1780	-	-0,5859	-
	Wartość maksymalna	-	-0,0027	-	-0,0057	-

\* w okresie występowania choroby lub ogólna dla zdarzenia (w przypadku metod SG i TTO).

Tabela 15. Ocena wpływu IChP na jakość życia.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Zapalenie opon mózgowych			inne IChP		
		Jakość życia*	Zmiana QALY	opis	Jakość życia*	Zmiana QALY	opis
[85]	SG	0,9768	-0,0232	wartość dla dzieci bez powikłań; metoda oceny zmiany QALY dla wyników SG taka jak w analizach ekonomicznych (por. 'SR AE')	0,9921	-0,0079	wartość dla dzieci hospitalizowanych z podejrzeniem ZOM; metoda oceny zmiany QALY dla wyników SG taka jak w analizach ekonomicznych (por. 'SR AE')
[91]	-	-	-0,0150	-	-	-0,0110	-
[93], [94]	EQ-5D / VAS; przedstawiono VAS	0,3420	-0,0371	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania ZOM - 19 dni [82] i metodologią przedstawioną w [88]	0,3170	-0,0296	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania bakteremii - 14 dni [82] i metodologii przedstawionej w [88]
[95]	TTO	-	-	-	-	-0,0180	tylko do walidacji wyników; nie uwzględniono przy estymacji średniej i mediany
[97]	EQ-5D	-	-	-	0,7500	-0,0139	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania bakteremii - 14 dni [82] i metodologii przedstawionej w [88]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Zapalenie opon mózgowych			inne IChP		
		Jakość życia*	Zmiana QALY	opis	Jakość życia*	Zmiana QALY	opis
[98]	HUI3	0,7740	-0,0160	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania ZOM - 19 dni [82] i metodologią przedstawioną w [88]	0,7740	-0,0131	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania bakteremii - 14 dni [82] i metodologii przedstawionej w [88]
[99], [100]	TTO wśród rodziców	-	-0,5038	-	-	-0,0958	-
[99], [100]	TTO wśród społeczeństwa	-	-0,7639	-	-	-0,2108	-
[204]	HUI2	0,5200	-0,0284	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania ZOM - 19 dni [82] i metodologią przedstawioną w [88]	0,6200	-0,0186	zmianę QALY obliczono z uwzględnieniem długości trwania bakteremii - 14 dni [82] i metodologii przedstawionej w [88]
[204]	HUI3	0,3400	-0,0372		0,5500	-0,0211	
[204]	VAS	0,4600	-0,0313		0,6200	-0,0186	
[204]	EQ-5D	0,0200	-0,0529		0,3800	-0,0273	
Mediana		-	-0,0342	-	-	-0,0186	-
Średnia		-	-0,1509	-	-	-0,0425	-
Wartość minimalna		-	-0,7639	-	-	-0,2108	-

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Źródło	Metoda oceny jakości życia	Zapalenie opon mózgowych			inne IChP		
		Jakość życia*	Zmiana QALY	opis	Jakość życia*	Zmiana QALY	opis
Wartość maksymalna		-	-0,0150	-	-	-0,0079	-

\* w okresie występowania choroby lub ogólna dla zdarzenia (w przypadku metod SG i TTO).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono medianę z wartości przedstawionych w tabelach powyżej; w ramach analizy wrażliwości testowano zarówno wartość minimalną, maksymalną jak i wartość średnią utraty QALY wynikającej z wystąpienia analizowanych stanów klinicznych, co odpowiada testowaniu odrębnych, skrajnych zestawów parametrów dotyczących jakości życia.

Uwzględnione wartości przeciętne utraty QALY odzwierciedlają przeciętne wartości utraty QALY rozpatrywane w ramach referencyjnych analiz ekonomicznych (por. wyniki przedstawione w tabeli poniżej oraz zawartość arkusza „SR AE” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania).

**Tabela 16. Wpływ przejściowych stanów klinicznych na jakość życia osoby z analizowanej populacji – wartości uwzględnione w opublikowanych analizach ekonomicznych.**

Estymator lub źródło informacji	Utrata QALY wynikająca z wystąpienia wskazanych zdarzeń					
	Zapalenie płuc		OZUŚ		Zapalenie opon mózgowych	Inne IChP
	Leczenie ambulatoryjne	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Leczenie szpitalne		
Średnia	0,0048	0,0066	0,0044	0,0046	0,0211	0,0076
Moda	0,0040	0,0060	0,0050	0,0050	0,0230	0,0079
Mediana	0,0049	0,0070	0,0050	0,0050	0,0230	0,0080
Min	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Maks	0,0080	0,0080	0,0050	0,0090	0,0232	0,0110
Wartości uwzględnione w referencyjnych analizach ekonomicznych						
[104]	0,0040	0,0060	0,0050	0,0050	0,0232	0,0079
[105]	0,0040	0,0060	0,0050	0,0050	0,0232	0,0079
[91]	0,0057	0,0057	0,0016	0,0016	0,0150	0,0110
[109]	0,0040	0,0060	0,0050	0,0090	0,0232	0,0079
[110], [111]	0,0080	0,0080	0,0050	0,0050	0,0230	0,0080
[112]	0,0040	0,0060	0,0050	0,0050	0,0230	0,0080

Estymator lub źródło informacji	Utrata QALY wynikająca z wystąpienia wskazanych zdarzeń					
	Zapalenie płuc		OZUŚ		Zapalenie opon mózgowych	Inne IChP
	Leczenie ambulatoryjne	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Leczenie szpitalne		
[115]	0,0060	0,0080	0,0050	0,0050	0,0230	0,0080
[116]	0,0059	0,0079	0,0050	0,0050	0,0232	0,0079
[121]	0,0040	0,0060	0,0050	0,0050	0,0232	0,0079
[124]	0,0060	0,0080	0,0050	0,0050	0,0230	0,0080
[111]	-0,0060	-0,0080	-0,0050	-0,0050	-0,0230	-0,0080
[209]	-0,0060	-0,0080	-0,0050	-0,0050	-0,0230	-0,0080
[213]	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
[216]	-0,0060	-0,0080	-0,0050	-0,0050	-0,0230	-0,0080
[217]	-0,0037	-0,0079	-0,0035	-0,0035	-0,0230	-0,0079
[218]	-0,0040	-0,0060	-0,0050	-0,0050	-0,0232	-0,0079

W Tabeli 23. znajduje się podsumowanie oceny jakości życia uwzględnionej w niniejszym opracowaniu (parametry od 42. do 54.).

Przed zakończeniem niniejszego raportu (na przełomie listopada i grudnia) przeprowadzono przeszukanie sprawdzające aktualność przedstawionego przeglądu systematycznego – nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł informacji spełniających kryteria włączenia.

### 3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów rozważanych strategii postępowania profilaktycznego wśród dzieci z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Synflorix® (PHID-CV) w szczepieniach przeciw pneumokokom w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom lub w odniesieniu do stosowania Prevenar 13® (PCV13) w analizowanym wskazaniu.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji profilaktycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotne z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Zbieranie i identyfikację danych kosztowych zakończono w listopadzie 2013 roku (z datą odjęcia 7 listopada 2013 roku)

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad osobami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 13.2.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [39], [41], [40], [161] (listopad 2013).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2013 roku [35].

Koszt farmakoterapii lekami nier refundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu „Medycyna Praktyczna” [34] lub w ramach przeszukania portali internetowych (w zakresie

ceny szczepionki PCV13 pełnopłatnej dla świadczeniobiorcy; por. informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [37]).

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 5 ośrodków medycznych,
- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 5 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej,
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych (arbitralnie wyodrębnionej kategorii kosztu),
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (arkusze: „Dane” i „Wykaz cen”).

### **3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta w rozpatrywanych stanach klinicznych.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Synflorix<sup>®</sup>, Prevenar 13<sup>®</sup>),
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP) oraz świadczeń rehabilitacji ambulatoryjnej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych, koszt zapłaty za nierefundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt dopłaty za Synflorix® lub PCV13.

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna, AOS w zakresie otolaryngologii dziecięcej - 02.1611.001.02 i lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna - 05.1300.207.02) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [24]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2013 roku (por. arkusz „Koszt punktu” w modelu dołączonym do opracowania).

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt punktu za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Koszt punktu za świadczenia medyczne.**

Świadczenia	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego (zakres min.-maks.)
w lecnictwie szpitalnym	52,00 PLN*
w lecnictwie ambulatoryjnym	8,67 PLN (8,10 PLN – 11,00 PLN)
rehabilitacji ambulatoryjnej	1,11 PLN (0,90 PLN – 1,30 PLN)

\* uwzględniono najbardziej aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku rozpatrywanych stanów klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Źródło	Świadczenie medyczne	Kod:	Wycena:	Koszt:
--------	----------------------	------	---------	--------

Źródło	Świadczenie medyczne	Kod:	Wycena:	Koszt:
[39]	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,50 pkt	30,33 PLN
	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	5.30.00.0000001	4,00 pkt	34,66 PLN
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	7,00 pkt	60,66 PLN
[40]	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	5.51.01.0003057	22,00 pkt	1 144,00 PLN
	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	5.51.01.0014004	60,00 pkt	3 120,00 PLN
	P05 Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	5.51.01.0014005	95,00 pkt	4 940,00 PLN
	A57 Choroby zapalne układu nerwowego	5.51.01.0001057	77,00 pkt	4 004,00 PLN
	S53 Posocznica	5.51.01.0016053	140,00 pkt	7 280,00 PLN
	D17 Ropień płuc, ropowica	5.51.01.0004017	90,00 pkt	4 680,00 PLN
	D26 Wysiężkowe zapalenie opłucnej	5.51.01.0004026	53,00 pkt	2 756,00 PLN
	P23 Padaczka	5.51.01.0014023	60,00 pkt	3 120,00 PLN
	A87 Inne choroby układu nerwowego	5.51.01.0001087	31,00 pkt	1 612,00 PLN
	D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	5.51.01.0004018	72,00 pkt	3 744,00 PLN
	D47 Zapalenie płuc z pw	5.51.01.0004047	37,00 pkt	1 924,00 PLN
	P08 Drgawki gorączkowe	5.51.01.0014008	17,00 pkt	884,00 PLN
	D48 Zapalenie płuc bez pw	5.51.01.0004048	25,00 pkt	1 300,00 PLN
	P03 Choroby górnego odcinka dróg oddechowych	5.51.01.0014003	25,00 pkt	1 300,00 PLN
	C34 Małe zabiegi uszu	5.51.01.0003034	13,00 pkt	676,00 PLN
	C32 Duże zabiegi uszu	5.51.01.0003032	67,00 pkt	3 484,00 PLN
[41]	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5.53.01.0001373	5,56 pkt	289,12 PLN
[161]	Porada lekarska rehabilitacyjna	5.11.00.0000001	26,00 pkt	28,77 PLN

W ramach analizy uwzględniono dwa warianty obliczania kosztów leków. Pierwszy z nich uwzględnia marżę hurtową obowiązującą w 2013 r. na poziomie 6%, natomiast drugi marżę hurtową





Na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach analizy ekonomicznej założono wpisanie produktów leczniczych Synflorix® i Prevenar 13® do wspólnej grupy z limitem wyznaczanym przez tańszą szczepionkę (mając na uwadze przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego założono finansowanie PCV13 ze środków publicznych).

Przy braku wiarygodnych informacji w zakresie ceny produktu Prevenar 13®, która miałyby być uwzględniona w Wykazie, w ramach analizy założono taką samą zależność cen produktów jak obecnie na rynku prywatnym (PHID-CV tańszy o 23,47% w odniesieniu do PCV13). W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono zależności cen oferowanych w przetargach centralnych (PHID-CV tańszy o 33,3% w odniesieniu do PCV13) ze względu na specyfikę tego rynku (zastosowanie szczepionki, wobec której przedstawiono najkorzystniejszą ofertę).

[REDACTED]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wspólną grupę limitową dla PHID-CV i PCV13.

W ramach analizy wrażliwości:

- uwzględniono 6% marżę hurtową w miejsce 5%,
- rozpatrywano osobne grupy limitowe dla porównywanych szczepionek,
- [REDACTED]
- rozpatrywano brak refundacji komparatora z uwzględnieniem kosztu na aktualnym poziomie,

[REDACTED]

Zestawienie danych kosztowych uwzględnionych w ramach analizy podstawowej i w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

**Tabela 19. Koszt jednostkowy porównywanych produktów (wartości zaokrąglone\*).**



\* zaokrągleniu do jednego grosza dokonano dopiero na końcowym etapie obliczeń (kwota refundacji, odpłatność świadczeniobiorcy) stąd potencjalne rozbieżności w wynikach obliczeń uwzględniających zaokrąglenia na poszczególnych etapach kalkulacji cen i limitów (różnice nie przekraczają 1 grosza) – w ramach obliczeń nie zaokrąglano np. cen detalicznych czy limitów finansowania w celu możliwości określenia progowych cen, przy których ICUR równy jest progowi opłacalności;

Szczegóły dotyczące kalkulacji cen i limitów porównywanych produktów znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [37].

### 3.7.3. Koszt leczenia stanów klinicznych związanych z wnioskowaną technologią

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionego w rozdziale 13.2. oraz arkusza „Dane” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania określono koszt leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych (OZUŚ, ZP, IChP).

Uśrednione wyniki wraz z zakresem niepewności (95% CI) przedstawiono w tabeli poniżej oraz w Tabela 23. (parametry: 62. – 85.).

**Tabela 20. Sumaryczne koszty leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.**

Zdarzenie klinicznie	Tryb leczenia	Płatnik publiczny (PLN)			Świadczeniobiorca (PLN)		
		Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI
OZUŚ	Wymagające hospitalizacji	1 242,38	1 152,36	1 332,40	5,15	2,88	8,06
	Niewymagające hospitalizacji	53,52	47,03	60,42	14,91	6,40	26,95
ZP	Wymagające hospitalizacji	3 245,34	3 072,29	3 418,39	6,24	2,91	10,81
	Niewymagające hospitalizacji	87,92	65,89	113,08	25,77	14,01	41,04
Zapalenie opon mózgowych	dziecka (wymaga hospitalizacji)	4 840,39	3 077,51	6 996,05	6,60	5,37	7,95
	dorostego - hospitalizacja	5 400,99	3 712,78	7 400,59	6,60	5,37	7,95
	dorostego - ambulatorium	242,34	197,17	292,08	320,73	260,96	386,57
IChP inna niż zapalenie opon mózgowych	dziecka (wymaga hospitalizacji)	5 960,71	3 637,00	8 849,13	6,60	5,37	7,95
	dorostego - hospitalizacja	3 669,03	767,60	8 796,13	0,00	0,00	0,00
	dorostego - ambulatorium	98,43	80,08	118,63	98,63	80,25	118,88

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Zdarzenie klinicznie	Tryb leczenia	Płatnik publiczny (PLN)			Świadczeniobiorca (PLN)		
		Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI
Dodatkowy koszt leczenia powikłań po IChP	jednorazowy	3 348,70	1 739,29	5 476,46	0,00	0,00	0,00
	miesięczny, od zdarzenia	55,60	32,56	84,72	0,00	0,00	0,00

Szczegóły kalkulacji zostały przedstawione w rozdziale 13.2. oraz arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. Na uwagę zasługuje, że uwzględniony koszt zbliżony jest do estymacji kosztu leczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej i kosztu leczenia zapalenia płuc przedstawionych w badaniu [82] (tabela 3. i tabela 4.).

### 3.8. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [31].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

### 3.9. Metody analizy wrażliwości

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla wyników analizy ekonomicznej.

W ramach analizy deterministycznej przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz progową analizę wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	Scenariusz oceny wpływu wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy ekonomicznej; por. rozdział 3.8.
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 1	Scenariusze dotyczące rozpowszechnienia IChP w warunkach polskich (zapadalność); por. rozdział 3.5.
Rozpowszechnienie IChP - wariant 2	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 3	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 4	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 5	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 6	
Rozpowszechnienie IChP - wariant 7	
Rozpowszechnienie serotypów wywołujących IChP - wariant 1	Scenariusze dotyczące zakresu występowania

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Rozpowszechnienie serotypów wywołujących IChP - wariant 2	serotypów szczepionkowych w IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia; por. rozdział 3.6.1.
Rozpowszechnienie serotypów wywołujących IChP - wariant 3	
Rozpowszechnienie serotypów wywołujących IChP - wariant 4	
Rozpowszechnienie serotypów wywołujących IChP - wariant 5	
Zapobieganie IChP - PHID-CV: metoda I	Scenariusze dotyczące metod oceny skuteczności praktycznej szczepionek w zapobieganiu IChP; por. rozdział 3.6.1.
Zapobieganie IChP - PHID-CV: metoda II	
Zapobieganie IChP - PCV13: metoda I	
Zapobieganie IChP - PCV13: metoda II	
Zapobieganie OZUŚ - metoda I	Scenariusze dotyczące metod oceny skuteczności praktycznej szczepionek w zapobieganiu OZUŚ; por. rozdział 3.6.3.
Zapobieganie OZUŚ - metoda II	
Bezpośredni wpływ szczepionek: A	Scenariusze oceny typu bezpośredniej ochrony indukowanej szczepionką przeciw pneumokokom – rodzaj wskaźników skuteczności bezpośredniej, por. rozdziały: 2.5. (nomenklatura wpływu zgodna z danymi z tego rozdziału) i 3.5.
Bezpośredni wpływ szczepionek: A, C, D	
Bezpośredni wpływ szczepionek: A, B, C, D	
Bezpośredni wpływ szczepionek: A, C	
Bezpośredni wpływ szczepionek: A, D	
PHID-CV i PCV13 - wspólna grupa limitowa	Założenia dotyczące refundacji PHID-CV i PCV13; por. rozdział 3.7.2. i informacje w [37]
PHID-CV i PCV13 - osobne grupy limitowe	
CFR dla zapalenia płuc leczonego szpitalnie - dane z Polski	Wybór źródła danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w trakcie hospitalizacji związanej z zapaleniem płuc; por. rozdział 3.5.
CFR dla zapalenia płuc leczonego szpitalnie - narodowe dane z Niemiec	
Marża hurtowa - obowiązująca w roku 2013	Wysokość marży hurtowej dla uwzględnionych produktów, w tym Synflorix® i PCV13 finansowanych w ramach Wykazu refundowanych produktów; por. rozdział 3.7.2. i rozdział 3.7.1.
Marża hurtowa - obowiązująca w roku 2014	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Wpływ na zapalenia płuc - tylko potwierdzone radiologicznie	Scenariusze dotyczące ekstrapolacji wyników badań klinicznych na praktykę kliniczną; por. rozdział 3.6.2.
Wpływ na zapalenia płuc - wszystkie związane z hospitalizacją	
Rozpowszechnienie OZUŚ - dane niemieckie	Scenariusze dotyczące rozpowszechnienia OZUŚ w warunkach polskich (zapadalność); por. rozdział 3.5.
Rozpowszechnienie OZUŚ - dane dotyczące Europy Centralnej	
Wyniki w przeliczeniu na 1 pacjenta	Scenariusz umożliwiający estymację wyników w przeliczeniu na jednego pacjenta (uwzględniony w ramach walidacji konwergencji)
Utrata QALY wynikająca z wystąpienia IChP, OZUŚ, ZP - scenariusz minimalny	Scenariusze zakresu wpływu rozpatrywanych zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjenta – por. rozdział 3.6.6.
Utrata QALY wynikająca z wystąpienia IChP, OZUŚ, ZP - scenariusz maksymalny	
Utrata QALY wynikająca z wystąpienia IChP, OZUŚ, ZP - mediana z wyników przeglądu systematycznego	
Utrata QALY wynikająca z wystąpienia IChP, OZUŚ, ZP -średnia z wyników przeglądu systematycznego	
Scenariusz ekstrapolacji wyników - pesymistyczny (okres ochrony indukowanej szczepionką)	Scenariusze ekstrapolacji wyników badań klinicznych; por. rozdział 3.6.4.
Scenariusz ekstrapolacji wyników - optymistyczny (okres ochrony indukowanej szczepionką)	
[REDAKOWANE]	Scenariusze rozpatrujące opcjonalne formy finansowania porównywanych szczepionek; por. rozdział 3.7.2.
[REDAKOWANE]	
Finansowanie PCV13 - wariant 1 (nierefundowany, świadczenie poradni)	
Finansowanie PCV13 - wariant 2 (nierefundowany, lek dostępny w aptece)	Scenariusze dotyczące obecności dodatkowego efektu związanego z białkiem D szczepionki PHID-CV; por. rozdział 3.6.3.
Uwzględniono różnice w redukcji OZUŚ po zastosowaniu PHID-CV i PCV13 (modelowany wpływ białka D - NTHI)	
Nie uwzględniono różnic w redukcji OZUŚ po zastosowaniu PHID-CV i PCV13 (brak wpływu białka D - NTHI)	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Uwzględniono seroprotekcję krzyżową wobec inwazyjnym zakażeniom serotypów 6A i 19A na poziomie raportowanym dla PCV7	Warianty obecności seroprotekcji krzyżowej w metodzie I oceny efektywności szczepionek wobec IChP; por. informacje w rozdziale 3.6.1.
Uwzględniono seroprotekcję krzyżową wobec inwazyjnym zakażeniom serotypów 6A i 19A na poziomie raportowanym dla PHID-CV	
Pominięto seroprotekcję krzyżową wobec inwazyjnym zakażeniom serotypów 6A i 19A	
Brak efektów populacyjnych	Scenariusz nieuwzględniający efektów pośrednich stosowania szczepień przeciw pneumokokom – brak efektów określonych w ramach rozdziału 3.6.5.; scenariusz potwierdzający brak efektów pośrednich w ramach analizy podstawowej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych (10 000 symulacji; por. Tabela 23.).

### 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Podsumowanie uwzględnionych w opracowaniu technologii lekowych oraz charakterystyki populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie charakterystyki porównywanych technologii medycznych.

Akronim technologii:	Interwencja 1.	Interwencja 2.	Interwencja 3.
Składowa technologii:	Synflorix®	Prevenar 13®	-
Sposób (współ)finansowania ze środków publicznych:	Wykaz refundowanych produktów leczniczych	Wykaz refundowanych produktów leczniczych	-
██████████ ████████████████████	████	████████████████████	-
Schemat dawkowania:	3+1	3+1	-
████████████████████ ████████████████████	████	████	0%



Akronim technologii:	Interwencja 1.	Interwencja 2.	Interwencja 3.
██████████			
Efekty populacyjne (por. rozdział 2.5.):	nie (<50%)	nie (<50%)	nie (<50%)
Efekty bezpośrednie (por. rozdział 2.5.):	Tak (A, C, D)	Tak (A, C, D)	nie

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa takie same jak przy kalkulacji 95% przedziału ufności dla parametrów niepewnych; wykaz rozkładów oraz ich parametry przedstawiono w skoroszybie dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „Parametry”. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat średniej wartości, zakresu zmienności oraz źródła danych uwzględnionych w analizie podstawowej.

Przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów wykorzystano informacje przedstawione w następujących pozycjach źródłowych: [15], [16], [20].

W ramach probabilistycznej analizy uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- beta w przypadku wartości prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia,
- gamma w przypadku parametrów kosztowych określonych na podstawie wyników badania kwestionariuszowego,
- log-normalny w przypadku parametrów względnych skuteczności praktycznej szczepionek,
- normalny lub log-normalny w przypadku parametrów określających jakość życia.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

**Tabela 23. Parametry modelowania.**

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
<b>Podstawowe parametry modelowania</b>							
1	Liczba dni w roku		365,25	-	-	Z uwzględnieniem lat przestępnych	
2	Liczba dni w cyklu		30,4375	-	-	-	
3	Próg opłacalności w warunkach polskich		111 381 PLN	-	-	Na podstawie [26], [31], [32]; założono, że WTA = WTP	
4	Techniczny horyzont czasowy, w latach		120	5	120	-	
5	Roczna stopa dyskontowa	Efekty	3,5%	0,0%	5,0%	Na podstawie [1], [31]	
6		Koszty	5,0%	0,0%	10,0%		
<b>Inwazyjna choroba pneumokokowa - skuteczność szczepień przeciw pneumokokom (efekty bezpośrednie) oraz zapadalność w warunkach polskich</b>							
7	RR/OR wystąpienia IChP po zastosowaniu szczepionki w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom	PHID-CV	3+1 (RateRatio)	0,24	0,20	0,30	Na podstawie modelowania przeprowadzonego z uwzględnieniem wyników badań klinicznych oraz epidemiologii IChP w warunkach polskich; por. arkusz "Skuteczność IChP"
PSO1*			2+1 (RateRatio)	0,30	0,23	0,87	
8		PCV13	3+1 (RateRatio)	0,14	0,11	0,19	
PSO2*			2+1 (RateRatio)	0,21	0,13	0,88	
-	Współczynnik zapadalności	wariant 1. (Finlandia, 2009-2012)	56,40	32,03	99,31	Uwzględniono dane dotyczące zapadalności określonej w	

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
-	na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2 roku życia (liczba epizodów w przeliczeniu na 100 tys osobołat)	[49]			warunkach fińskich oraz dane dotyczące wykrywalności w warunkach polskich; zakres niepewności ustalono na poziomie $\text{var}(\ln(\text{rate})) = 1/n$ , gdzie n - to liczba epizodów IChP;  W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane uwzględniające aktywne zgłaszanie epizodów IChP.	
-	wariant 2. (Polska, 2003-2004) [42]	19,20	15,14	24,35		
-	wariant 3. (Polska, 2010) [44]	5,17	3,83	6,97		
-	wariant 4. (Polska, 2011) [46]	3,50	2,30	5,32		
-	wariant 5. (Polska, 2008-2009) [45]	20,10	8,98	45,01		
-	wariant 6. Meta-analiza [42], [45]	19,27	15,34	24,20		
-	wariant 7. Meta-analiza [42], [44], [45], [46]	8,94	3,59	22,29		
9	Wartość uwzględniona:	19,27	15,34	24,20		
-	Współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku od 2 do 5 roku życia (liczba epizodów w przeliczeniu na 100 tys osobołat)	wariant 1. (Finlandia, 2009-2012) [49]	56,40	32,03	99,31	Uwzględniono dane dotyczące zapadalności określonej w warunkach fińskich oraz dane dotyczące wykrywalności w warunkach polskich; przy [49] ze względu na brak innych danych przeprowadzono własne obliczenia przy założeniu że 50% obserwowanych dzieci było w wieku poniżej 2. roku życia; zakres niepewności ustalono na poziomie
-	wariant 2. (Polska, 2003-2004) [42]	5,80	4,56	7,38		
-	wariant 3. (Polska, 2010) [44]	2,14	1,43	3,19		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
-		wariant 4. (Polska, 2011) [46]	2,60	1,70	3,99	$\text{var}(\ln(\text{rate})) = 1/n$ , gdzie n - to liczba epizodów IChP.  W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane uwzględniające aktywne zgłaszanie epizodów IChP.
-		wariant 5. (Polska, 2008-2009) [45]	3,70	0,57	24,22	
-		wariant 6. Meta-analiza [42], [45]	5,76	4,53	7,31	
		wariant 7. Meta-analiza [42], [44], [45], [46]	3,28	1,75	6,14	
10		Wartość uwzględniona:	5,76	4,53	7,31	
11	Współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku powyżej 5 roku życia oraz osób dorosłych (liczba epizodów w przeliczeniu na 100 tys osobolat)		0,93	0,82	1,06	Na podstawie [46]. Uwzględniono dane z 2011 roku dotyczące ogólnej wykrywalności IChP, niezależnie od wieku
12	Ryzyko wystąpienia powikłań po IChP, niezależnie od wieku	Zgon	26,5%	22,7%	30,4%	Na podstawie [44], [46]. Uwzględniono dane z 2010 - 2011 roku dotyczące ryzyka zgonu (CFR) i ryzyka wystąpienia powikłań, niezależnie od wieku
13		Inne powikłania	6,0%	4,1%	8,3%	
14	Odsetek zgonów wywołanych serotypami PHID-CV		34,8%	27,0%	43,1%	Na podstawie [46]. Uwzględniono dane z lat 2010 - 2011.
15	Odsetek zgonów wywołanych serotypami PCV13		66,7%	58,4%	74,4%	
16	RR wystąpienia IChP wśród pacjentów z powikłaniami		2,40	2,00	2,90	Na podstawie [54]. Uwzględniono średni wpływ dowolnego schorzenia przewlekłego

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
17	Odsetek zapaleń opon mózgowych wśród IChP	39,6%	33,8%	45,5%	Na podstawie [44]; uwzględniono dane z 2010 roku
<b>Zapalenie płuc - skuteczność kliniczna szczepionek przeciw pneumokokom (efekty bezpośrednie) i zapadalność w warunkach polskich</b>					
18	HR dla wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO (C-CAP; w populacji TVC, po pierwszej dawce schematu 3+1)	0,77	0,64	0,91	Na podstawie [53]; Efektywność liczona metodą Cox'a; założono redukcję hospitalizacji zgodnie z definicją C-CAP oraz redukcję zapalenia płuc niewymagającego hospitalizacji zgodnie z definicją S-CAP, inne niż C-CAP (obliczenia własne); wyniki dotyczące zapalenia płuc leczonego szpitalnie zostały potwierdzone przez wyniki badania FinIP [170]
19	RR (rate ratio) wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc innego niż C-CAP (S-CAP po ekstrakcji C-CAP) - schemat 3+1	0,96	0,91	1,01	
20	RR (rate ratio) wystąpienia zapalenia płuc po zastosowaniu PCV13 w miejsce PHID-CV	1,00	1,00	1,00	Ze względu na brak danych dotyczących wpływu PCV13 na częstotliwość zapaleń płuc założono brak różnic; poczynione założenie oparto na obserwacjach przedstawionych w [53] (skuteczność wszystkich szczepionek PCV na takim samym poziomie niezależnie od liczby antygenów w szczepionce - oceniano PCV7, PCV9 i PHID-CV); dostępne dane z Włoch łącznie dla PCV7 i PCV13 sugerują niższy wpływ PCV13 niż uwzględniono w opracowaniu (IRR = 0,92; 95% CI: 0,86-0,99 w odniesieniu do zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji u dzieci poniżej 5 roku życia) [195]. Niemniej jednak założono tożsame efekty PHID-CV i PCV13.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
PSO3*	RR (rate ratio) wystąpienia zapalenia płuc po zastosowaniu szczepionek w schemacie 2+1 w miejsce 3+1 (wśród szczepionych dzieci)		1,00	1,00	1,00	Ze względu na brak danych dotyczących wskazanego porównania założono taką samą wartość dla obydwu schematów; nie istnieją dowody potwierdzające różnice w skuteczności; dostępne dane wskazują, że wpływ na zapalenie płuc nie zależy od liczby serotypów i od schematu szczepień; założenie potwierdzone przez wyniki badania FinIP [170]
21	Współczynnik zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku do 5 roku życia (liczba epizodów w przeliczeniu na 1 tys osobolat)		13,642	7,80	23,86	Na podstawie meta-analizy badań [45], [194]; model efektów losowych ze względu na heterogenność danych (Q test p=0,0003); wariancję dla zlogarytmowanego IR ustalono na poziomie 1/liczba epizodów
22	Odsetek zapalenia płuc potwierdzonych radiologicznie wśród wszystkich klinicznych epizodów		34,8%	32,7%	37,0%	Na podstawie [45]
23	Współczynnik zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku powyżej 5 roku życia i osób dorosłych (liczba epizodów w przeliczeniu na 1 tys osobolat); wiek pacjenta:	5-	74	0,815	0,780	Na podstawie danych z badania [194]; przedstawione współczynniki dotyczą łącznie miast analizowanych w badaniu; wariancję dla zlogarytmowanego IR ustalono na poziomie 1/liczba epizodów; uwzględniono mniej grup wieku niż w publikacji źródłowej gdyż wskazano, że wyłącznie grupy <5 i 75+ cechuje wyższa zapadalność.
24		75+		8,464	8,010	

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami		
-	Wariant 1. CFR wystąpienia zgonu z powodu ZP wymagającego hospitalizacji - dane z Polski	<	5	0,00%	0,00%	0,32%	<u>Wariant 1.</u> Na podstawie wyników badania obserwacyjnego w warunkach polskich [194]; uwzględniono łącznie CFR dla dwóch analizowanych powiatów [194]. Dla CFR większego od 0% uwzględniono rozkład beta, dla CFR =0% uwzględniono rozkład binominalny z przybliżeniem Wilsona przy ocenie 95% CI. Uwzględniono grupy analogiczne jak przy ocenie występowania ZP (brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie zgonu wśród osób od 14. do 74. r.ż., p = od 0,0656 do 0,2016 dla poszczególnych par grup wiekowych)	
-		5-	74	9,39%	8,13%			10,73%
-		75+		18,70%	16,60%			20,90%
-	Wariant 2. CFR wystąpienia zgonu z powodu ZP wymagającego hospitalizacji - dane z Niemiec	<	5	0,07%	0,05%	0,10%	<u>Wariant 2.</u> Na podstawie danych narodowych z Niemiec [154].	
-		5-	74	6,80%	6,66%			6,95%
-		75+		20,29%	18,03%			22,65%
25	CFR wystąpienia zgonu z powodu ZP wymagającego hospitalizacji wśród pacjentów w wieku:	<	5	0,00%	0,00%	0,32%	<u>Wybrany wariant (1.)</u>	
26		5-	74	9,39%	8,13%			10,73%
27		75+		18,70%	16,60%			20,90%
28	CFR dla ZP niewymagającego hospitalizacji			0,00%	0,00%	0,00%	Założenie poparte wynikami przeglądu analiz ekonomicznych, por. arkusz "SR AE"; brak opublikowanych informacji epidemiologicznych	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr			Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
<b>Ostre zapalenie ucha środkowego - skuteczność kliniczna szczepionek przeciw pneumokokom (efekty bezpośrednie) i zapadalność w warunkach polskich</b>							
-	HR dla wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PHID-CV w schemacie 3+1 (w populacji TVC, po pierwszej dawce)			0,81	0,69	0,96	Metoda I. Na podstawie wyników badań klinicznych dla PHID-CV; por. zakładka "Skuteczność OZUŚ"
-	HR dla wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu 11-PHID-CV w schemacie 3+1			0,84	0,77	0,92	Metoda II. Na podstawie [65], [74]-[76]; por. zakładka "Skuteczność OZUŚ"
29	Uwzględniona wartość RR/HR (OZUŚ) dla schematu 3+1			0,81	0,69	0,96	Wybrane metoda (I)
<b>PSO4*</b>	IRR dla wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PHID-CV w schemacie 2+1 w miejsce 3+1 (w populacji TVC, po pierwszej dawce)			1,00	1,00	1,00	Uwzględniono taką samą redukcję jak w przypadku schematu 3+1; na podstawie informacji przedstawionych w [51], [80] wskazujących na brak istotnych efektów w bezpośredniej redukcji OZUŚ po zastosowaniu szczepionek w schemacie 2+1 i 3+1
30	IRR wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PCV-13 w miejsce PHID-CV			1,03	0,95	1,11	Wariant 1. Modelowanie na podstawie wyników badania POET [65] i badania FinOM [76] oraz rozpowszechnienia serotypów <i>S. pneumoniae</i> i NTHI w wywoływaniu OZUŚ; por. zakładka "Skuteczność OZUŚ" Wariant 2. Konserwatywne założenie dotyczące braku różnic w skuteczności w odniesieniu do tego punktu końcowego
-	Wariant 1. Występowanie	poniżej	2	18,90%	17,10%	20,80%	Na podstawie [56], uwzględniono dane przedstawione w



## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr			Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
-	ostrego zapalenia ucha środkowego wśród dzieci z populacji generalnej Niemiec w wieku:	od 2 do	6	22,90%	21,10%	24,80%	tabeli 1. badania.
-		od 6 do	10	8,60%	7,50%	9,80%	
-		od 10 do	13	4,30%	3,50%	5,30%	
-		od 13 do	17	3,50%	2,90%	4,30%	
-	Wariant 2. Występowanie ostrego zapalenia ucha środkowego wśród dzieci z populacji generalnej Europy Centralnej, w wieku:	poniżej	1	36,64%	35,96%	37,33%	Na podstawie [68]; wyniki dotyczące zapadalności w Europie Centralnej
-		od 1 do	5	48,50%	47,81%	49,19%	
-		od 5 do	10	18,49%	17,81%	19,18%	
-		od 10 do	15	14,51%	13,82%	15,19%	
-		od 15 do	20	3,07%	2,38%	3,75%	
31	Wybrany wariant. Występowanie ostrego zapalenia ucha środkowego wśród osób w wieku (roczna zapadalność):	poniżej	1	36,64%	35,96%	37,33%	Wybór Użytkownika (wariant 2.)
32		od 1 do	5	48,50%	47,81%	49,19%	
33		od 5 do	10	18,49%	17,81%	19,18%	
34		od 10 do	15	14,51%	13,82%	15,19%	
35		od 15 do	20	3,07%	2,38%	3,75%	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
36	Roczna zapadalność na OZUŚ wśród starszych osób		1,29%	0,60%	1,97%	Na podstawie [68] (tabeli suplementu Table S4 - tabela nr S29 dotycząca zapadalności w Europie Centralnej; uwzględniono osoby w wieku 15 lat lub więcej)	
37	CFR dla OZUŚ		0,00%	0,0%	0,0%	Założenie poparte wynikami przeglądu analiz ekonomicznych	
<b>Parametry związane z oceną długości trwania odpowiedzi immunologicznej dla szczepień przeciw pneumokokom (ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych)</b>							
38	Wiek szczepionego dziecka do którego utrzymuje się skuteczność kliniczna ustalona na podstawie wyników badań klinicznych		5	4	10	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego dotyczącego założeń analizy, przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych (wariant podstawowy) oraz założeń analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla PCV13 i PHID-CV), wyników przeglądu [73] (dla PCV7) oraz wyników badania [227]	
39	Wiek szczepionego dziecka po którym szczepienia PCV bezpośrednio nie mają wpływu na IChP, ZP, OSUŚ		10	5	20		
40	Odsetek "maksymalnej" skuteczności szczepionki po wskazanej dawce schematu podstawowego	1.	18,95%	0%	50%	Na podstawie dostępnych danych porównujących immunogenność po poszczególnych dawkach, opinii ekspertów polskich i opinii ekspertów zagranicznych	
41		2.	52,75%	50%	90%		
<b>Parametry związane z użytecznością uwzględnionych stanów</b>							
42	Zależna od wieku jakość	18	24	0,941	0,902	0,980	Na podstawie [66], [67]; założono, że wartości dla grupy

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
43	życia osób z populacji generalnej Polski, w wieku z zakresu:	25	34	0,939	0,919	0,959	w wieku 18 - 24 lata dotyczą również dzieci; wartości zgodne z obserwowanymi dla innych krajów: Wielkiej Brytanii [58] oraz Szwecji [57]
44		35	44	0,929	0,909	0,949	
45		45	54	0,900	0,880	0,920	
46		55	64	0,894	0,855	0,933	
47		65	+	0,798	0,739	0,857	
48	Utrata QALY wynikająca z wystąpienia:	OZUŚ	amb.	0,0051	0,0000	0,0530	Na podstawie przeglądu literatury ustalono maksymalny zakres dostępnych wartości; w ramach analizy podstawowej uwzględniono medianę odnalezionych wartości dotyczących utraty QALY; por. arkusz 'SR QoL'  Uwzględnione wyniki odzwierciedlają przeciętne wartości utruty QALY rozpatrywane w ramach referencyjnych analiz ekonomicznych - por. arkusz 'SR AE'
49			hosp.	0,0071	0,0040	0,3559	
50		ZP	hosp.	0,0115	0,0057	0,5859	
51			amb.	0,0070	0,0027	0,1780	
52		IChP, zapalenie opon		0,0342	0,0150	0,7639	
53		IChP, inne		0,0186	0,0079	0,2108	
54	Waga jakości życia pacjenta z powikłaniami po IChP		0,59	0,54	0,68	Na podstawie [60]; uwzględniono wyniki EQ-5D i udział poszczególnych powikłań taki jak raportowano w [60]	
<b>Zależny od wieku odsetek hospitalizacji wśród pacjentów z uwzględnionych stanach klinicznych</b>							

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
55	Pacjent z IChP w wieku:	<	5	100,0%	100,0%	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego	
56		5-	65	91,3%	81,3%		
57		65	+	91,3%	67,8%		99,9%
58	Pacjent z zapaleniem płuc w wieku:	<	1	66,9%	27,5%		95,2%
59		1	+	25,0%	3,1%		59,7%
60	Pacjent z OZUŚ w wieku:	<	1	34,4%	8,7%		66,9%
61		1	+	15,3%	2,9%		35,2%
<b>Koszt leczenia pacjentów w analizowanych stanów klinicznych - perspektywa płatnika publicznego</b>							
62	Koszt leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego	Wymagające hospitalizacji		1 242,38	1 152,36		1 332,40
63		Niewymagające hospitalizacji		53,52	47,03	60,42	
64	Koszt leczenia zapalenia płuc	Wymagające hospitalizacji		3 245,34	3 072,29	3 418,39	
65		Niewymagające hospitalizacji		87,92	65,89	113,08	
66	Koszt leczenia zapalenia	dziecka (wymaga hospitalizacji)		4 840,39	3 077,51	6 996,05	

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
67	opon mózgowych	doroślego - hospitalizacja	5 400,99	3 712,78	7 400,59		
68		doroślego - brak hosp.	242,34	197,17	292,08		
69	Koszt leczenia IChP innej niż zapalenie opon mózgowych	dziecka (wymaga hospitalizacji)	5 960,71	3 637,00	8 849,13		
70		doroślego - hospitalizacja	3 669,03	767,60	8 796,13		
71		doroślego - brak hosp.	98,43	80,08	118,63		
72	Dodatkowy koszt leczenia powikłań	jednorazowy	3 348,70	1 739,29	5 476,46		
73		miesięczny	55,60	32,56	84,72		
<b>Koszt leczenia pacjentów w analizowanych stanów klinicznych - perspektywa świadczeniobiorcy</b>							
74	Koszt leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego	Wymagające hospitalizacji	5,15	2,88	8,06		Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
75		Niewymagające hospitalizacji	14,91	6,40	26,95		
76	Koszt leczenia zapalenia płuc	Wymagające hospitalizacji	6,24	2,91	10,81		
77		Niewymagające hospitalizacji	25,77	14,01	41,04		
78	Koszt leczenia zapalenia opon mózgowych	dziecka (wymaga hospitalizacji)	6,60	5,37	7,95		
79		doroślego - hospitalizacja	6,60	5,37	7,95		



## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
	poradni dziecka zdrowego				oraz dostępnych informacji internetowych (WARIANT 1. FINANSOWANIA)	
<b>Pozostałe parametry modelowania</b>						
90	Odsetek dziewczynek wśród szczepionych dzieci	48,1%	-	-	Na podstawie odsetka dziewczynek wśród urodzonych dzieci w 2011 roku [61]. W obliczeniach uwzględniono żywe urodzenia	
91	Miesiąc życia dziecka podania pierwszej dawki schematu podstawowego szczepień	2	-	-	Na podstawie dawkowania z uwzględnionych badań klinicznych; zgodnego z [63], [64]	
92	3+1	2 dawka	4	-		-
93		3 dawka	6	-		-
94		Dawka przypominająca	15	-		-
████		████	█	-		-
████		████	█	-		-
95	Wielkość obserwowanej kohorty	100 000	-	-	-	
████						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI lub m in.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr			Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami
█	█ █ █ █	█	█	█	█	█	
█	█ █ █			█	█	█	█ █ █ █ █ █
█							

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w rozdziałach: 3.6., 3.7., 13.2. oraz dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Parametry”, „Wykaz cen”, „Dane”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat parametrów rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o typie tych rozkładów.

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono przeżywalność osób z populacji generalnej określoną na podstawie tablicy trwania życia z 2012 roku [62]. Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski.**

Wiek na początku okresu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [62]		Wypadkowe prawdopodobieństwo w miesiącu*
	mężczyzna	kobieta	
0	0,50300%	0,42600%	0,03891%
1	0,03100%	0,02100%	0,00218%
2	0,02500%	0,01500%	0,00168%
3	0,02000%	0,01200%	0,00135%
4	0,01600%	0,01000%	0,00109%
5	0,01400%	0,01000%	0,00101%
6	0,01200%	0,00900%	0,00088%
7	0,01200%	0,00900%	0,00088%
8	0,01200%	0,00900%	0,00088%
9	0,01200%	0,00800%	0,00084%
10	0,01200%	0,00900%	0,00088%
11	0,01200%	0,01000%	0,00092%
12	0,01300%	0,01100%	0,00100%
13	0,01600%	0,01300%	0,00121%

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Wiek na początku okresu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [62]		Wypadkowe prawdopodobieństwo w miesiącu*
	mężczyzna	kobieta	
14	0,02200%	0,01600%	0,00159%
15	0,03300%	0,01800%	0,00215%
16	0,04700%	0,02100%	0,00287%
17	0,06400%	0,02300%	0,00369%
18	0,08000%	0,02400%	0,00442%
19	0,09100%	0,02400%	0,00490%
20	0,09700%	0,02400%	0,00516%
21	0,09900%	0,02300%	0,00520%
22	0,10000%	0,02300%	0,00525%
23	0,10200%	0,02300%	0,00533%
24	0,10600%	0,02200%	0,00547%
25	0,10900%	0,02200%	0,00560%
26	0,11100%	0,02200%	0,00568%
27	0,11100%	0,02400%	0,00576%
28	0,11200%	0,02700%	0,00593%
29	0,11400%	0,03100%	0,00617%
30	0,12000%	0,03300%	0,00651%
31	0,12700%	0,03600%	0,00694%
32	0,13600%	0,03900%	0,00745%
33	0,14800%	0,04300%	0,00813%
34	0,16200%	0,04700%	0,00889%
35	0,17800%	0,05300%	0,00983%
36	0,19600%	0,05800%	0,01081%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Wiek na początku okresu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [62]		Wypadkowe prawdopodobieństwo w miesiącu*
	mężczyzna	kobieta	
37	0,21600%	0,06500%	0,01195%
38	0,23800%	0,07300%	0,01323%
39	0,26100%	0,08200%	0,01458%
40	0,28700%	0,09100%	0,01607%
41	0,31600%	0,10300%	0,01781%
42	0,34800%	0,11500%	0,01968%
43	0,38400%	0,12900%	0,02180%
44	0,42500%	0,14500%	0,02422%
45	0,47000%	0,16400%	0,02694%
46	0,52100%	0,18500%	0,02999%
47	0,57800%	0,20800%	0,03339%
48	0,64000%	0,23300%	0,03709%
49	0,70800%	0,26100%	0,04117%
50	0,78100%	0,29100%	0,04555%
51	0,85900%	0,32400%	0,05027%
52	0,94100%	0,35800%	0,05521%
53	1,02900%	0,39400%	0,06049%
54	1,12200%	0,43300%	0,06611%
55	1,22000%	0,47500%	0,07208%
56	1,32500%	0,51900%	0,07843%
57	1,43600%	0,56700%	0,08522%

## 3.10. Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej

Wiek na początku okresu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [62]		Wypadkowe prawdopodobieństwo w miesiącu*
	mężczyzna	kobieta	
58	1,55400%	0,61900%	0,09248%
59	1,67800%	0,67500%	0,10016%
60	1,80900%	0,73500%	0,10833%
61	1,94600%	0,79800%	0,11688%
62	2,08800%	0,86400%	0,12579%
63	2,23600%	0,93300%	0,13508%
64	2,38900%	1,00600%	0,14477%
65	2,54900%	1,08300%	0,15495%
66	2,71700%	1,16600%	0,16573%
67	2,89600%	1,25500%	0,17725%
68	3,08800%	1,35300%	0,18973%
69	3,29800%	1,46400%	0,20356%
70	3,52900%	1,59100%	0,21899%
71	3,78500%	1,74000%	0,23647%
72	4,07200%	1,91400%	0,25639%
73	4,39400%	2,12100%	0,27927%
74	4,75400%	2,36600%	0,30549%
75	5,15700%	2,65500%	0,33555%
76	5,60400%	2,99400%	0,36977%
77	6,09800%	3,38700%	0,40851%
78	6,64100%	3,83700%	0,45205%
79	7,23400%	4,34800%	0,50067%
80	7,87700%	4,92100%	0,55449%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.


Wiek na początku okresu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [62]		Wypadkowe prawdopodobieństwo w miesiącu*
	mężczyzna	kobieta	
81	8,57000%	5,55500%	0,61356%
82	9,31600%	6,25300%	0,67825%
83	10,11500%	7,01400%	0,74864%
84	10,97000%	7,84000%	0,82509%
85	11,88300%	8,73300%	0,90793%
86	12,85900%	9,69800%	0,99781%
87	13,90100%	10,73700%	1,09516%
88	15,01200%	11,85600%	1,20065%
89	16,19900%	13,06200%	1,31522%
90	17,45800%	14,35200%	1,43887%
91	18,80800%	15,75200%	1,57418%
92	20,23500%	17,24500%	1,72011%
93	21,73900%	18,83000%	1,87710%
94	23,32000%	20,50800%	2,04576%
95	24,97700%	22,27800%	2,22661%
96	26,70900%	24,13800%	2,42018%
97	28,51500%	26,08600%	2,62708%
98	30,39200%	28,12000%	2,84789%
99	32,33700%	30,23600%	3,08314%
100	34,34700%	32,42900%	3,33340%

\* określono z uwzględnieniem wartości parametru 90. z Tabela 23.

## **4. Wyniki analizy ekonomicznej**

### **4.1. Wyniki analizy podstawowej**

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania PHID-CV (Synflorix®), PCV13 (Prevenar 13®) w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia oraz braku szczepień przeciw pneumokokom, w horyzoncie trwania życia osoby z analizowanej populacji oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.









Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

\*\*\* Brak szczepień przeciw pneumokokom



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównując przedstawione powyżej wartości współczynników opłacalności z przyjętym w opracowaniu progim (111 381 PLN) należy stwierdzić, iż stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci z analizowanej populacji jest zasadne ekonomicznie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (inkrementalne współczynniki niższe od progę).

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności przeprowadzona z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne ekonomicznie w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu. Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla wspomnianego porównania wyniosły odpowiednio:

---

[REDACTED]

Przedstawione wartości, wyższe od progu opłacalności (111 381 PLN) przy nieznacznie gorszych wynikach zdrowotnych wnioskowanej technologii, świadczą o zasadności ekonomicznej jej stosowania w odniesieniu do opcjonalnej technologii uwzględniającej szczepienia produktem Prevenar 13<sup>®</sup> - wnioskowanie identyczne jak w przypadku oceny stosowania PCV13 w miejsce PHID-CV z takimi samymi inkrementalnymi współczynnikami (por. rozdział 13.3).

Podsumowując, przeprowadzona analiza kosztów-efektywności oraz analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Synflorix<sup>®</sup> przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji:

- jest kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom (ICER, ICUR niższy od progu, przy dodatkowych efektach zdrowotnych),
- jest kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13<sup>®</sup> (ICER, ICUR wyższy od progu, przy utraconych efektach zdrowotnych)

zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, w horyzoncie trwania życia osoby z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu uzyskania jednostki dodatkowej efektu zdrowotnego (LY lub QALY) ustalonego na poziomie 111 381 PLN.

Ceny zbytu netto produktu Synflorix<sup>®</sup> o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31] przedstawiono w tabeli poniżej. Przy wspólnej grupie limitowej PCV13 i PHID-CV kalkulacja progowych cen zbytu została przeprowadzona przy założeniu, że zawsze tańsza szczepionka będzie wyznaczała limit.

**Tabela 27. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Synflorix<sup>®</sup> zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [31] (analiza podstawowa; wspólna grupa limitowa PHID-CV i PCV13).**

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

Przedstawione ceny zbytu netto, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31] produktu leczniczego Synflorix® potwierdzają wyniki niniejszej analizy kosztów-użyteczności.

#### **4.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości**

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność danych nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości testującą wpływ zmiany każdego z parametrów modelowania w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres min.-maks.) na wyniki analizy oraz wielokierunkową i testującą opcjonalne założenia analizę wrażliwości.

##### **4.2.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono przy uwzględnieniu 129 parametrów (w tym 24 parametrów dotyczących wyłącznie efektów pośrednich). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 202 scenariusze dla 101 parametrów (w tym 32 scenariusze dla 16 parametrów dotyczących wyłącznie efektów populacyjnych niezwiązanych z rozważanym problemem decyzyjnym).

W ramach przeprowadzonej deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wartości wspomnianych

parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności, zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej.

Zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano przy zmianie wartości 10 parametrów (9,9% wszystkich parametrów; 14,5% wśród testowanych parametrów z pominięciem parametrów dotyczących efektów populacyjnych niezwiązanych z rozważanym problemem decyzyjnym).

Dla porównania szczepień z wykorzystaniem Synflorix® ze szczepieniami produktem Prevenar 13® zmianę wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego zaobserwowano wyłącznie w przypadku zmiany stopy dyskontowej dla efektów – parametr 5. z Tabela 23. (przy pominięciu dyskontowania zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce PCV13 z perspektywy NFZ).

Progowa analiza wykazała, że dla stopy dyskontowej dla efektów wyższej od 0,8703% stosowanie wnioskowanej technologii będzie opłacalne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu.

Dla porównania szczepień z wykorzystaniem Synflorix® ze szczepieniami produktem Prevenar 13® z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej – niezależnie od zmiany wartości parametrów niepewnych stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu.

Dla porównania szczepień z wykorzystaniem Synflorix® z brakiem szczepień przeciw pneumokokom zmianę wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego zaobserwowano wyłącznie w przypadku zmiany długości horyzontu czasowego – parametr 4. z Tabela 23. (przy minimalnej długości horyzontu czasowego równej 5 lat zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w szczepieniach przeciw pneumokokom w miejsce braku szczepień z perspektywy NFZ).

Dla porównania szczepień z wykorzystaniem Synflorix® z brakiem szczepień przeciw pneumokokom zmianę wnioskowania z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne zaobserwowano w przypadku zmiany (10 parametrów na 101 analizowanych):

- długości horyzontu czasowego (trwanie życia w ramach analizy podstawowej) – parametr 4. z Tabela 23. (przy minimalnej długości horyzontu czasowego równej 5 lat zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w szczepieniach przeciw pneumokokom w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
- stopy dyskontowej dla efektów (3,5% w ramach analizy podstawowej) – parametr 5. z Tabela 23. (przy 5% stopie dyskontowej dla efektów zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia

- medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli stopa dyskontowa nie przekroczy 4,0445%),
- współczynnika zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2. roku życia (19,27 epizodów na 100 tys. osobołat w ramach analizy podstawowej) – parametr 9. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 15,34/100 tys. osobołat zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2. roku życia będzie wyższy od 16,877067 na 100 tys. osobołat),
  - ryzyka śmierci po wystąpieniu IChP (26,5% w ramach analizy podstawowej) – parametr 12. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 22,7% zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli ryzyka śmierci po wystąpieniu IChP będzie wyższe od 23,9515%),
  - względnego hazardu (HR) wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO (0,77 w ramach analizy podstawowej) – parametr 18. z Tabela 23. (przy górnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 0,91 zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli HR wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO nie przekroczy 0,802493),
  - współczynnika zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (13,64 epizody na 1000 osobołat w ramach analizy podstawowej) – parametr 21. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 7,80/1000 osobołat zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli współczynnik zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia będzie wyższy od 10,302687 epizodów na 1 tys. osobołat),
  - względnego hazardu (HR) wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PHID-CV w miejsce braku szczepień (0,81 w ramach analizy podstawowej) – parametr 29. z Tabela 23. (przy górnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 0,96 zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana
-



technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli HR wystąpienia OZUŚ nie przekroczy 0,850376),

- wieku szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się „maksymalna” skuteczność kliniczna ustalona na podstawie wyników badań klinicznych (5 rok życia w ramach analizy podstawowej) – parametr 38. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 4 lata zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli skuteczność obserwowana w badaniach klinicznych utrzyma się co najmniej do 4,892143 roku życia szczepionego dziecka),
- wieku szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się skuteczność szczepień (10 rok życia w ramach analizy podstawowej) – parametr 39. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 5 lat zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli skuteczność szczepień nie zaniknie przed 8,501792 rokiem życia szczepionego dziecka),
- odsetka epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego wymagających hospitalizacji u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia (15,3% w ramach analizy podstawowej) – parametr 61. z Tabela 23. (przy dolnej granicy zakresu zmienności wynoszącej 2,9% zaobserwowano brak kosztowej-użyteczności dla stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; w ramach analizy progowej wykazano, że wnioskowana technologia lekowa będzie kosztowo-użyteczna jeżeli analizowany odsetek nie będzie niższy od 8,7283%).

Zmiana innych, niż wymienione powyżej, parametrów uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości nie wpływa na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej w zakresie oceny kosztowej-użyteczności stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych schematów postępowania.

Wykazano, że najwrażliwsze na zmianę wartości parametrów niepewnych było wnioskowanie z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dotyczące porównania stosowania szczepień przeciw pneumokokom produktem Synflorix® w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji. Niemniej jednak zakres obserwowanych zmian, szerokość analizowanych zakresów zmienności oraz liczba parametrów zmieniających wnioskowania w odniesieniu do liczby analizowanych scenariuszy wskazuje na stabilność wnioskowania.

#### **4.2.2. Wielokierunkowa, opcjonalnych źródeł i wartości skrajnych analiza wrażliwości**

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ 54 scenariuszy na wyniki.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji wykorzystanych w opracowaniu oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń również zaobserwowano zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej:

- 3 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z PCV13 z perspektywy płatnika publicznego,
- żadnym z analizowanych 54 scenariuszy dla porównania PHID-CV z PCV13 z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- 2 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z brakiem szczepień z perspektywy płatnika publicznego,
- 12 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z brakiem szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Brak kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego dla zastosowania PHID-CV w miejsce PCV13 wykazano w przypadku:

- uwzględnienia 0% stopy dyskontowej dla efektów zarówno przy 0% i 5% stopie dyskontowej dla kosztów (2 osobne scenariusze),
- uwzględnienia wariantu 1. oceny zakresu rozpowszechnienia IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia (przy uwzględnieniu zapadalności na IChP na poziomie takim jak w grupie kontrolnej badania [49], tj. przy uwzględnieniu realnych wskaźników zapadalności w miejsce wskaźników wykrywalności).

Brak kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego dla zastosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom wykazano w przypadku:

- uwzględnienia wariantu 4. oceny zakresu rozpowszechnienia IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia (przy uwzględnieniu zapadalności na IChP na poziomie takim jak w badaniu [46] – bierne raportowanie do KOROUN),
- uwzględniania wpływu szczepionek wyłącznie na występowanie IChP (pominięcie wpływu na ZP i OZUŚ; tylko wpływ oznaczony jako A na Rysunek 2.).

Brak kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla zastosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom wykazano w przypadku:

- uwzględnienia 5% stopy dyskontowej dla efektów,
- uwzględnienia wariantu 3. i 4. oceny zakresu rozpowszechnienia IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia (przy uwzględnieniu zapadalności na IChP na poziomie takim jak w badaniach [44], [46] – bierne raportowanie do KOROUN),

- uwzględnienia wariantu 7. oceny zakresu rozpowszechnienia IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia (meta-analiza wszystkich dostępnych źródeł informacji dla warunków polskich również danych dotyczących biernego raportowania do KOROUN),
- uwzględnienia metody II oceny wpływu szczepień z wykorzystaniem PHID-CV na występowania IChP (uwzględnienie wyników badań dla PCV7 i różnicy w immunogenności porównywanych szczepionek),
- uwzględnienia metody II oceny wpływu szczepień z wykorzystaniem PHID-CV na występowania OZUŚ,
- uwzględniania wpływu szczepionek wyłącznie na występowanie IChP (pominięcie wpływu na ZP i OZUŚ; tylko wpływ oznaczony jako A na Rysunek 2.),
- uwzględniania wpływu szczepionek wyłącznie na występowanie IChP i OZUŚ (pominięcie wpływu na ZP; tylko wpływ oznaczony jako A i C na Rysunek 2.),
- uwzględniania wpływu szczepionek wyłącznie na występowanie IChP i ZP (pominięcie wpływu na OZUŚ; tylko wpływ oznaczony jako A i D na Rysunek 2.),
- uwzględnienia wpływu PHID-CV wyłącznie na ZP potwierdzone radiologicznie (brak wpływu na inne ZP wymagające hospitalizacji),
- uwzględnienia rozpowszechnienia OZUŚ na poziomie raportowanym dla Niemiec, zgodnie z wynikami badania [56],
- realizacji scenariusza minimalnego dla wartości utraty QALY wynikającej z wystąpienia przejściowych zakażeń.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wnioskowanie mają założenia oraz parametry związane z występowaniem inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu szczepionek przeciw pneumokokom.

#### **4.2.3. Podsumowanie deterministycznej analizy wrażliwości**

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości świadczą o wysokiej stabilności wnioskowania z analizy podstawowej.

Wydaje się, że dla porównania PHID-CV z PCV13 kluczowym aspektem jest różnica w cenach szczepionek.

W przypadku porównania szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem Synflorix® z brakiem szczepień przeciw pneumokokom najwyższy wpływ na wnioskowanie (szczególnie z perspektywy płatnika publicznego) ma obecność dodatkowych efektów zdrowotnych zastosowania szczepień, tj. wpływ szczepień przeciw pneumokokom na zapalenia płuc i ostre zapalenia ucha środkowego. Dla ww. porównania z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne istotne są dodatkowo: wysokość zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową oraz zakres redukcji częstotliwości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej po zastosowaniu szczepień przeciw pneumokokom.

---

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

W ramach szerokiej analizy wrażliwości nie zaobserwowano aspektów skłaniających do konieczności zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

#### 4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i analizy wartości uzyskanych informacji

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, różnicy w ww. kosztach, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w wymienionych efektach zdrowotnych, wartości CER, wartości CUR, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność danych nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym progu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.**



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej. Wykazano ponadto, że prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności i kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom, przy progu

opłacalności równym 111 381 PLN za dodatkowy rok życia i rok życia skorygowany o jakość wynosi, odpowiednio:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji dla kohorty 100 tys. dzieci i progę w wysokości 111 381 PLN za dodatkowy efekt zdrowotny (LY lub QALY).**

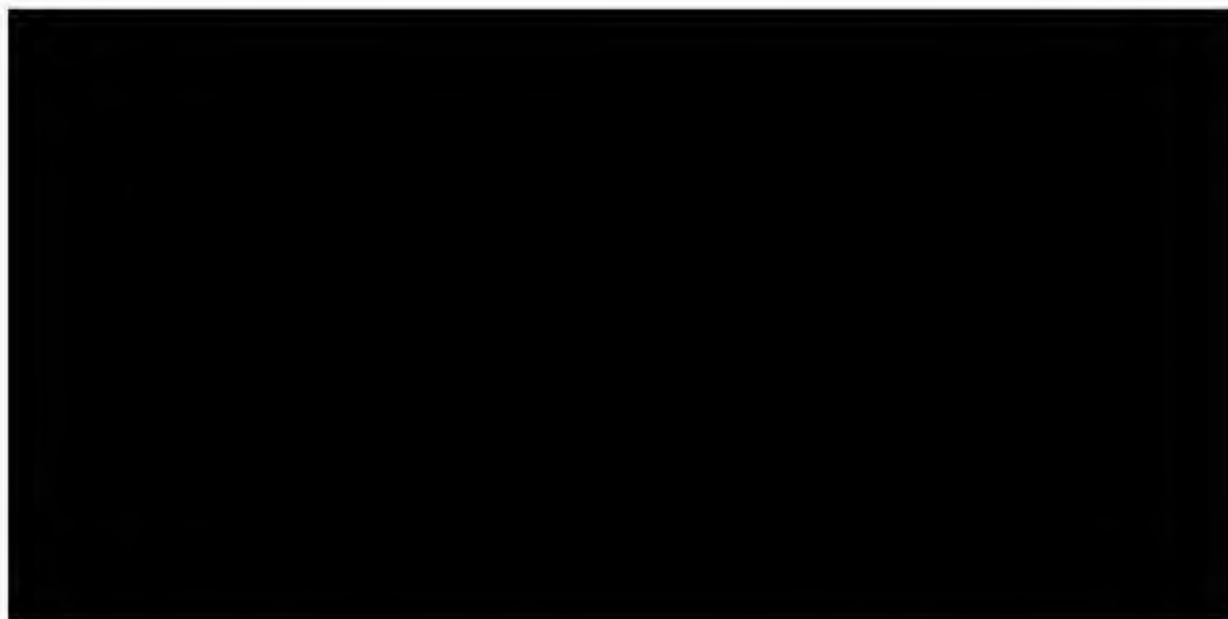
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przedstawione wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynoszącej 111 381 PLN stosowanie ocenianego produktu przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji wiąże się z najniższym kosztem eliminacji niepewności związanej z wyborem tego sposobu postępowania jako optymalnego pod względem kosztowej-użyteczności z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Wykazano tym samym, że wnioskowana technologia jest optymalna pod względem kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności przedstawiono na wykresach poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---



Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.



Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała, że przy progu kosztowej-użyteczności równym 111 381 PLN, stosowanie produktu Synflorix® jest optymalne z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne z prawdopodobieństwem wynoszącym odpowiednio

██████████

#### 4.4. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

---

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Synflorix® wśród niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia w warunkach polskich. Oceniono czy stosowanie produktu Synflorix® jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania schematów alternatywnych uwzględnionych w ramach istniejącej praktyki (stosowanie Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu lub brak szczepień przeciw pneumokokom).

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że stosowanie produktu Synflorix® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu jego współfinansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z odpłatnością świadczeniobiorcy na [REDAKTOWANE]:

- wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi,
- jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego (ICUR niższy od 111 381 PLN), ale
- jest zasadne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (ICUR niższy od 111 381 PLN),

w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom (postępowanie przeważające w ramach istniejącej praktyki).

W ramach analizy podstawowej wykazano, że ze względu na istotną różnicę w wysokości cen porównywanych szczepionek, stosowanie produktu Synflorix® jest kosztowo-użyteczne zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13®, nawet przy uwzględnieniu różnic w skuteczności praktycznej wspomnianych szczepionek (wyższej skuteczności PCV13 ze względu na obecność dodatkowych antygenów *S. pneumoniae*).

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania przedstawionego powyżej. Określono, że najwyższy wpływ na wnioskowanie cechuje parametry związane z wpływem ocenianych szczepionek na częstotliwość występowania zapalenia płuc i/albo ostrego zapalenia ucha środkowego.



## 5. Ograniczenia niniejszej analizy

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- przy ocenie wartości wielu parametrów wykorzystano dane dotyczące IChP określone na podstawie informacji z KOROUN (dane uwzględniające tylko biernie zgłaszane przypadki zachorowań i w najlepszym przypadku przedstawiające wykrywalność w miejsce rzeczywistej zapadalności),
- zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ustalono długość trwania ochrony indukowanej szczepieniami na poziomie okresu dostępności danych klinicznych dla tych szczepionek – wydaje się prawdopodobne, iż raportowana w badaniach klinicznych skuteczność szczepień przeciw pneumokokom może dłużej utrzymywać się wśród dzieci z analizowanej populacji,
- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PCV13 w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP poczyniono szereg założeń mających na celu określenie tej skuteczności w warunkach polskich – nie jest możliwe do przewidzenia czy estymowane zależności będą obserwowane w praktyce klinicznej,
- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PHID-CV w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP w warunkach polskich poczyniono szereg założeń mających na celu estymację tej skuteczności w warunkach polskich na podstawie wyników badań klinicznych określonych w innych warunkach (fińskich, czeskich czy krajów Ameryki Południowej),
- w opracowaniu uwzględniono najlepsze wśród odnalezionych dane dotyczące zapadalności na IChP, OZUŚ i ZP, przy czym charakter i warunki przeprowadzenia uwzględnionych badań mogą budzić wątpliwości w zakresie ich ekstrapolacji na warunki polskie,
- w opracowaniu uwzględniono wpływ przejściowych stanów klinicznych (niepowikłana IChP, OZUŚ, ZP) na jakość życia dzieci z analizowanej populacji; ze względu na ograniczenia dostępnych metod oceny jakości życia wśród dzieci, a także ograniczenia metod oceny wpływu przejściowych stanów klinicznych na jakość życia, uwzględnione dane również cechuje niepewność.

Przedstawione ograniczenia wynikają przede wszystkim z braku dowodów naukowych pozwalających jednoznacznie potwierdzić zakres efektów szczepień przeciw pneumokokom w warunkach polskich – w opracowaniu uwzględniono najbardziej wiarygodne źródła informacji z grona dostępnych.

Co więcej, przedstawione ograniczenia z zakresu dowodów naukowych są tożsame z ograniczeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 6.2.).



6.1. Walidacja wewnętrzna

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

---

## **6. Walidacja wyników niniejszego opracowania**

### **6.1. Walidacja wewnętrzna**

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji analizy probabilistycznej ( $p > 0,05$ ). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

### **6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych**

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, *EMBASE*, *MEDLINE* (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* ([www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)), *GBL*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, *CEAR* [23], *Web of Knowledge*, *DIMDI* (niem. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*), portale internetowe agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Agencja Oceny Technologii Medycznych* ([aotm.gov.pl](http://aotm.gov.pl)), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *KCE* ([kce.fgov.be](http://kce.fgov.be)), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).

Dodatkowo przeszukano bibliografię włączonych badań ekonomicznych w celu uzupełnienia przeglądu ww. baz danych i serwisów internetowych.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i

wsp. [2]) zastosowania szczepień przeciw pneumokokowym z wykorzystaniem PHID-CV lub PCV13 w odniesieniu do braku szczepień (zarówno dla PCV13 jak i PHID-CV) lub PHID-CV w odniesieniu do PCV13 – uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i oceny technologii medycznych,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

**Kryteria wykluczenia:**

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji niż wnioskowana (np. osób dorosłych lub wyłącznie dzieci z grup ryzyka),
- analizy ekonomiczne dla PCV7, PPV23 lub PCV9 lub innych szczepionek przeciw pneumokokom (hipotetycznych),
- analizy ekonomiczne nie uwzględniające adekwatnych porównań (np. tylko PHID-CV vs PCV7 lub PCV13 vs PCV7),
- analizy ekonomiczne oceniające schematy mieszane szczepień przeciw pneumokokowym (np. zastosowanie schematu podstawowego PCV7 w ramach masowych szczepień oraz zastosowania dawki uzupełniającej PCV13),
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (Synflorix®, Prevenar 13®) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Przy konstruowaniu kwerendy nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.

Zastosowano filtr dotyczący wyłącznie roku publikacji – uwzględniono wyłącznie doniesienia opublikowane od 2009 roku, gdyż:

- istnieją przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [73], [78], [84], [206], [207], [208], [210], które wykazały, że przed 2009 rokiem nie opublikowano żadnej analizy ekonomicznej dla PHID-CV lub PCV13;

- produkt Synflorix<sup>®</sup> został zarejestrowany w Unii Europejskiej 30 marca 2009 roku [63]; produkt Prevenar 13<sup>®</sup> – 9 grudnia 2009 roku [64] i na tej podstawie nie należy się spodziewać opublikowanych analiz ekonomicznych przed 2009 rokiem.

Wstępne przeszukanie przeprowadzone 29 września 2012 roku z uwzględnieniem wyników z okresu od 2006 (data ostatniej aktualizacji przeglądów systematycznych dla polisacharydowych szczepionek skoniugowanych [73], [84]) do 2009 roku wskazało, że w analizowanym okresie zostały opublikowane wyłącznie analizy ekonomiczne dla Prevenar<sup>®</sup>, PCV7.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz języku polskim, w przypadku GBL).

Uwzględnione kryteria przeprowadzonego przeglądu zgodne są z elementami schematu PICO zdefiniowanego w celu analizy.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

**Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (10 listopada 2013 roku).**

	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja (technologia wnioskowana lub opcjonalne technologie) <i>prevenar13 OR prevnar13 OR prevnar-13 OR synflorix OR streptorix OR phid-cv OR (phid cv) OR pcv13 pcv10 OR ((vaccine OR vaccines) AND (pneumococcal OR pneumococcus OR (streptococcus pneumoniae) OR (pneumococcal non-typeable hemophilus influenzae protein d-conjugate) OR ((polysaccharide OR saccharide) AND conjugate))) NOT 23-valent NOT ppv23</i>	186	9 700	8 681
#2	Punkty końcowe / typ badania <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment)</i>	31 306	311 829	249 891
#3	#1 AND #2	<b>148</b>	<b>603</b>	<b>657</b>
#4	#3 z filtrami (roku publikacji ≥2009), tj. PubMed: #3 2009:2014 [DP] CRD: (#3) FROM 2009 TO 2013 EMBASE: #3 AND [2009-2014]/py	<b>78</b>	<b>223</b>	<b>355</b>
Suma rekordów		78 + 223 + 355 = <b>656</b>		
Liczba unikatowych rekordów:		76 (2 duplikaty) + 163 (60 duplikatów) + 263 (92 duplikatów) = <b>502</b>		

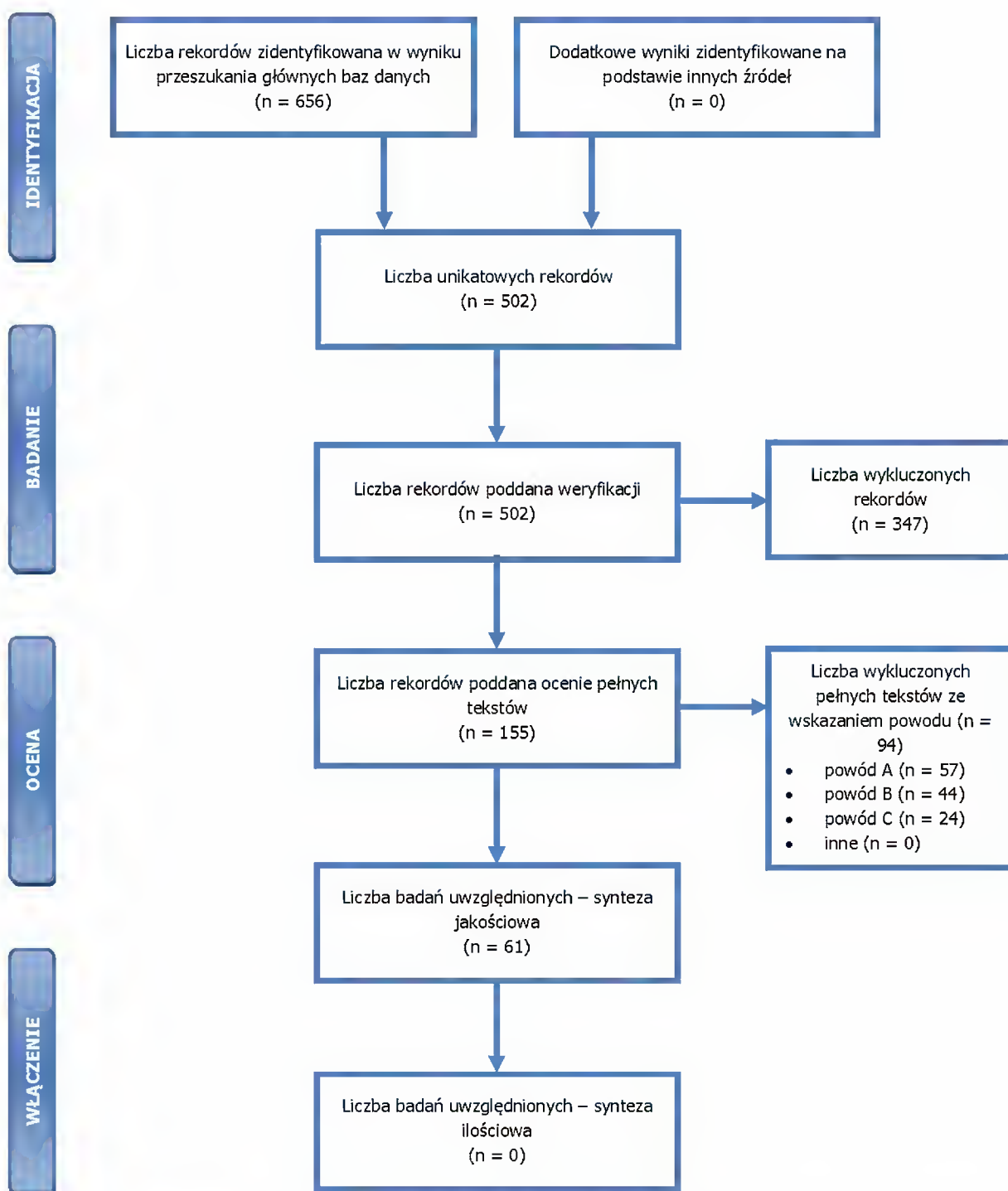
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Dodatkowe źródła informacji*:		0
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		$76 + 163 + 263 + 0 = \mathbf{502}$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		$76 + 163 + 263 + 0 = \mathbf{502}$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$64 + 43 + 48 + 0 = \mathbf{155}$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	$37 + 39 + 18 + 0 = \mathbf{94^{**}}$
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	$26 + 20 + 11 + 0 = \mathbf{57}$
	• z powodu odrębnego typu badania i/albo braku ocenianych punktów końcowych (powód B):	$3 + 34 + 7 + 0 = \mathbf{44}$
	• z powodu odrębnej populacji (powód C):	$18 + 2 + 4 + 0 = \mathbf{24}$
	• inne:	0
Liczba wyników uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		$27 + 4 + 30 + 0 = \mathbf{61}$

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, w tym: *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) i [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk) (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

\*\* niektóre rekordy wykluczono z kilku powodów

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.



**Rysunek 6. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja.**

Do przeglądu włączono 61 badań (32 badania w formie pełnych tekstów oraz 29 abstraktów konferencyjnych).

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje na temat odnalezionych badań.

Szczegóły dotyczące metodologii i wyników zidentyfikowanych analiz zostały przedstawione w arkuszu „SR AE” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu przedstawiono wszystkie aspekty związane z założeniami zidentyfikowanych analiz ekonomicznych; poniżej przedstawiono tylko najważniejsze założenia i wnioski).

Przedstawiono wyniki analiz podstawowych zidentyfikowanych opracowań ekonomicznych. W przypadku przedstawienia kilku wariantów w ramach analizy podstawowej zidentyfikowanych doniesień (np. z uwzględnieniem efektów pośrednich lub bez ich uwzględnienia; z perspektywy płatnika lub z perspektywy społecznej) przedstawiono każdy wariant analizy podstawowej (przedstawiono 80 wariantów ocen ekonomicznych opublikowanych w ramach 61 badań).

**Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomicznej – wyniki przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
De Wals i wsp., 2009 [104]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: rok stanu stacjonarnego Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	-
De Wals i wsp., 2009 [104]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Kanada Perspektywa: społeczna Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: rok stanu stacjonarnego Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	-
Chuck i wsp., 2010 [105]	Konflikt interesów: Wyeth Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: rok stanu stacjonarnego Efekt pośredni: tak	PCV13 vs. brak: -	
Chuck i wsp., 2010 [105]	Konflikt interesów: Wyeth Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: rok stanu stacjonarnego Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: -	-
Kim i wsp., 2010 [106]	Konflikt interesów: - Warunki: Gambia Perspektywa: społeczna Typ publikacji: artykuł Technika: CEA, DALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 3+0 Horyzont: 5 lat Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	zredukowana cena szczepień przez GAVI
Tate i wsp., 2011 [107]	Konflikt interesów: - Warunki: Uganda Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CEA, DALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 3+0 Horyzont: 5 lat Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	zredukowana cena szczepień przez GAVI
Uruena i wsp., 2011 [108]	Konflikt interesów: Wyeth Warunki: Argentyna Perspektywa: płatnika	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PHID-	wnioski na podstawie inkrementalnego kosztu za uniknięty DALY



6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, DALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13                      kosztowo-efektywny</p>	
<p>Tyo i wsp., 2011                      [91]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline, Wyeth                      Warunki: Singapur                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 5 lat                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13                      dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13                      kosztowo-efektywny</p>	-
<p>Tyo i wsp., 2011                      [91]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline, Wyeth                      Warunki: Singapur                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 5 lat                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      nie kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13 nie                      kosztowo-efektywny</p>	-
<p>Newall i wsp., 2011                      [109]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Australia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1 PHID-                      CV / 3+0 PCV13                      Horyzont: 100 lat                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      nie kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13 nie                      kosztowo-efektywny</p>	próg 50 000 AUD
<p>Robberstad i wsp.,                      2011 [110]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Norwegia</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      dominuje                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-</p>	próg 500 000 NOK; przewaga PHID-CV wynika przede wszystkim z uwzględnienia wpływu

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 94 lata                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>CV dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje</p>	<p>na NTHI</p>
<p>Robberstad i wsp.,                      2011 [110]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Norwegia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 94 lata                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13 nie kosztowo-użyteczne</p>	<p>próg 500 000 NOK; przewaga PHID-CV wynika przede wszystkim z uwzględnienia wpływu na NTHI</p>
<p>Diez-Domingo i                      wsp., 2011 [112]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer                      Warunki: Valencia (Hiszpania)                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: -                      PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	<p>brak informacji na temat prognozy</p>
<p>Bin-Chia i wsp.,                      2012 [113]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Tajwan                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, LY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: -                      PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	<p>-</p>
<p>Bin-Chia i wsp.,                      2012 [113]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Tajwan                      Perspektywa: społeczna</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: -                      PCV13 vs. brak: PCV13</p>	<p>-</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Typ publikacji: artykuł Technika: CEA, LY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: tak	kosztowo-efektywny	
Strutton i wsp., 2012 [114]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Niemcy Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby / pominięcie aspektu związanego z redukcją zakażeń objawowych i ich wpływem na odporność populacyjną
Strutton i wsp., 2012 [114]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Grecja Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby / pominięcie aspektu związanego z redukcją zakażeń objawowych i ich wpływem na odporność populacyjną
Strutton i wsp., 2012 [114]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Holandia Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby / pominięcie aspektu związanego z redukcją zakażeń objawowych i ich wpływem na odporność populacyjną
By i wsp., 2012 [115]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Szwecja Perspektywa: społeczna Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: brak danych	brak danych na temat wniosków oceny ekonomicznej w odniesieniu do braku interwencji

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>		
<p>Knerer i wsp., 2012                      [116]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Kanada                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	-
<p>Knerer i wsp., 2012                      [116]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Wielka Brytania                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	-
<p>Nakamura i wsp., 2011 [117]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: 77 middle-income countries                      Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, DALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 10 lat -trwanie życia                      Efekt pośredni: &lt;50% nie / tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	zredukowana cena szczepień przez GAVI
<p>Tasslimi i wsp., 2011 [118]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: GAVI-eligible countries                      Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, DALY</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13</p>	zredukowana cena szczepień przez GAVI

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 10 lat -trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>kosztowo-efektywny</p>	
<p>Castaneda-Orjuela i                      wsp., 2012 [119]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Kolumbia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, DALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13                      kosztowo-efektywny</p>	<p>próg na poziomie 1 x GDP</p>
<p>Sartori i wsp., 2012                      [120]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Brazylia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, DALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 25 lat -trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: -                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>próg na poziomie 1 x GDP</p>
<p>Beutels i wsp., 2011                      [121]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Belgia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 3+1 / 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>prezentacja wyników badania                      uniemożliwia ekstrakcję wartości;                      wnioski na podstawie CEAC</p>
<p>Beutels i wsp., 2011                      [121]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Belgia                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1 / 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>prezentacja wyników badania                      uniemożliwia ekstrakcję wartości;                      wnioski na podstawie CEAC</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
Earnshaw i wsp., 2012 [122]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: rok Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby; brak uwzględnienia wpływu ZP, OZUŚ na QoL
Earnshaw i wsp., 2012 [122]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: rok Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	brak uwzględnienia wpływu ZP, OZUŚ na QoL
Muciño-Ortega i wsp., 2011 [123]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Meksyk Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 PHID-CV / 2+1 PCV13 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje	różnice w liczbie dawek leku; brak uwzględnienia wpływu ZP, OZUŚ na QoL; założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby;
Morano i wsp., 2011 [124]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Hiszpania Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: rok Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: -	-

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
Martí i wsp., 2013 [111]	<p>Konflikt interesów: GlaxoSmithKline</p> <p>Warunki: Argentyna</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Typ publikacji: artykuł</p> <p>Technika: CUA, QALY</p> <p>Model: populacyjny (dzieci &lt;10 r.ż.)</p> <p>Schemat szczepień: 3+1</p> <p>Horyzont: 10</p> <p>Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny</p> <p>PHID-CV vs. PCV13: -</p> <p>PCV13 vs. brak: -</p>	<p>w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności</p>
Martí i wsp., 2013 [111]	<p>Konflikt interesów: GlaxoSmithKline</p> <p>Warunki: Brazylia</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Typ publikacji: artykuł</p> <p>Technika: CUA, QALY</p> <p>Model: populacyjny (dzieci &lt;10 r.ż.)</p> <p>Schemat szczepień: 3+1</p> <p>Horyzont: 10</p> <p>Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny</p> <p>PHID-CV vs. PCV13: -</p> <p>PCV13 vs. brak: -</p>	<p>w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności</p>
Martí i wsp., 2013 [111]	<p>Konflikt interesów: GlaxoSmithKline</p> <p>Warunki: Chile</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Typ publikacji: artykuł</p> <p>Technika: CUA, QALY</p> <p>Model: populacyjny (dzieci &lt;10 r.ż.)</p> <p>Schemat szczepień: 3+1</p> <p>Horyzont: 10</p> <p>Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje</p> <p>PHID-CV vs. PCV13: -</p> <p>PCV13 vs. brak: -</p>	<p>w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności</p>
Martí i wsp., 2013 [111]	<p>Konflikt interesów: GlaxoSmithKline</p> <p>Warunki: Kolumbia</p> <p>Perspektywa: płatnika</p> <p>Typ publikacji: artykuł</p> <p>Technika: CUA, QALY</p> <p>Model: populacyjny (dzieci &lt;10 r.ż.)</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny</p> <p>PHID-CV vs. PCV13: -</p> <p>PCV13 vs. brak: -</p>	<p>w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: nie		aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności
Martí i wsp., 2013 [111]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Meksyk Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny (dzieci <10 r.ż.) Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności
Martí i wsp., 2013 [111]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Peru Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny (dzieci <10 r.ż.) Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej (koszt utraconej produktywności) i z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności
Bakır i wsp., 2012 [209]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Turcja Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny (dzieci <10 r.ż., steady-state) Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 1 Efekt pośredni: nie (?)	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: -	przedstawiono porównanie szczepionek z PCV7; uwzględniono wyłącznie wyniki PHID-CV vs PCV13
Ayieko i wsp., 2013 [212]	Konflikt interesów: - Warunki: Kenja	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny	zredukowana cena szczepień przez GAVI Alliance; efekt



6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, DALY                      Model: populacyjny (statyczny)                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 1                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje                      PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	<p>pośredni uwzględniony w analizie wrażliwości - poprawa wskaźników kosztów-efektywności</p>
<p>Klok i wsp., 2013 [213]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer                      Warunki: Dania                      Perspektywa: płatnik                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny (statyczny)                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 1                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby; brak uwzględnienia wpływu ZP, OZUŚ na QoL</p>
<p>Klok i wsp., 2013 [213]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer                      Warunki: Szwecja                      Perspektywa: płatnik                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny (statyczny)                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 1                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>założono, że obecność odporności populacyjnej zależy wyłącznie od redukcji nosicielstwa niewywołującego choroby; brak uwzględnienia wpływu ZP, OZUŚ na QoL</p>
<p>Kulpeng i wsp., 2013 [214]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Tajlandia                      Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CUA, QALY                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV nie kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13 nie kosztowo-efektywny</p>	<p>w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem odporności populacyjnej i wymiany serotypów (efekty pośrednie) - obydwa aspekty poprawiały wskaźniki kosztowej-użyteczności, ale nadal bez wykazania opłacalności przy progu = 100 tys. THB</p>
<p>Türel i wsp., 2013 [215]</p>	<p>Konflikt interesów: -                      Warunki: Turcja                      Perspektywa: płatnik                      Typ publikacji: artykuł                      Technika: CEA, LY                      Model: populacyjny (statyczny)</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny                      PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny                      PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	<p>-</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 1 Efekt pośredni: nie		
Lee i wsp., 2013 [216]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Hongkong Perspektywa: płatnik Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: -	-
van Hoek i wsp., 2012 [217]	Konflikt interesów: - Warunki: Anglia Perspektywa: płatnik Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: populacyjny (dynamiczny) Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 30 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	w przypadku braku szczepień uwzględniono zakończenie stosowania PCV7 (wzrost występowania serotypów obecnych w PCV13 a nieobecnych w PCV7) ze względu na wymianę serotypów
Rozenbaum i wsp., 2010 [218]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline, Wyet Warunki: Dania Perspektywa: płatnik Typ publikacji: artykuł Technika: CUA, QALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 100 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: PHID-CV nie kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: PCV13 nie kosztowo-efektywny	w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem schematu 2+1 - wskaźniki kosztowej-użyteczności się poprawiły, wykazano opłacalność przy progu = 50 tys. EUR
Gomez i wsp., 2013 [229]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Peru Perspektywa: płatnik Typ publikacji: artykuł	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: PCV13	oparto na wersji manuskryptu w trakcie publikacji; brak dostępu do załączników

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Technika: CUA, QALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: nie	kosztowo-efektywny	
Picazo i wsp., 2010 [139]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Hiszpania Perspektywa: płatnika Typ publikacji: artykuł (brak dostępu do pełnego tekstu) Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: ? Horyzont: ? Efekt pośredni: ?	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: -	brak dostępu do pełnego tekstu
Abstrakty konferencyjne			
Torres i wsp., 2011 [125]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Kolumbia Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CEA, LY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 lat -trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Lee i wsp., 2011 [126]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Malezja Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 10 lat -trwanie życia Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Earnshaw i wsp., 2011 [127]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Model: populacyjny Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: rok Efekt pośredni: tak</p>		
<p>Lutz i wsp., 2011 [128]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Panama Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 rok -trwanie życia Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Lutz i wsp., 2011 [129]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Gwatemala Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 rok -trwanie życia Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Shibl i wsp., 2011 [130]</p>	<p>Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Arabia Saudyjska Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 1 rok -trwanie życia Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Dueñas i wsp., 2011 [131]</p>	<p>Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Chile Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 rok -trwanie życia Efekt pośredni: bd		
Chang i wsp., 2011 [132]	Konflikt interesów: - Warunki: Tajwan Perspektywa: społeczna Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny
Coronel i wsp., 2011 [133]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Kolumbia Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 10 lat -trwanie życia Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Picazo i wsp., 2010 [134]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Hiszpania Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: bd Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Chang i wsp., 2010 [135]	Konflikt interesów: - Warunki: Tajwan Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CEA, LY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 lat Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
Chang i wsp., 2010 [136]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Tajwan Perspektywa: społeczna Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 lat Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Chang i wsp., 2010 [137]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Tajwan Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: bd Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID- CV dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Lee i wsp., 2010 [138]	Konflikt interesów: - Warunki: Hongkong Perspektywa: bd Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 1 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje	abstrakt konferencyjny
Patel i wsp., 2009 [103]	Konflikt interesów: Wyeth Warunki: Wielka Brytania Perspektywa: bd Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny, nie przedstawiono wszystkich wyników (np. kosztu szczepień)
Roussy i wsp., 2010	Konflikt interesów:	PHID-CV vs. brak: -	abstrakt konferencyjny

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
[140]	GlaxoSmithKline Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: -	
Ismaila i wsp., 2009 [141]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID- CV dominuje PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Kawalec i wsp., 2009 [142]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Polska Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: kohortowy Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Claes i wsp., 2009 [143]	Konflikt interesów: Wyeth Warunki: Niemcy Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: bd Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 dominuje	abstrakt konferencyjny
Knoll i wsp., 2009 [144]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline	PHID-CV vs. brak: - PHID-CV vs. PCV13: PHID-	abstrakt konferencyjny

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	Warunki: Niemcy Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: bd Efekt pośredni: tak	CV dominuje PCV13 vs. brak: -	
La Torre i wsp., 2009 [145]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Włochy Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: bd Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: PHID-CV dominuje PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Ismaila i wsp., 2009 [146]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Kanada Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: bd Horyzont: 1 Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	abstrakt konferencyjny
Ordoñez Molina i wsp., 2013 [219]	Konflikt interesów: bd Warunki: Kolumbia Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CEA, LYG Model: kohortowy Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 5 Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PCV13 dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny
Nurgozhin i wsp.,	Konflikt interesów:	PHID-CV vs. brak: PHID-CV	abstrakt konferencyjny



6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
2012 [220]	GlaxoSmithKline Warunki: Kazachstan Perspektywa: płatnika (?) Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: populacyjny Schemat szczepień: 3+1 Horyzont: 1 Efekt pośredni: nie	kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PHID-CV dominuje PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	
Wu i wsp., 2012 [221]	Konflikt interesów: Pfizer Warunki: Malezja Perspektywa: społeczna Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, QALY Model: bd Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: bd	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: PCV13 kosztowo-efektywny PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny
Rudakova i wsp., 2012 [222]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Rosja Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CEA, LYG Model: kohortowy Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 10 Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: porównywalna kosztowa-efektywność PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny
Rudakova i wsp., 2012 [222]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline Warunki: Rosja Perspektywa: płatnika Typ publikacji: abstrakt Technika: CEA, LYG Model: kohortowy Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: trwanie życia Efekt pośredni: nie	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny PHID-CV vs. PCV13: porównywalna kosztowa-efektywność PCV13 vs. brak: PCV13 kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny
Rudakova i wsp., 2012 [222]	Konflikt interesów: GlaxoSmithKline	PHID-CV vs. brak: PHID-CV kosztowo-efektywny	abstrakt konferencyjny

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
	<p>Warunki: Rosja                      Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: abstrakt                      Technika: CEA, YLG                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: 10                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. PCV13:                      porównywalna kosztowa-                      efektywność                      PCV13 vs. brak: PCV13                      kosztowo-efektywny</p>	
<p>Rudakova i wsp.,                      2012 [222]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Rosja                      Perspektywa: społeczna                      Typ publikacji: abstrakt                      Technika: CEA, YLG                      Model: kohortowy                      Schemat szczepień: 2+1                      Horyzont: trwanie życia                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      dominuje                      PHID-CV vs. PCV13:                      porównywalna kosztowa-                      efektywność                      PCV13 vs. brak: PCV13                      dominuje</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Wu i wsp., 2012                      [223]</p>	<p>Konflikt interesów: bd                      Warunki: Hongkong                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: abstrakt                      Technika: CUA, QALY                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: bd                      Horyzont: 10                      Efekt pośredni: tak</p>	<p>PHID-CV vs. brak: PHID-CV                      dominuje                      PHID-CV vs. PCV13: -                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Ismaila i wsp., 2010                      [224]</p>	<p>Konflikt interesów:                      GlaxoSmithKline                      Warunki: Kanada                      Perspektywa: płatnika                      Typ publikacji: abstrakt                      Technika: CCA, -                      Model: populacyjny                      Schemat szczepień: 3+1                      Horyzont: 1                      Efekt pośredni: nie</p>	<p>PHID-CV vs. brak: -                      PHID-CV vs. PCV13: PHID-                      CV dominuje                      PCV13 vs. brak: -</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>
<p>Bergman i wsp.,</p>	<p>Konflikt interesów:</p>	<p>PHID-CV vs. brak:</p>	<p>abstrakt konferencyjny</p>

Badanie	Metody do opisu	Wnioski do opisu	Uwagi
2009 [225]	GlaxoSmithKline Warunki: Szwecja Perspektywa: społeczna Typ publikacji: abstrakt Technika: CUA, - Model: populacyjny Schemat szczepień: 2+1 Horyzont: 1 Efekt pośredni: tak	PHID-CV vs. PCV13: - PCV13 vs. brak: -	

Wyniki przeglądu: założenia i metodologia odnalezionych ocen ekonomicznych

Zidentyfikowano 80 wariantów oceny ekonomicznej przedstawionych w 61 badaniach. Zaobserwowano wysoką różnorodność metod ekonomicznych wykorzystywanych w modelowaniu: od dynamicznego modelowania populacyjnego poprzez modelowanie kohortowe do modelowania uwzględniającego stan stacjonarny szczepień przeciw pneumokokom.

Poszczególne źródła informacji różniły się ponadto w zakresie oceny efektów pośrednich i bezpośrednich szczepionek przeciw pneumokokom, wykorzystanych źródeł informacji dotyczących skuteczności klinicznej, perspektywy ekonomicznej, a także rodzaju głównych wskaźników efektywności przedstawianych w analizach (8 DALY, 45 QALY, 6 LY; 2 zestawienie kosztów efektywności).

W zakresie wykorzystanych źródeł efektywności szczepionek PHID-CV i PCV13 większość badań uwzględniała informacje określone dla szczepionki referencyjnej – PCV7 lub PCV9.

Tylko 3 badania uwzględniały wyniki badania COMPAS (por. rozdział 3.6.2.) przy ocenie efektów PHID-CV [121], [216], [229]. Tylko 1 analiza ekonomiczna uwzględniała wyniki badania FinIP (por. rozdziały: 3.6.1. i 3.6.3.) [215].

19 badań uwzględniało wyniki badania POET przy ocenie efektów PHID-CV w zakresie redukcji częstotliwości wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (por. rozdział 3.6.3.).

Przy ocenie zakresu redukcji częstotliwości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej po zastosowaniu PHID-CV lub PCV13 określonego na podstawie wyników badań dla PCV7 tylko jedno badanie uwzględniało różnice w immunogenności porównywanych szczepionek [121].

W zakresie wykorzystywanych danych dotyczących wpływu rozważanych stanów klinicznych na jakość życia wszystkie zidentyfikowane analizy kosztów-żyteczności wykorzystywały co najmniej jedno ze źródeł informacji odnalezionych w ramach przeglądu przedstawionego w rozdziale 3.6.6.

Spośród 80 wariantów podstawowych oceny ekonomicznej, założenia dotyczące efektów pośrednich przedstawiono w 69 (w przypadku pozostałych – brak danych). Wśród zidentyfikowanych 69 wariantów efekty pośrednie uwzględniono w 37.

Część analiz ekonomicznych uwzględniała efekty pośrednie wyłącznie w grupie dzieci szczepionych tylko PCV13, pomijając te efekty w grupie PHID-CV i uzasadniając brakiem danych dotyczących wpływu PHID-CV na nosicielstwo i/albo efekty wśród nieszczepionych osób [114], [122], [123], [213]. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego badań klinicznych [38] wskazane powyżej argumenty należy uznać za niezasadne.

#### Wyniki: PHID-CV vs. brak szczepień przeciw pneumokokom

Spośród 80 wariantów przedstawionych w 61 badaniach, 38 wariantów odnosiło się do porównania stosowania PHID-CV z brakiem szczepień przeciw pneumokokom.

Wśród wariantów odnoszących się do wskazanego porównania tylko 4 wykazały brak kosztowej-użyteczności stosowania PHID-CV w miejsce braku szczepień [91], [109], [214], [218]. Pozostałe źródła wskazywały co najmniej kosztową-użyteczność lub kosztową-efektywność PHID-CV, a 11 dotyczyło dominacji PHID-CV nad brakiem szczepień przeciw pneumokokom.

#### Wyniki: PHID-CV vs. PCV13

Spośród 80 wariantów przedstawionych w 61 badaniach, 58 wariantów odnosiło się do porównania stosowania PHID-CV z PCV13:

- 17 wskazało na dominację PHID-CV nad PCV13,
- 24 wskazało na dominację PCV13 nad PHID-CV,
- 7 wskazało na kosztową-użyteczność PCV13 w odniesieniu do PHID-CV, a
- 6 wskazało na kosztową-użyteczność lub kosztową-efektywność PHID-CV w odniesieniu do PCV13,
- 4 wskazało na porównywalną kosztową-efektywność obydwu szczepionek.

Na uwagę zasługuje, że większość analiz uwzględniała taką samą cenę PHID-CV i PCV13; tylko w przypadku 12 wariantów uwzględniono różnicę w cenach porównywanych szczepionek. Dodatkowo część analiz ekonomicznych zakładała brak obecności efektów populacyjnych dla PHID-CV, ale ich obecność przy PCV13 [114], [122], [123], [213] lub różnice w dawkowaniu schematów (3+1 PHID-CV, ale 2+1 lub 3+0 w przypadku PCV13) [109], [123].

Określono, że zarówno pod względem wiarygodności założeń, aspektów metodologicznych, wiarygodności źródeł wykorzystywanych danych klinicznych, jak i szczegółowości przeprowadzonych

---

obliczeń, doniesienie [121] stanowi najbardziej wiarygodne źródło informacji na temat porównania stosowania PHID-CV ze stosowaniem PCV13.

Wyniki wskazanego badania świadczą, że przy różnicy w cenie wynoszącej około 6% stosowanie PHID-CV jest interwencją kosztowo-użyteczną (przy uwzględnieniu efektów pośrednich) lub dominującą (przy pominięciu efektów pośrednich) w odniesieniu do stosowania PCV13 [121].

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na brak uwzględnienia aktualnych badań klinicznych dla PHID-CV w ramach wszystkich uwzględnionych w opracowaniu analiz ekonomicznych (m.in. brak wyników badania FinIP).

#### Wyniki: PCV13 vs. brak szczepień przeciw pneumokokom

Spośród 80 wariantów przedstawionych w 61 badaniach, 34 odnosiły się do porównania stosowania PCV13 z brakiem szczepień przeciw pneumokokom. Tylko 5 wariantów wskazywało na brak kosztowej-efektywności lub brak kosztowej-użyteczności PCV13 w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom.

#### Różnica w latach życia skorygowanych o jakość w przeliczeniu na jedno szczepione dziecko

Wyniki przeprowadzonego przeglądu wskazały, że średnia różnica w latach życia skorygowanych o jakość pomiędzy wskazanymi interwencjami wynosi (uwzględniono wszystkie warianty):

- 0,0143 QALY w przypadku porównania PHID-CV z brakiem szczepień (maksymalny zakres: 0,0003 – 0,1048),
- 0,0089 QALY w przypadku porównania PHID-CV z PCV13 (maksymalny zakres: -0,0875 – 0,1239),
- 0,0230 QALY w przypadku porównania PCV13 z brakiem szczepień (maksymalny zakres: 0,0003 – 0,1923),

w przeliczeniu na jedno szczepione dziecko.

Wśród wariantów nieuwzględniających efektów pośrednich, średnia różnica w latach życia skorygowanych o jakość wyniosła:

- 0,0049 QALY w przypadku porównania PHID-CV z brakiem szczepień (maksymalny zakres: 0,0003 – 0,0089),
- 0,00001 QALY w przypadku porównania PHID-CV z PCV13 (maksymalny zakres: -0,0008 – 0,0005),
- 0,0045 QALY w przypadku porównania PCV13 z brakiem szczepień (maksymalny zakres: 0,0003 – 0,0088),

w przeliczeniu na jedno szczepione dziecko.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

Przedstawione wyniki zgodne są z wynikami niniejszego opracowania. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że różnica w latach życia skorygowanych o jakość pomiędzy stosowaniem PHID-CV w miejsce braku szczepień wyniosła w przeliczeniu na jedno dziecko 0,003952 przy braku uwzględnienia efektów populacyjnych (por. rozdział 4.1.).

W przypadku porównania PHID-CV z PCV13 różnica w latach życia skorygowanych o jakość wyniosła w niniejszym opracowaniu -0,000331 QALY w przeliczeniu na jedno dziecko (0,004283 dla porównania szczepień PCV13 z brakiem szczepień przeciw pneumokokom).

### Podsumowanie

Mając na uwadze, iż w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystano odrębne źródła informacji klinicznej niż we wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu badaniach ekonomicznych (badanie FinIP [49], [51] czy np. charakterystyczne dla warunków polskich badanie [81]) należy stwierdzić, iż wykazano zadowalającą zbieżność wnioskowania z niniejszej analizy oraz wnioskowania z analiz zidentyfikowanych w ramach przeglądu.

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych świadczą zazwyczaj o zasadności ekonomicznej finansowania stosowania szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem PHID-CV lub PCV13. Wnioskowanie z porównania ww. szczepionek jest ograniczone ze względu na różnice w założeniach i przede wszystkim cenach porównywanych szczepionek w ramach zidentyfikowanych badań ekonomicznych.

### Aktualizacja

Przed zakończeniem niniejszego raportu (na przełomie listopada i grudnia) przeprowadzono przeszukanie sprawdzające aktualność opisanego powyżej przeglądu systematycznego – nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł informacji spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedynie wtórne opracowanie (przegląd analiz ekonomicznych dla nowych szczepionek stosowanych wśród dzieci lub osób dorosłych w warunkach europejskich) [235], które nie wnosi żadnych nowych informacji do niniejszej analizy.

### **6.3. Walidacja zewnętrzna**

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania.

---

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

## **7. Dyskusja**

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Synflorix® w czynnym uodparnianiu zdrowych niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia (dzieci predysponowanych do stosowania pełnego schematu szczepień przeciw pneumokokom, tj. 3+1).

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom (schemat przeważający w ramach istniejącej praktyki [37]) oraz w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii uwzględniającej podawanie Prevenar 13®.

Oceniono, czy koszt stosowania PHID-CV w analizowanym wskazaniu przy cenie Synflorix® proponowanej przez Zamawiającego, jest adekwatny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Mając na uwadze konieczność przeprowadzenia wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do opcjonalnej technologii, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej założono finansowanie produktu Prevenar 13® ze środków publicznych.

Przedstawiony zabieg, choć potencjalnie niezgodny z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [31], pozwolił ocenić zasadność ekonomiczną wnioskowanej technologii w odniesieniu do alternatywnej opcji profilaktycznej.

Uwzględnione w opracowaniu źródła informacji najlepiej odzwierciedlają warunki polskie (szczegóły, wraz z omówieniem ograniczeń danych wejściowych przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 13.). Przeprowadzone modelowanie, pomimo swoich ograniczeń (por. rozdział 5.) wykazało, że stosowanie ocenianej technologii lekowej z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z dodatkowym efektem zdrowotnym w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom, jednakże przy nieznacznie gorszych efektach w odniesieniu do opcjonalnej technologii (PCV13).

Wnioskowana technologia okazała się droższa od braku szczepień, ale tańsza od stosowania Prevenar 13®.

Zaobserwowano, że na wnioskowanie istotny wpływ ma cena szczepionki oraz zakres wpływu szczepień przeciw pneumokokom na dodatkowe zdarzenia kliniczne wywoływane pneumokokami (zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego).



Wnioskowanie z analizy podstawowej zostało potwierdzone w ramach szerokiej analizy wrażliwości uwzględniającej zarówno jednokierunkowe zmiany wartości poszczególnych parametrów, jak i zmiany wartości kilku parametrów jednocześnie lub probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniającej zmienność wszystkich parametrów niepewnych jednocześnie.

Wykazano, że najwrażliwsze na zmianę wartości parametrów niepewnych było wnioskowanie z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dotyczące porównania stosowania szczepień przeciw pneumokokom produktem Synflorix® w miejsce braku szczepień przeciw pneumokokom przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.4.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomiczne aspekty dotyczące współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu Synflorix® w szczepieniach zdrowych niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 32. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Współfinansowanie produktu Synflorix® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zdrowe niemowlęta w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [redacted])
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymierna poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do braku szczepień,</li> <li>wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia,</li> <li>wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej,</li> <li>poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia niektórych incydentów klinicznych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana,</li> <li>cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [38],</li> <li>w ramach niniejszej analizy określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych przy porównaniu z brakiem szczepień,</li> <li>w ramach niniejszej analizy określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych przy porównaniu z opcjonalną technologią – Prevenar 13®,</li> <li>spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego</li> </ul>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

<b>Parametr</b>	<b>Wartość</b>
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"><li>wysoce prawdopodobny brak manifestacji efektów pośrednich w przypadku realizacji proponowanego sposobu refundacji ze względu na niski wskaźnik wykonywalności szczepień</li></ul>
Szanse	<ul style="list-style-type: none"><li>brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,</li><li>brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach,</li><li>finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych,</li><li>zapewnienie równego dostępu do świadczeń,</li><li>zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu</li></ul>
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>nie zidentyfikowano</li></ul>

## 8. Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokom zdrowych niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ██████████

██████████ wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi, ale wyższym kosztem zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie ocenianego produktu przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji jest nieznacznie mniej efektywne klinicznie, ale istotnie tańsze i kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania produktu Prevenar 13® zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Wykazano, że w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne w Polsce stosowanie produktu Synflorix® w analizowanym wskazaniu powinno być finansowane ze środków publicznych na proponowanych zasadach.

## 9. Bibliografia

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (dostęp: 8 listopada 2013 roku).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: 8 listopada 2013).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (ostatnia aktualizacja: 8 listopada 2013).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 8 listopada 2013).
- [28] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.
- [29] Komunikat DGL z 23 października 2013 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2013 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [30] Komunikat DGL z 18 lipca 2013 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [31] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [32] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. M.P. 2013 nr 0 poz. 880.
- [33] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2011 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. Dz.U. 2012 nr 0 poz. 1026.
- [34] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 8 listopada 2013).
- [35] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (Dz.U.13.42).
- [36] Prognoza ludności na lata 2008-2035. GUS Departament Badań Demograficznych. Warszawa 2009; [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_8708\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm)
- [39] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r.
- [40] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 45/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ.
-

- [41] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniający Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ.
- [42] Grzesiowski P, Skoczynska A, Albrecht P, Konior R, Patrzałek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W; Polish Pediatric IChP Group. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep;27(9):883-5. Epub 2008 Jun 12.
- [43] Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiwska A, Waśko I, Foryś M, van der Linden M, Hryniewicz W; Participants of a laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine*. 2011 Mar 3;29(11):2199-205. Epub 2010 Oct 27.
- [44] Skoczyńska A., Kuch A., Gołębiwska A., Waśko I., Ronkiewicz P, Markowska M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol. Merk. Lek.*, 2011, XXXI, 182, 80.
- [45] Wysocki J, Sluzewski W, Alexander R, Gray S, Gutterman EM, Isaacman DJ. Active hospital-based surveillance of invasive pneumococcal disease (ipd), clinical and chest x-ray positive pneumonia in infants/young children in Poland, Abstract, 28-th Annual Meeting of the ESPID, Nicea 4-8 Mai 2010. Abstract. [www.kenes.com/espид2010/abstracts/pdf/861.pdf](http://www.kenes.com/espид2010/abstracts/pdf/861.pdf).
- [46] Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, w latach 2006-2011. Warszawa, 05.07.2012. [www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP-17-07-2012.pdf](http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP-17-07-2012.pdf)
- [47] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, Nyquist AC, Gershman KA, Vazquez M, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Glode MP, Zell ER, Jorgensen JH, Beall B, Schuchat A. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.
- [48] K.P. Klugman, F. Cutts, R.A. Adegbola, S. Black, S.A. Madhi and K.L. O'Brien et al., Meta-analysis of the efficacy of conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease. In: G.R. Siber, K.P. Klugman and H.P. Mäkelä, Editors, *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine*, AMS Press, Washington, DC (2008), pp. 317–326 [Chapter 21].
- [49] Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2012; 381: 214-222.
- [50] C.M. Domingues. Effectiveness Of One Or More Doses Of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine In Brazilian Children, 2010-2011 (UPDATED). Poster No 320. ISPPD-8. Late Breakers: Monday, March 12, 2012 – Thursday, March 15, 2012. Abstract only.
- [51] T. Vesikari, Forsten A., Seppa I. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media. 52<sup>nd</sup> ICAAC. September 9-12 2012, San Francisco. Abstract only.
- [52] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-028 COMPAS: a phase III study to demonstrate efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media. 12-Oct-2011. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com).
- [53] Synflorix® – Clinical otitis media and pneumonia trial (Demonstration of efficacy against pneumonia). Prezentacja wyników przedstawionych na konferencjach w Puenta Cana, Republika Dominikany 25-28 maja 2011 roku, oraz w Hadze, Holandia 7-11 czerwca 2011 roku. Materiały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie.
- [54] Hjuler T, Wohlfahrt J, Staum Kaltoft M, Koch A, Biggar RJ, Melbye M. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e26-32.
- [55] Targowski T. Rozpoznawanie i leczenie zapaleń płuc. *Pol. Merk. Lek.*, 2011, XXX, 179, 330. <http://pml.strefa.pl/ePUBLI/179/08-1.pdf>
- [56] Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M. Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and
-



- Adolescents (KIGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007 May-Jun;50(5-6):686-700.
- [57] Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy*. 2001 Jan;55(1):51-69.
- [58] Health Survey for England 1996: Chapter 5: Self-reported health. <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey96/tab5-29.htm>. 1998.
- [59] Przetargi publiczne realizowane przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ; [www.zzpprzyMZ.pl](http://www.zzpprzyMZ.pl) (ostatnia aktualizacja: 6 listopada 2013 roku).
- [60] Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002 Aug;55(8):791-799.
- [61] Rocznik demograficzny 2012. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa, 2012. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/rs\\_rocznik\\_demograficzny\\_2012.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf)
- [62] Trwanie życia w 2012 roku. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa, 2013. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm)
- [63] Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000973/WC500054346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf)
- [64] Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WCS00057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WCS00057247.pdf)
- [65] Prymula R., Peeters P., Chrobok V. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006; 367: 740–748.
- [66] Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- [67] Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. Epub 2009 Sep 10.
- [68] Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C and Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS one* 2012 7:4 (e36226).
- [69] „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) (ostatnia aktualizacja 8.11.13).
- [70] De Wals P, Boulianne N, Sévin E, Ouakki M, Deceuninck G, Guay M. Uptake of pneumococcal conjugate vaccine: methodological issues in measurement and impact of publicly funded programs. *Can J Public Health*. 2009 Nov-Dec;100(6):413-6.
- [71] Notatka informacyjna GU5 DBD. Podstawowe informacje o sytuacji demograficznej Polski w 2011 r. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/l\\_podst\\_inf\\_o\\_syt\\_demograficznej\\_2011.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/l_podst_inf_o_syt_demograficznej_2011.pdf).
- [72] Notatka informacyjna GU5 DBD. Monitoring wyników prognozy dla 2008, 2009 i 2010 roku [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/lu\\_monitoring\\_wynikow\\_prognozy\\_dla\\_2010r.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/lu_monitoring_wynikow_prognozy_dla_2010r.pdf), [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_9010\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_9010_PLK_HTML.htm).
- [73] Beutelsa P., Thirya N., Van Damme P. Convincing or confusing?: Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination—a review (2002–2006). *Vaccine* 25 (2007) 1355–1367.
- [74] Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:589–595.
- [75] Palmu AA, Saukkorilpi A, Jokinen J, Leinonen M, Kilpi TM. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against PCR-positive acute otitis media. *Vaccine*. 2009 Mar 4;27(10):1490-1. Epub 2009 Jan 23.
- [76] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):403-9.
-

- [77] Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, Postma MJ. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prenar). *Vaccine*. 2010 Mar 11;28(12):2367-9. Epub 2010 Jan 17.
- [78] Aienza Merino G. Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/03. <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/CT2010-03-vac-neumococo.pdf>
- [79] Patrzalek M, Gorynski P, Albrecht P. Indirect population impact of universal PCV7 vaccination of children in a 2 + 1 schedule on the incidence of pneumonia morbidity in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):3023-8. doi: 10.1007/s10096-012-1656-0. Epub 2012 Aug 16.
- [80] Stoecker C, Hampton LM, Moore MR. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and otitis media: Effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine*. 2012 Sep 28;30(44):6256-62. Epub 2012 Aug 17.
- [81] Patrzalek M, Albrecht P, Sobczyński M. Indirect, population effect of mass pneumococcal vaccinations (PCV7) on all-cause pneumonia incidence in Kielce, Poland. *Przegl Epidemiol*. 2011;65(1):51-6.
- [82] Jahnz-Rózyk K. Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland (Koszty leczenia zakażeń spowodowanych wirusami oddechowymi oraz zapaleń płuc w populacji osób starszych w Polsce). *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Jul;29(169):37-40.
- [83] Pulido M, Sorvillo F. Declining invasive pneumococcal disease mortality in the United States, 1990-2005. *Vaccine*. 2010 Jan 22;28(4):889-92. Epub 2009 Oct 29.
- [84] De Graeve D, Beutels P. Economic aspects of pneumococcal pneumonia: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(11):719-40.
- [85] Bennett JE, Sumner W 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Jan;154(1):43-8.
- [86] Cheng AK, Niparko JK. Cost-utility of the cochlear implant in adults: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Nov;125(11):1214-8.
- [87] Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):737-9. Epub 2001 Jul 26.
- [88] Oh PI, Maerov P, Pritchard D, Knowles SR, Einarson TR, Shear NH. A cost-utility analysis of second-line antibiotics in the treatment of acute otitis media in children. *Clin Ther*. 1996 Jan-Feb;18(1):160-82.
- [89] Petrou S, Dakin H, Abangma G, Benge S, Williamson I. Cost-utility analysis of topical intranasal steroids for otitis media with effusion based on evidence from the GNOME trial. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):543-51. Epub 2010 Mar 22.
- [90] Dakin H, Petrou S, Haggard M, Benge S, Williamson I. Mapping analyses to estimate health utilities based on responses to the OMS-30 Otitis Media Questionnaire. *Qual Life Res*. 2010 Feb;19(1):65-80. Epub 2009 Nov 26.
- [91] Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW, Shepard DS. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine*. 2011 Sep 2;29(38):6686-94. Epub 2011 Jul 13.
- [92] Vold Pepper P, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):157-64.
- [93] Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, Kind P. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S60-4.
- [94] Kularatna S, Whitty JA, Scuffham PA. Comment on the use of vignettes and the EQ-5D to value disease-specific health states. *Value Health*. 2012 May;15(3):592; author reply 591-2. Epub 2012 Feb 11.
- [95] Lee GM, Salomon JA, Gay C, Hammit JK. Preferences for health outcomes associated with Group A Streptococcal disease and vaccination. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Mar 12;8:28.
-



- [96] Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):21-5, 25.e1-5. Epub 2009 Apr 24.
- [97] Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V; Finnsepsis Study Group. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1268-74.
- [98] Legood R, Coen PG, Knox K, Viner RM, El Bashir H, Christie D, Patel BC, Booy R. Health related quality of life in survivors of pneumococcal meningitis. *Acta Paediatr*. 2009 Mar;98(3):543-7. Epub 2008 Nov 30.
- [99] Prosser LA, Ray GT, O'Brien M, Kleinman K, Santoli J, Lieu TA. Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine.
- [100] Beutels P, Viney RC, Prosser LA, Lieu TA. Comments on the Prosser et al approach to value disease reduction in children [13] (multiple letters). *Pediatrics* 2004;114(5):1375-76.
- [101] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9<sup>th</sup> Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
- [102] Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Teno J, Connors AF, Desbiens N, Lynn J, Dawson NV, Fulkerson W, Tsevat J. Outcomes and cost-effectiveness of ventilator support and aggressive care for patients with acute respiratory failure due to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 2000 Dec 1;109(8):614-20.
- [103] Patel R., Stoykova B., Lloyd A.C., Willingham J. and Hollingsworth R. A comparison of the cost-effectiveness of the 13-valent (pcv13) and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in the UK. *Value in Health* 2009 12:7 (A428).
- [104] De Wals P, Poirier B, Petit G, Erickson L, Pepin J. Simulation model for comparing the costs and effectiveness of different pneumococcal conjugate vaccines. *Procedia in Vaccinology*, 2009; 1(1): 67-72.
- [105] Chuck AW, Jacobs P, Tyrrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010 Jul 26;28(33):5485-90. Epub 2010 Jun 8.
- [106] Kim SY, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2010 Sep 3;10:260.
- [107] Tate JE, Kisakyé A, Mugenyi P, Kizza D, Odiit A, Braka F. Projected health benefits and costs of pneumococcal and rotavirus vaccination in Uganda. *Vaccine*. 2011 Apr 12;29(17):3329-34. Epub 2011 Jan 15.
- [108] Uruña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, Jimenez SG, Jáuregui B, Clark AD, Diosque M, Vizzotti C. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine*. 2011 Jul 12;29(31):4963-72. Epub 2011 May 27.
- [109] Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, MacIntyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine*. 2011 Oct 19;29(45):8077-85. Epub 2011 Aug 22.
- [110] Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kværner KJ, Berstad AK. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine*. 2011 Nov 3;29(47):8564-74. Epub 2011 Sep 21.
- [111] Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013 Aug 30;11(1):21.
- [112] Díez-Domingo J, Ridaio-López M, Gutiérrez-Gimeno MV, Puig-Barberá J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9640-8. Epub 2011 Oct 24.
- [113] Wu DB, Chang CJ, Huang YC, Wen YW, Wu CL, Fann CS. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine in Taiwan: a transmission dynamic modeling approach. *Value Health*. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S15-9.
- [114] Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect*. 2012 Jan;64(1):54-67. Epub 2011 Nov 4.
- [115] By A, Sobocki P, Forsgren A, Silfverdal SA. Comparing health outcomes and costs of general vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Sweden: a Markov model. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):177-89.

- [116] Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PH1D-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econ.* 2012;15(1):61-76. Epub 2011 Oct 25.
- [117] Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu TA, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. *International Health*, 2011. 3(4): 270-281.
- [118] Tasslimi A, Nakamura MM, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. *International Health*, 2011. 3(4): 259-269.
- [119] Castañeda-Orjuela C, Alvis-Guzmán N, Velandia-González M, De la Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine.* 2012 Mar 2;30(11):1936-43. Epub 2012 Jan 21.
- [120] Sartori AM, de Soarez PC, Novaes HM. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2012. 66 (3): 210-217.
- [121] Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, Bilcke J, Thiry N, Sabbe M, Verhaegen J, De Smet F, Callens M, Van Damme P. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2011. Report 155C. D/2011/10.273/21.
- [122] Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 24;12(1):101. [Epub ahead of print]. PMID: 22530841.
- [123] Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. Economic evaluation of an infant immunization program in Mexico, based on 13-valent pneumococcal conjugated vaccines (Evaluación Económica de un Programa de Inmunización Infantil en México Basado en la Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente). *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S65-70.
- [124] Morano R, Pérez F, Brosa M, Pérez Escolano I. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in Spain (Análisis de coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en España). *Gac Sanit.* 2011 Jul-Aug;25(4):267-73. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21640443.
- [125] Torres C., Jaramillo J., Coronell W., Gutierrez M.V. and Caceres H.A. Cost effectiveness analysis of vaccination programs with 10-valent (PCV10) and 13-valent (PCV13) pneumococcal vaccines in Bogotá, Colombia. *Value in Health* 2011 14:7 (A538).
- [126] Lee K.K., Hong L.W., Roberts C.S., Lee V.W., Hon E., Strutton D.R. Lee K.K., Hong L.W., Roberts C.S., Lee V.W., Hon E., Strutton D.R. Cost-effectiveness and public health impact of pneumococcal vaccination in Malaysia. *Value in Health* 2011 14:7 (A273).
- [127] Earnshaw S., McDade C., Zanotti G., Farkouh R.A., Strutton D. Cost-effectiveness of 2-1 dosing of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 2-1 dosing of 10-valent conjugate vaccine in preventing pneumococcal disease in Canada. *Value in Health* 2011 14:7 (A275).
- [128] Lutz M.A., Luciani K., Morales G., Strutton D.R., Roberts C.S., Farkouh R.A., Cuesta G. Cost-effectiveness analysis of anti-pneumococcal vaccines in Panama. *Value in Health* 2011 14:7 (A276-A277).
- [129] Lutz M.A., Grazioso C., Morales G., Strutton D.R., Roberts C.S., Farkouh R.A., Cuesta G. Cost-effectiveness analysis of anti-pneumococcal vaccines in Guatemala. *Value in Health* 2011 14:7 (A277).
- [130] Shibl A.M., Al Sogheir M.A.A., Topachevskiy O. The potential public health benefit of pneumococcal conjugate vaccines in the Kingdom of Saudi Arabia. *Value in Health* 2011 14:7 (A401).
- [131] Dueñas M.D.L., Lutz M., Morales G., Strutton D.R., Roberts C., Cuesta G., Farkouh R.A. Cost-effectiveness analysis of anti-pneumococcal vaccines versus no vaccination in El Salvador. *Value in Health* 2011 14:7 (A559).
- [132] Chang C.J., Wu D.B.S., Fann C.S.J., Wen Y.W., Huang Y.C., Wu C.L. Dynamic modeling of cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against streptococcus pneumoniae in Taiwan. *Value in Health* 2011 14:7 (A286).
-

- [133] Coronel W., Jaramillo J., Caceres H.A., Riveros L. Cost effectiveness analysis of vaccination programs with 10-valent (PCV10) and 13-valent (PCV13) pneumococcal vaccines in Colombia. *Value in Health* 2011 14:3 (A117).
- [134] Picazo J., Mendez C., Oyagüez I., Casado M.A., Guijarro P. Cost-utility analysis of new pneumococcal conjugate vaccines in the regional immunization program of the autonomous region of Madrid-impact on invasive pneumococcal disease. *Value in Health* 2010 13:7 (A440).
- [135] Chang C.J., Wu B.S., Wu C.L., Lin Y.J., Fann S.J. A dynamic model to evaluate the cost-effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Taiwan. *Value in Health* 2010 13:7 (A435).
- [136] Chang C.J., Wu D.B.S., Wu C.L., Strutton D., Hwang S., Huang V.W.H., Rubin J., Gilmore K. The cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) compared with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Taiwan. *Value in Health* 2010 13:7 (A437).
- [137] Chang C.J., Wang P.C., Huang Y.C., Wu B.S., Wu C.L., Topachevskiy O., Jung W. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccines in Taiwan. *Value in Health* 2010 13:7 (A438-A439).
- [138] Lee K.K., Chow D.P. Cost-effectiveness analysis of the new PCV-13 vaccine when compared to no vaccination from a public health-care system perspective in Hong Kong. *Value in Health* 2010 13:7 (A549).
- [139] Picazo J., Méndez C., Oyagüez I., Casado M.A., Guijarro P. Cost-utility of the inclusion of new conjugate pneumococcal vaccines to the regional immunization program in Madrid. Impact on invasive pneumococcal disease. *Vacunas* 2010 11:3 (96-104).
- [140] Roussy J., Kwan H., Earnshaw S., Farkouh R., Hwang S., Strutton D. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 10-valent vaccine in preventing pneumococcal infections in Quebec. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2010 21:4 (206).
- [141] Ismail A.S., Chen Y.C., Standaert B.A., Pereira J.A., Robson R.C. Potential health and economic impact of new pneumococcal vaccines in Canada: A markov modelling approach. *Value in Health* 2009 12:7 (A423).
- [142] Kawalec P., Holko P., Dziurda D., Glogowski C. Economic assessment of mass vaccination with pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) in Poland. *Value in Health* 2009 12:7 (A423).
- [143] Claes C., Mittendorf T., Kuchenbecker U., Rose M., Reinert R.R. Cost-effectiveness of switching strategies from A 7-valent to A 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Value in Health* 2009 12:7 (A425).
- [144] Knoll S., Jochum D., Talbird S.E. Cost-utility analysis of pneumococcal conjugate vaccines in Germany. *Value in Health* 2009 12:7 (A429).
- [145] La Torre G., Capri S., Castiglia P., Anessi Pessina E., Sacchini D., Marocco A., Gualano M.R., Mannocci A., Nicolotti N., Ricciardi W. The application of health technology assessment on the new pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine in Italy. *Value in Health* 2009 12:7 (A433).
- [146] Ismail A.S., Pereira J.A., Robson R.C., Simpson S.D., Rawson N.S., Standaert B.A. Cost effectiveness analysis of the new 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein-d conjugate vaccine (PHID-CV) in Canada. *Value in Health* 2009 12:3 (A9).
- [147] Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.M., Lynfield R., Reingold A., Cieslak P.R., Plishvili T., Jackson D., Facklam R.R., Jorgensen J.H., Schuchat A.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 348(18), 1737-1746 (2003).
- [148] Ludność - bilans opracowany w oparciu o wyniki NSP 2011. stan na 30.06.2011 r. [http://www.stat.gov.pl/qus/5840\\_13399\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/qus/5840_13399_PLK_HTML.htm).
- [149] Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Oct;11(10):760-8. Epub 2011 May 27.
- [150] Ingels H, Rasmussen J, Andersen PH, Harboe ZB, Glismann S, Konradsen H, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Lambertsen L; Danish Pneumococcal Surveillance Collaboration Group 2009-2010. Impact of pneumococcal vaccination in Denmark during the first 3 years after PCV introduction in the childhood immunization programme. *Vaccine.* 2012 Jun 6;30(26):3944-50. Epub 2012 Apr 11.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

- [151] Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR, Rønning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*. 2010 Mar 2;28(10):2214-21. Epub 2010 Jan 5.
- [152] Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012 Sep 7;12:207. doi: 10.1186/1471-2334-12-207.
- [153] Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL; for the Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr). The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Jul;11(7):841-855.
- [154] Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2011  
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus.html>.
- [155] van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G, Siedler A, Imöhl M, von Kries R. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine*. 2012 Aug 31;30(40):5880-5. Epub 2012 Jul 4.
- [156] Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2).
- [157] Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines-proposed replacement of TRS 927, Annex 2, ECBS, 19 to 23 October 2009.  
[http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo\\_final\\_23APRIL\\_2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf).
- [158] Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä PH, Käyhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):545-50. Epub 2004 Jul 2.
- [159] Käyhty H, Lockhart S, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants and children. In: G.R. Siber, K.P. Klugman and H.P. Mäkelä, Editors, *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine*, AMS Press, Washington, DC (2008), pp. 227–243 [Chapter 16].
- [160] Whitney CG, Moore MR. Direct and indirect effectiveness and safety of pneumococcal conjugate vaccine in practice. In: G.R. Siber, K.P. Klugman and H.P. Mäkelä, Editors, *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine*, AMS Press, Washington, DC (2008), pp. 353–368 [Chapter 24].
- [161] Katalog zakresów świadczeń rehabilitacyjnych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 9/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2013 r. załącznik nr 1n do zarządzenia Prezesa NFZ Nr 53/2010/DSOZ.
- [162] Budżety gospodarstw domowych w 2011 r.  
[http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/WZ\\_budzety\\_gospodarstw\\_domowych\\_w\\_2011.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/WZ_budzety_gospodarstw_domowych_w_2011.pdf).
- [163] Zdrowie i ochrona zdrowia w 2010 r.  
[http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo\\_zdrowie\\_i\\_ochrona\\_zdrowia\\_w\\_2010.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2010.pdf)
- [164] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [165] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 15 listopada 2013 roku w sprawie obowiązującej wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
- [166] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 nr 0 poz. 1074.
- [167] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9<sup>th</sup> Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
- [168] Treganaghi M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9<sup>th</sup> Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
-

- [169] Treganaghi M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9<sup>th</sup> Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
- [170] Kilpi T., Palmu A.A., Puumalainen T. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants – FinIP trial. ESPID. 2013.
- [171] Rinta-Kokko H., Jokinen J., Siira L. et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among vaccine-eligible children in Finland. ESPID. 2013.
- [172] Jokinen J., Rinta-Kokko H., Siira L. et al. Indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among unvaccinated children in Finland. ESPID. 2013.
- [173] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-001. A phase III randomised, controlled study to assess in a double blind manner the lot-to-lot consistency of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine and to evaluate the non-inferiority to Prevenar in a single blind design, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age (*date on file*).
- [174] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-003. A phase IIIa randomized, controlled study to assess the immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age (*date on file*).
- [175] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-011. A phase IIIb randomised, open, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-administered with DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines in children as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. 10Pn-PD-DIT: GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (*date on file*).
- [176] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-012. phase IIIb randomized, double-blind, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to Prevenar™, when coadministered with DTPw-HBV/Hib and OPV or IPV vaccines as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013
- [177] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-027. Non-inferiority of co-administration of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A with DTPa-IPV-Hib versus co-administration with DTPa-HBV-IPV/Hib. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [178] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-036. Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A or Prevenar™ co-administered with Hiberix™. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [179] Wyniki badania NCT00366340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00366340>, październik 2013
- [180] Wyniki badania NCT00373958. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00373958>, październik 2013
- [181] Wyniki badania NCT00688870. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00688870>, październik 2013.
- [182] Wyniki badania 6096A1-011 (NCT00452790). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00452790>, październik 2013.
- [183] Wyniki badania NCT00676091. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00676091>, październik 2013.
- [184] Wyniki badania NCT00689351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00689351>, październik 2013.
- [185] Wyniki badania NCT00384059. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00384059>, październik 2013.
- [186] Wyniki badania NCT00205803. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00205803>, październik 2013.
- [187] De Wals P. Invasive Pneumococcal Diseases In Birth Cohorts Vaccinated With PCV-7 And/Or PHiD-CV In Quebec: An Update. Poster presented at ESPID 2013. Milan, Thursday, May 30, 2013
- [188] J. Picazo, J. Ruiz-Contreras, J. Casado-Flores, E. Giangaspro, M.J. García-de Miguel, T. Hernández-Sampelayo, E. Otheo, C. Méndez, on behalf the HERACLES Study Group. First impact data of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive Pneumococcal disease in children in Madrid, 2010-2011 (HERACLES study). Poster No 189. ISPPD-8. Late Breakers: Monday, March 12, 2012 – Thursday, March 15, 2012. Abstract only



- [189] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-002. An open, randomized, phase IIIa study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered intramuscularly according to a 2-4-11 months vaccination schedule (*date on file*).
- [190] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-046 EXT 002. Vaccination course in children primed and boosted with pneumococcal vaccine GSK 1024850A and in age-matched unprimed children. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [191] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-043. Evaluation of effectiveness of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A against invasive disease. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013
- [192] Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, Jahnz-Rozyk K, Prymula R, Solovič I, Kolek V. Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia among Adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. PLoS One. 2013 Aug 6;8(8):e71375. doi: 10.1371/journal.pone.0071375. Print 2013
- [193] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1136/thx.2009.129502. Epub 2010 Aug 20
- [194] Harat R, Górny G, Jorgensen L, Pluta J, Gray S, Dartois N, Ye J, Gutterman EM. A retrospective study of hospitalized pneumonia in two Polish counties (2006-2008). Pneumonol Alergol Pol. 2013;81(5):429-38
- [195] Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, Caputi G, Sallustio A, Fortunato F, Tafuri S, Cozza V, Germinario C, Chironna M, Prato R, Surveillance Of Pediatric Ipd AG. Toward the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: Effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013. Hum Vaccin Immunother. 2013 Oct 7;10(1). [Epub ahead of print]. [https://www.landesbioscience.com/article/26650/full\\_text/#load/toc/all](https://www.landesbioscience.com/article/26650/full_text/#load/toc/all)
- [196] Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR; the Serotype Replacement Study Group. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. PLoS Med. 2013 Sep;10(9):e1001517. Epub 2013 Sep 24.
- [197] Weinberger DM, Bruden DT, Grant LR, Lipsitch M, O'Brien KL, Pelton SI, Sanders EA, Feikin DR. Using Pneumococcal Carriage Data to Monitor Postvaccination Changes in Invasive Disease. Am J Epidemiol. 2013 Sep 7. [Epub ahead of print].
- [198] Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C; HERACLES Study Group. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in madrid, Spain. Clin Vaccine Immunol. 2013 Oct;20(10):1524-30. doi: 10.1128/CVI.00239-13. Epub 2013 Aug 7.
- [199] Rose MA, Christopoulou D, Myint TT, de Schutter I. The burden of invasive pneumococcal disease in children with underlying risk factors in North America and Europe. Int J Clin Pract. 2013 Jul 19. doi: 10.1111/ijcp.12234. [Epub ahead of print]
- [200] Weil Olivier C. Ten years of experience with the pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in children. Med Mal Infect. 2013 Aug;43(8):309-21. doi: 10.1016/j.medmal.2013.04.006. Epub 2013 Jul 8.
- [201] Lamb KE, Flasche S, Diggle M, Inverarity D, Greenhalgh D, Jefferies JM, Smith A, Edwards GF, Denham B, McMenamin J, McDonald E, Mitchell TJ, Clarke SC, Robertson C. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2010. Vaccine. 2013 Jun 24. pii: S0264-410X(13)00694-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.079. [Epub ahead of print]
- [202] Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ò, Murdoch DR, Nuermberger E, Paolini R, Perelló R, Snijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic
-

- review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273. doi: 10.1371/journal.pone.0060273. Epub 2013 Apr 2.
- [203] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO Jr. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):203-7. doi: 10.1097/INF.0b013e318275614b.
- [204] Kulpeng W, Sornsrivichai V, Chongsuvivatwong V, Rattanavipapong W, Leelahavarong P, Cairns J, Lubell Y, Teerawattananon Y. Variation of health-related quality of life assessed by caregivers and patients affected by severe childhood infections. *BMC Pediatr*. 2013 Aug 13;13(1):122. [Epub ahead of print]
- [205] Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Pneumococcal vaccines for children: a global public health priority. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18 Suppl 5:25-36. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03938.x.
- [206] Cortés I, Pérez-Camarero S, Del Llano J, Peña LM, Hidalgo-Vega A. Systematic review of economic evaluation analyses of available vaccines in Spain from 1990 to 2012. *Vaccine*. 2013 Aug 2;31(35):3473-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.097
- [207] De la Hoz-Restrepo F, Castañeda-Orjuela C, Paternina A, Alvis-Guzman N. Systematic review of incremental non-vaccine cost estimates used in cost-effectiveness analysis on the introduction of rotavirus and pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C80-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.064.
- [208] García-Altés A. Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain? *Vaccine*. 2013 Mar 25;31(13):1656-65. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.029. Epub 2013 Jan 29.
- [209] Bakir M, Türel O, Topachevskiy O. Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. *BMC Health Serv Res*. 2012 Nov 9;12:386. doi: 10.1186/1472-6963-12-386.
- [210] Farkouh RA, Klok RM, Postma MJ, Roberts CS, Strutton DR. Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Oct;11(10):1235-47. doi: 10.1586/erv.12.99. Epub 2012 Nov 21.
- [211] Standaert B, Demarteau N, Talbird S, Mausekopf J. Modelling the effect of conjugate vaccines in pneumococcal disease: cohort or population models? *Vaccine*. 2010 Nov 19;28 Suppl 6:G30-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.015.
- [212] Ayieko P, Griffiths UK, Ndiritu M, Moisi J, Mugoya IK, Kamau T, English M, Scott JA. Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e67324. doi: 10.1371/journal.pone.0067324. Print 2013.
- [213] Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther*. 2013 Feb;35(2):119-34. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.12.006. Epub 2013 Jan 10.
- [214] Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, Punpanich W, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? *Vaccine*. 2013 Jun 10;31(26):2839-47. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.047. Epub 2013 Apr 12.
- [215] Türel O, Kisa A, McIntosh ED, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. *Value Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):755-9. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1632. Epub 2013 Jul 10.
- [216] Lee K.K.C., Chia Wu D.B., Topachevskiy O., Delgleize E. and DeAntonio R. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Value in Health Regional Issues* 2013 2:1 (64-74).
- [217] van Hoek AJ, Choi YH, Trotter C, Miller E, Jit M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. *Vaccine*. 2012 Nov 26;30(50):7205-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.017. Epub 2012 Oct 23.
- [218] Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, Rodenburg GD, Hak E, Postma MJ. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent





- [235] van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost Effectiveness of the New Pneumococcal Vaccines: A Systematic Review of European Studies. *Pharmacoeconomics*. 2013 Nov 28. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s40273-013-0113-y
- [236] Khan MN, Kaur R, Pichichero ME. Bactericidal antibody response against P6, protein D, and OMP26 of nontypeable *Haemophilus influenzae* after acute otitis media in otitis-prone children. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Aug;65(3):439-47. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00967.x. Epub 2012 May 9.
- [237] Kaur R, Casey JR, Pichichero ME. Serum antibody response to three non-typeable *Haemophilus influenzae* outer membrane proteins during acute otitis media and nasopharyngeal colonization in otitis prone and non-otitis prone children. *Vaccine*. 2011 Jan 29;29(5):1023-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.055. Epub 2010 Dec 1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

## 10. Spis tabel

.....	20
.....	20
Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. ....	40
.....	43
Tabela 5. Skuteczność praktyczna PHID-CV i PCV13 w zakresie redukcji IChP w warunkach polskich w odniesieniu do braku szczepień przeciw pneumokokom. ....	57
Tabela 6. Zestawienie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionek PCV w zapobieganiu zapaleniu płuc u szczepionych dzieci. Cytowane za [53]. ....	59
Tabela 7. Wyniki badania COMPAS [53]. ....	61
Tabela 8. Skuteczność praktyczna PHID-CV w zakresie redukcji OZUŚ. ....	65
Tabela 9. Względna odpowiedź immunologiczna po zastosowaniu pierwszej i drugiej dawki PCV. Obliczenia na podstawie wartości GMC wobec wybranych serotypów <i>S. pneumoniae</i> [159]. ....	68
.....	75
Tabela 11. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mających na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia (4 listopada 2013 roku). ....	79
Tabela 12. Charakterystyka badań odnalezionych w ramach przeglądu ..... 82	82
Tabela 13. Ocena wpływu OZUŚ na jakość życia..... 87	87
Tabela 14. Ocena wpływu ZP na jakość życia. .... 89	89
Tabela 15. Ocena wpływu IChP na jakość życia. .... 91	91
Tabela 16. Wpływ przejściowych stanów klinicznych na jakość życia osoby z analizowanej populacji – wartości uwzględnione w opublikowanych analizach ekonomicznych..... 94	94
Tabela 17. Koszt punktu za świadczenia medyczne. .... 98	98
Tabela 18. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. .... 98	98
Tabela 19. Koszt jednostkowy porównywanych produktów (wartości zaokrąglone*). .... 102	102
Tabela 20. Sumaryczne koszty leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych. .... 103	103
Tabela 21. Scenariusze analizy wrażliwości..... 105	105
Tabela 22. Podsumowanie charakterystyki porównywanych technologii medycznych. .... 108	108
Tabela 23. Parametry modelowania. .... 110	110
Tabela 24. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski. .... 126	126
Tabela 25. Zestawienie kosztów-konsekwencji dla wyników analizy podstawowej. Wyniki w przeliczeniu na 100 tys. dzieci. .... 132	132
Tabela 26. Inkrementalne wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na 100 tys. dzieci. .... 135	135
Tabela 27. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Synflorix® zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [31] (analiza podstawowa; wspólna grupa limitowa PHID-CV i PCV13). .... 137	137
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora. .... 144	144
Tabela 30. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji dla kohorty 100 tys. dzieci i prognozy w wysokości 111 381 PLN za dodatkowy efekt zdrowotny (LY lub QALY)..... 145	145
Tabela 31. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (10 listopada 2013 roku). .... 152	152
Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomicznej – wyniki przeglądu systematycznego. .... 155	155
Tabela 33. Analiza SWOT..... 181	181

---

.....	203
.....	206
.....	209
.....	213
.....	213
Tabela 40. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.....	217
Tabela 41. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu I. ....	217
Tabela 42. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie I.....	224
Tabela 43. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie II.....	230
Tabela 44. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie III. ....	251
Tabela 45. Wyniki badania kwestionariuszowego weryfikującego założenia analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia (badanie I). Kursywą zaznaczono dodatkowe pytania. ....	260
Tabela 46. Wyniki badania kwestionariuszowego oceniającego koszty ponoszone w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (badanie II, etap I).....	266
Tabela 47. Wyniki badania kwestionariuszowego oceniającego koszt leczenia szpitalnego (badanie II, etap II). ....	274

---

## 11. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat efektów klinicznych masowych szczepień przeciw pneumokokom w ujęciu populacyjnym. Fioletowym wypełnieniem oznaczono pacjentów i efekty uwzględnione w niniejszym opracowaniu.....	24
Rysunek 2. Schemat wpływu szczepień przeciw pneumokokom. ....	25
Rysunek 3. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu. ....	39
Rysunek 4. Schemat modyfikacji wskaźników zapadalności lub prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia uwzględniony w ramach analizy podstawowej. Kształty z błękitnym wypełnieniem określają zestaw danych dotyczących zapadalności po zastosowaniu danej interwencji; kształty z wypełnieniem zielonym – typ modyfikatorów; m – modyfikator wynikający z efektu bezpośredniego szczepień; mX – modyfikator wynikający z dodatkowego efektu pośredniego. ....	41
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów podano w tabeli przed diagramem.....	81
Rysunek 6. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja. ....	154
Rysunek 7. Ogólny schemat procesu decyzyjnego. ....	300

## 12. Spis wykresów

Wykres 1. Dostępne informacje na temat udziału poszczególnych serotypów <i>S. pneumoniae</i> w wywoływaniu IChP w warunkach polskich. ....	50
Wykres 2. Uwzględniona w opracowaniu zależność skuteczności szczepień przeciw pneumokokom od czasu jaki upłynął od podania poszczególnych dawek; * oznaczono kolejne dawki szczepionki. ....	71
.....	74
Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego. ....	146
Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. ....	146
.....	214
.....	215

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich.

---

### **13. Aneks**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

13.1. Wyniki analizy ekonomicznej nieuwzględniającej proponowanego porozumienia podziału ryzyka

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





13.1. Wyniki analizy ekonomicznej nieuwzględniającej proponowanego porozumienia podziału ryzyka

---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

\*\*\* Brak szczepień przeciw pneumokokom

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

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

13.1. Wyniki analizy ekonomicznej nieuwzględniającej proponowanego porozumienia podziału ryzyka

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

ICER inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia; ICUR inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość;

\* zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 13.3.1. wskazana wartość, wyższa od 111 381 PLN przy ujemnej różnicy w efektach zdrowotnych (LY lub QALY) oznacza kosztową-efektywność lub kosztową-użyteczność wnioskowanej technologii; wartość niższa – brak opłacalności wnioskowanej technologii;

\*\* wartość niższa od 111 381 PLN oznacza kosztową-efektywność lub kosztową-użyteczność; wartość wyższa od 111 381 PLN – ich brak, przy dodatniej różnicy w efektach zdrowotnych (LY lub QALY); por. rozdział 13.3.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

---

[REDACTED]

Ceny zbytu netto produktu Synflorix®, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31] przedstawiono w tabeli poniżej.



- wysokość stopy dyskontowej dla efektów (parametr 5. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2. roku życia (parametr 9. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - względny hazard (HR) wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO (C-CAP; parametr 18. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - współczynnik zapadalności na ZP wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (parametr 21. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - ryzyko zgonu w wyniku wystąpienia ZP wymagającego hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (parametr 25. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - względny hazard (HR) wystąpienia OZUŚ po zastosowaniu PHID-CV w miejsce braku szczepień (parametr 29. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - IRR wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PCV-13 w miejsce PHID-CV (efekt wynikający z wpływu PHID-CV na epizody wywołane NTHI; parametr 30. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do PCV13 z perspektywy płatnika publicznego),
  - wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się skuteczność kliniczna ustalona na podstawie wyników badań klinicznych (parametr 38. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się skuteczność kliniczna (parametr 39. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego ambulatoryjnie (parametr 48. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
  - wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego hospitalizacji (parametr 49. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz zmiana wnioskowania w odniesieniu do PCV13 z perspektywy płatnika publicznego),
  - wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji (parametr 50. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne),
-

- odsetek epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego wymagających hospitalizacji u osób w wieku powyżej 1. roku życia (parametr 61. z Tabela 23., zmiana wnioskowania w odniesieniu do braku szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne).

[REDACTED]

Zmiana innych, niż wymienione powyżej, parametrów uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości nie wpływa na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej w zakresie oceny kosztowej-użyteczności stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych schematów postępowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

Brak kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla zastosowania PHID-CV w miejsce PCV13 wykazano wyłącznie w przypadku uwzględnienia wariantu 1. oceny zakresu rozpowszechnienia IChP wśród dzieci poniżej 5. roku życia (przy uwzględnieniu zapadalności na IChP na poziomie takim jak w grupie kontrolnej badania [49], tj. przy uwzględnieniu realnych wskaźników zapadalności w miejsce wskaźników wykrywalności).

[REDACTED]

- uwzględnienia 0% stopy dyskontowej dla efektów,





skorygowanych o jakość, różnicy w wymienionych efektach zdrowotnych, wartości CER, wartości CUR, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 2 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [31]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność danych nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym progu przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

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

[REDACTED]

Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności przedstawiono na wykresach poniżej.



[REDACTED]



## **13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych**

### **13.2.1. Metodyka badania**

W przeprowadzonym przez ██████████ badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 6 ekspertów klinicznych w zakresie oceny zasobów medycznych zużywanych w trakcie opieki nad dzieckiem z analizowanej populacji oraz 2 ekspertów w zakresie poprawności przyjętych założeń analizy ekonomicznej.

Przeprowadzono dwa badania ankietowe: pierwsze mające na celu uzyskanie opinii ekspertów w zakresie założeń analizy ekonomicznej; drugie – mające na celu określenie kosztów leczenia rozpatrywanych w analizie zdarzeń klinicznych (IChP, ZP, OZUŚ).

Badanie ankietowe wykorzystane przy ocenie zasobów medycznych zużywanych wśród dzieci z analizowanej populacji po wystąpieniu u nich rozpatrywanych zdarzeń klinicznych (IChP, ZP, OZUŚ) przeprowadzono w trzech etapach:

- pierwszy etap uwzględniający lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (ocena kosztów epizodów leczonych ambulatoryjnie – etap przeprowadzony w związku z publikacją [142]),
- drugi etap uwzględniający lekarzy pracujących w szpitalu (ocena kosztów epizodów wymagających hospitalizacji – etap przeprowadzony w związku z publikacją [142]),
- trzeci etap, podsumowujący i aktualizujący wyniki poprzednich części badania kwestionariuszowego.

Do każdego z ww. etapów sporządzono osobne ankiety, które zostały przedstawione jako tabele poniżej. Mając na uwadze brak istotnych różnic w wysokości kosztu określonego na podstawie każdego z ww. etapów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono skumulowane wyniki ze wszystkich trzech etapów II badania kwestionariuszowego (w ramach oceny kosztów z etapów I i II badania II uwzględniono aktualne koszty jednostkowe).

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu efektów szczepień przeciw pneumokokom), własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

---



warunkach polskich z wykorzystaniem szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, absorbowanej.

Poła z białym wypełnieniem w tabeli poniżej uzupełnia respondent.

Upzejmie prosimy o podanie danych osobowych i miejsca pracy:

Imię i nazwisko:

Miejsce pracy:

Specjalność:

**Pytanie nr 1:**

Oceniany preparat będący skoniugowaną, polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom (PHID-CV) podawany jest w schemacie 3+1. Czy jest możliwe oszacowanie jak będzie zmieniała się skuteczność kliniczna analizowanego preparatu w następujących przedziałach czasowych:

- między 1 a 2 dawka,
- między 2 a 3 dawka,
- między 3 a 4 dawka,
- po 4 dawce. Przez jaki okres od momentu szczepienia (dawki 4) Pani/Pana zdaniem będzie utyżymywała się skuteczność ww. preparatu? Ewentualnie proszę podać roczny spadek efektywności. Czy spadek aktywności będzie miał przebieg

liniowy wraz z upływem czasu?

Czy zasadnym jest założenie, że skuteczność kliniczna ocenianego preparatu oceniana jako redukcja ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, ostrego zapalenia ucha środkowego, czy zapalenia płuc zmienia się z czasem w taki sam sposób jak odpowiedź immunologiczna szczepionego organizmu (poziom przeciwciał, GMC)?

**Odpowiedź na pytanie nr 1:**

**Pytanie nr 2:**

Czy zasadne jest twierdzenie, że po dwóch dawkach szczepionki PCV7 (schemat 2+1) uzyskiwana jest efektywność nie mniejsza niż po 3. dawkach szczepionki PCV7 (schemat 3+1) – pytanie odnosi się do efektywności do momentu podania dawki przypominającej. Czy możliwe jest uzyskanie opublikowanych danych na ten temat (proszę o podanie referencji)?

### 13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

#### Odpowiedź na pytanie nr 2:

#### Pytanie nr 3:

Dwie polisacharydowe, skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom A i B wywołują podobną odpowiedź immunologiczną organizmu wobec zakażeń serotypem XX *S. pneumoniae*. Szczepionka A ma udowodnioną w badaniach klinicznych skuteczność w redukcji wystąpień inwazyjnych chorób pneumokokowych wywołanych serotypem XX *S. pneumoniae*. Czy można założyć, że skuteczność kliniczna szczepionki B w redukcji ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem XX *S. pneumoniae* będzie taka sama jak skuteczność szczepionki A?

#### Odpowiedź na pytanie nr 3:

#### Pytanie nr 4:

Czy udział poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* wywołujących inwazyjną chorobę wieńcową w krajach europejskich istotnie się różni (proszę o podanie najwiarygodniejszych referencji dla poniższych danych)?

Czy dane z Czech, Słowacji, Niemiec, Chorwacji lub Wielkiej Brytanii dotyczące udziału poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w wywołaniu inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc lub ostrego zapalenia ucha środkowego można wykorzystać w warunkach polskich?

Które z powyższych danych Pana/Pani zdaniem są najodpowiedniejsze?

Czy Pani/Pana zdaniem badanie Motlova i wsp.<sup>‡</sup> określające udział serotypów *S. pneumoniae* w wywołaniu inwazyjnej choroby wieńcowej w Czechach można przypisać warunkom polskim? Jaki jest udział poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* w

---

<sup>‡</sup> Motlova J, Benes C, Kriz P. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Czech Republic and serotype coverage by vaccines, 1997-2006. *Epidemiol Infect.* 2008 Sep 16:1-8. [Epub ahead of print].

---

wywołaniu inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci? Czy istnieją jakieś dokładne dane (w publikacji Grzesiowski i wsp.<sup>§</sup> nie przedstawiono dokładnych danych)?

**Odpowiedź na pytanie nr 4:**

**Pytanie nr 5:**

Czy dane z Niemiec i/ albo z Wielkiej Brytanii dotyczące śmiertelności pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową lub zapaleniem płuc będą w zadawalającym stopniu odzwierciedlać warunki polskie? (Jeśli nie, co można zrobić w celu lepszego odniesienia tych danych do warunków polskich?)

Czy lepiej wykorzystać informacje zawarte w badaniu Grzesiowski i wsp.<sup>\*\*\*</sup>?

**Odpowiedź na pytanie nr 5:**

**Pytanie nr 6:**

Czy Pani/Pana zdaniem dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego informujące o zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w Polsce są wiarygodne? Czy w pełni przedstawiają zakres rozpowszechnienia schorzenia w warunkach polskich? Jeśli nie to, jakie źródło informacji jest bardziej odpowiednie?

**Odpowiedź na pytanie nr 6:**

<sup>§</sup> Grzesiowski P, Skoczynska A, Albrecht P, Konior R, Patrzalek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W; Polish Pediatric IPD Group. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Sep;27(9):883-5. Epub 2008 Jun 12.

<sup>\*\*\*</sup> Grzesiowski P, Skoczynska A, Albrecht P, Konior R, Patrzalek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W; Polish Pediatric IPD Group. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Sep;27(9):883-5. Epub 2008 Jun 12.



## 13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

### Pytanie nr 7:

Oceniany preparat PHID-CV zawiera antygeny 3. serotypów *S. pneumoniae* niewystępujących w PCV7 (serotypy: 1, 5 i 7F). Czy skuteczność kliniczna preparatu PHID-CV w redukcji wystąpienia zapalenia płuc wywołanego *S. pneumoniae* w Polsce będzie taka sama jak skuteczność kliniczna PCV7? Jeśli nie, jaka będzie różnica?

Czy udział serotypów 1, 5 i 7F w wywołaniu zapaleń płuc wśród dzieci w Polsce jest istotny?

Jeśli nie, to czy założenie takiej samej skuteczności klinicznej preparatu PHID-CV i PCV7 w redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego *S. pneumoniae* w Polsce jest zasadne?

Jaka wartość względnej redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie wśród szczepionych dzieci wydaje się Pani/Panu najbardziej wiarygodna:

- wyniki badania Black i wsp.<sup>\*\*</sup>: RRR=17,7% (95% CI: 4,8-28,9%)
- wyniki badania Esposito i wsp.<sup>\*\*</sup>: RRR=65% (95% CI: 47-78%)
- meta-analiza obydwu badań; RRR=25% (95% CI: 13-34%)?

Czy wszystkich pacjentów z potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc poddaje się hospitalizacji?

### Odpowiedź na pytanie nr 7:

### Pytanie nr 8:

Oceniany preparat PHID-CV zawiera antygeny 3. serotypów *S. pneumoniae* niewystępujących w PCV7 (serotypy: 1, 5 i 7F). Czy skuteczność kliniczna preparatu PHID-CV w redukcji wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego *S. pneumoniae* wśród dzieci w Polsce będzie taka sama jak skuteczność kliniczna PCV7? Jeśli nie, jaka będzie różnica?

Czy udział serotypów 1, 5 i 7F w wywołaniu ostrych zapaleń ucha środkowego wśród dzieci w Polsce jest istotny?

<sup>\*\*</sup> Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Sep;21(9):810-5.

<sup>\*\*</sup> Esposito S, Lizioli A, Lastrico A, Begliatti E, Rognoni A, Tagliabue C, Cesati L, Carreri V, Principi N. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir Res.* 2007 Feb 21;8:12.

Jeśli nie, to czy założenie takiej samej skuteczności klinicznej preparatu PHID-CV i PCV7 w redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego *S. pneumoniae* w Polsce jest zasadne?

Czy skuteczność szczepionki przeciw pneumokokom w redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego w warunkach czeskich (badanie Prymula i wsp.<sup>§§</sup>) będzie dobrze odzwierciedlała warunki polskie? Co można zrobić dla lepszego odzwierciedlenia warunków polskich?

**Odpowiedź na pytanie nr 8:**

**Pytanie nr 9:**

Oceniany preparat PHID-CV jest skoniugowaną szczepionką polisacharydową przeciw pneumokokom zawierającą białko D. W badaniu Prymula i wsp.<sup>\*\*\*</sup> wykazano, że oceniany preparat istotnie redukuje ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego *H. influenzae* (zarówno formami otoczkowymi jak i bez otoczkowymi). Szczepionka PCV7 nie zawiera białka D.

Czy różnice w redukcji ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego *H. influenzae* przy stosowaniu szczepionek PHID-CV i PCV7 będą zauważalne w realnej praktyce lekarskiej?

**Odpowiedź na pytanie nr 9:**

**Pytanie nr 10:**

Powszechnie wiadomo, że stosowanie szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci może wiązać się ze zmianą zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród osób nieszczepionych w wieku 20. lub więcej lat (zjawiska odporności populacyjnej i wymiany serotypów).

<sup>§§</sup> Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.

<sup>\*\*\*</sup> Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.

### 13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

Czy badania Whitney i wsp.<sup>†††</sup> oraz Hicks i wsp.<sup>†††</sup> zawierają wiarygodne informacje na temat tych zjawisk? Czy ekstrapolacja wyników tych badań do warunków polskich będzie wiarygodna?

**Odpowiedź na pytanie nr 10:**

---

<sup>†††</sup> Whitney, C.G., Farley, M.M., Hadler, J., Harrison, L.H., Bennett, N.M., Lynfield, R., Reingold, A., Cieslak, P.R., Pilishvili, T., Jackson, D., Facklam, R.R., Jorgensen, J.H., Schuchat, A.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 348(18), 1737-1746 (2003)

<sup>†††</sup> Hicks LA et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196(9):1346-1354.

**Tabela 40. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie I.**

<p>Przedmiotem kwestionariusza jest ocena i identyfikacja informacji epidemiologicznych i klinicznych wykorzystanych w ocenie zasadności stosowania szczepień przeciw pneumokokom u dzieci w wieku od 2. miesięcy do 2. lat w warunkach polskich z wykorzystaniem szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, absorbowanej.</p> <p>Pola z białym wypełnieniem w tabeli poniżej uzupełnia respondent.</p>		
<p>Uprzejmie prosimy o podanie danych osobowych i miejsca pracy:</p> <p>Imię i nazwisko: Miejsce pracy: Specjalność:</p>		
<p>Uprzejmie prosimy o możliwie najdokładniejszą odpowiedź na poniższe pytania.</p>		
<p><b>Część I. Średni koszt leczenia ambulatoryjnego.</b></p> <p>Proszę o wskazanie typowego przebiegu leczenia pacjentów z przedstawionymi poniżej schorzeniami (koszty z perspektywy płatnika publicznego – NFZ lub pacjenta).</p>		
Analizowany pacjent	Pytanie	Odpowiedź respondenta
<b>ZAPALENIE PŁUC</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z zapaleniem płuc	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/ specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

Pacjent w wieku od 1. do 15. r.ż. z zapaleniem płuc	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
<b>INWAZYJNA CHOROBA PNEUMOKOKOWA – ZAPALENIE OPON MÓZGOWYCH/MÓZGU</b>		
Pacjent w wieku poniżej 1. r.ż. z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
Pacjent w wieku od 1. do 4. r.ż. z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo- rdzeniowych i/albo mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
Pacjent w wieku <b>powyżej 65. r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo- rdzeniowych i/albo mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
<b>INWAZYJNA CHOROBA PNEUMOKOKOWA INNA NIŻ ZAPALENIE OPON MÓZGOWYCH LUB MÓZGU</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1 r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
Pacjent w wieku <b>od 1. do 4. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
Pacjent w wieku <b>powyżej 65. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	

	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
<b>OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i>	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
<b>OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO</b>		
Pacjent w wieku <b>od 1. do 15. r.ż.</b> z ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i>	Czy w leczeniu ambulatoryjnym występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii w leczeniu ambulatoryjnym: (proszę o podanie nazwy preparatu, schematu dawkowania leków, okresu podawania)	
	U jakiego odsetka pacjentów z danym schorzeniem konieczna jest hospitalizacja?	
	Czy po hospitalizacji pacjenta występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
<b>Część II. Działania niepożądane szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej.</b>		
Proszę o wskazanie typowego przebiegu leczenia pacjentów ze wskazanymi działaniami niepożądanymi szczepień (koszty z perspektywy płatnika – NFZ lub pacjenta).		



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

Działanie niepożądane	Pytanie	Odpowiedź respondenta
Ból w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku poniżej 1 roku życia	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	
Ból w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku od 1. do 2. r.ż.	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku poniżej 1 roku życia	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku od 1. do 2. r.ż.	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	
Opuchlizna w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku poniżej 1 roku życia	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	
Opuchlizna w miejscu iniekcji u pacjenta w wieku od 1. do 2. r.ż.	Czy występują dodatkowe (np. kontrolne) wizyty ambulatoryjne? Jeśli tak to, jakiego typu (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa) i w jakiej ilości.	
	Schemat ewentualnej farmakoterapii: (preparat, dawka leków, okres podawania)	

**Tabela 41. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie II.**

<p>Przedmiotem niniejszego kwestionariusza jest ocena i identyfikacja informacji epidemiologicznych i klinicznych wykorzystanych w ocenie zasadności stosowania szczepień przeciw pneumokokom u dzieci w wieku od 2. miesiący do 2. lat w warunkach polskich z wykorzystaniem szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, absorbowanej.</p> <p>Pola z białym wypełnieniem w tabeli poniżej uzupełnia respondent.</p>		
<p>Uprzejmie prosimy o podanie danych osobowych i miejsca pracy:</p> <p>Imię i nazwisko:</p> <p>Miejsce pracy:</p> <p>Specjalność:</p>		
<p>Uprzejmie prosimy o możliwie najdokładniejszą odpowiedź na poniższe pytania.</p>		
<p><b>Część I. Koszt leczenia szpitalnego: zdarzenia niepowikłane.</b></p> <p>Proszę podać w miarę możliwości jak najdokładniejsze dane (rozliczenia wg systemu JGP).</p>		
Opis stanu pacjenta	Parametr	Odpowiedź respondenta
<b>ZAPALENIE PŁUC</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z zapaleniem płuc	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać schemat farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 1. do 15. r.ż.</b> z zapaleniem płuc	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać schemat farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<b>INWAZYJNA CHOROBA PNEUMOKOKOWA</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1 r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>od 1. do 4. r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo- rdzeniowych i/albo mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

Pacjent w wieku <b>powyżej 65. r.ż.</b> z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 1. do 4. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Rozpoznanie współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznanie współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>powyżej 65. r.ż.</b> z inwazyjną chorobą Inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Srednia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<b>OSTRE ZAPALENIE UCHA ŚRODKOWEGO</b>		
<p>Pacjent w wieku <b>poniżej 1 r.ż.</b> z ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i></p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę/częstotliwość oraz rodzaj (POZ/recepturowa/specjalistyczna/kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

Pacjent w wieku <b>od 1. do 15. r.ż.</b> z ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznanie współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JGP)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?  Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?  Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.		
<b>Część II. Koszt leczenia szpitalnego: zdarzenia powikłane.</b>		
Proszę podać w miarę możliwości jak najdokładniejsze dane (rozliczenia wg systemu JGP) dotyczące powikłanych zdarzeń wymienionych w części pierwszej niniejszej ankiety. Proszę wybrać najczęstsze Pani/Pana zdaniem powikłanie.		
Opis stanu pacjenta	Opis stanu pacjenta	Opis stanu pacjenta

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

POWIKŁANE ZAPALENIE PŁUC		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z powikłanym zapaleniem płuc	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 1. do 15. r.ż.</b> z powikłanym zapaleniem płuc	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
<b>POWIKŁANA INWAZYJNA CHOROBA PNEUMOKOKOWA</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z powikłanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/ albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 1. do 4. r.ż.</b> z powikłanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/ albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z powikłanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku powyżej 65. r.ż. z powikłanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/ albo mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznanie współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z powikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

<p>Pacjent w wieku <b>od 1. do 4. r.ż.</b> z powikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>od 5. do 64. r.ż.</b> z powikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową, inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu</p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
Pacjent w wieku <b>powyżej 65. r.ż.</b> z powiklaną inwazyjną chorobą inną niż zapalenie opon mózgowych lub mózgu	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	
	Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne? Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).	
	Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.	
<b>POWIKŁANE OSTRE ZAPALENIE UCH ŚRODKOWEGO</b>		
Pacjent w wieku <b>poniżej 1. r.ż.</b> z powikłanym ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).</p>	
	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
<p>Pacjent w wieku <b>od 1. do 15. r.ż.</b> z powikłanym ostrym zapaleniem ucha środkowego, wywołanym <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i></p>	Oddział w którym pacjent przebywa:	
	Tryb wypisu pacjenta:	
	Tryb hospitalizacji:	
	Średnia liczba dni hospitalizacji	
	Charakter hospitalizacji:	
	Rozpoznanie zasadnicze	
	Rozpoznania współwystępujące	
	Wykonane procedury	
	<b>Średnia wycena/liczba punktów za pobyt pacjenta w szpitalu (wg JPG)</b>	
	<p>Czy po hospitalizacji pacjent częściej odbywa wizyty ambulatoryjne?</p> <p>Proszę podać ich liczbę / częstotliwość oraz rodzaj (POZ/ recepturowa/ specjalistyczna/ kompleksowa).</p>	

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji pacjenta występuje leczenie w warunkach ambulatoryjnych?</p> <p>Jeśli tak proszę podać rodzaj farmakoterapii, okres jej trwania oraz u jakiego odsetka hospitalizowanych pacjentów występuje.</p>	
--	--	--

**Tabela 42. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu II, etapie III.**

<p>Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.</p> <p>Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy <b>płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)</b> i <b>pacjenta</b> w trakcie opieki nad pacjentami z inwazyjną chorobą pneumokokową, nieinwazyjnym zapaleniem płuc lub ostrym zapaleniem ucha środkowego.</p> <p><b>Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</b></p>		
<p>Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):</p>		
<p><b>Część I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego</b></p>		
<b>Zagadnienie</b>		
	<p>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>warunków</u> leczenia pacjentów w analizowanym stanie klinicznym</p>	
	<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź respondenta</b>
<b>1.</b>	<b>Jaki jest odsetek hospitalizacji wśród:</b>	
<b>a.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku &lt; 5 roku życia z <u>inwazyjną chorobą pneumokokową</u>:</li> </ul>	
<b>b.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osób w wieku <b>od 5 do 65</b> roku życia z <u>inwazyjną chorobą pneumokokową</u>:</li> </ul>	
<b>c.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osób w wieku <b>powyżej 65</b> roku życia z <u>inwazyjną chorobą pneumokokową</u>:</li> </ul>	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci <b>poniżej 1</b> roku życia z <u>nieinwazyjnym zapaleniem płuc</u>:</li> </ul>	
e.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci <b>powyżej 1</b> roku z <u>nieinwazyjnym zapaleniem płuc</u>:</li> </ul>	
f.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci <b>poniżej 1</b> roku życia z <u>ostрым zapaleniem ucha środkowego</u>:</li> </ul>	
g.	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci <b>powyżej 1</b> roku z <u>ostрым zapaleniem ucha środkowego</u>:</li> </ul>	
<b>Część II. Zagadnienia dotyczące kosztu leczenia zakażeń pneumokokowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i/ albo pacjenta</b>		
<b>Zagadnienie</b>	<b>Proszę o podanie elementów składających się na koszt leczenia wskazanych zakażeń pneumokokowych z perspektywy PACJENTA i/ albo z perspektywy płatnika publicznego (NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA).</b>	
	<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź respondenta</b>
		<b>Opis świadczenia medycznego</b>
		<b>Odsetek pacjentów u których jest ono przeprowadzane</b>
<b>1.</b>	<b>Leczenie <u>dziecka</u> z <u>ostрым zapaleniem ucha środkowego</u> <u>wymagające</u> hospitalizacji</b>	
a.	Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać <b>kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów, u których dane świadczenie jest rozliczane itp.</b>	
b.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?  Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>	



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

c.	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokami?</p> <p>Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. JGP w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b></p>		
2. Leczenie <u>dziecka</u> z ostrym zapaleniem ucha środkowego <u>niewymagające</u> hospitalizacji			
a.	<p>Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b></p>		
b.	<p>Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b></p>		
3. Leczenie <u>dziecka</u> z zapaleniem płuc <u>wymagające</u> hospitalizacji			
a.	<p>Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać <b>kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów u których dane świadczenie jest rozliczane itp.</b></p>		
b.	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?</p> <p>Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b></p>		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

c.	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokowym?</p> <p>Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</p>		
4.	<p>Leczenie <u>dziecka</u> z zapaleniem płuc <u>niewymagające</u> hospitalizacji</p>		
a.	<p>Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</p>		
b.	<p>Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</p>		
5.	<p>Leczenie <u>dziecka</u> z zapaleniem opon mózgowych <u>wymagające</u> hospitalizacji</p>		
a.	<p>Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów u których dane świadczenie jest rozliczane itp.</p>		
b.	<p>Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?</p> <p>Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. nazwy leku, średniej długości</p>		

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<b>jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
c.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokowym?		
	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane		
6.	<b>Leczenie <u>dziecka</u> z zapaleniem opon mózgowych <u>niewymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana		
b.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane		
7.	<b>Leczenie <u>dorosłego</u> z zapaleniem opon mózgowych <u>wymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów u których dane świadczenie jest rozliczane itp.		
b.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?		
	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. nazwy leku, średniej długości		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana		
c.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokowym?		
	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane		
8.	<b>Leczenie <u>dorośle</u>go z zapaleniem opon mózgowych <u>niewymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana		
b.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane		
9.	<b>Leczenie <u>dziecka</u> z inwazyjną chorobą pneumokokową inną niż zapalenie opon mózgowych (np. inwazyjne zapalenie płuc) <u>wymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów u których dane świadczenie jest rozliczane itp.		
b.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?		

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokowym?		
c.	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b>		
10.	<b>Leczenie <u>dziecka</u> z inwazyjną chorobą pneumokokową inną niż zapalenie opon mózgowych <u>niewymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
b.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b>		
11.	<b>Leczenie <u>dorosłego</u> z inwazyjną chorobą pneumokokową inną niż zapalenie opon mózgowych (np. inwazyjne zapalenie płuc) <u>wymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o podanie składowych kosztu hospitalizacji analizowanego pacjenta, tj. proszę wskazać <b>kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą, odsetek pacjentów u których dane świadczenie jest rozliczane itp.</b>		
b.	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne?		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
	Czy po zakończeniu hospitalizacji u pacjenta przeprowadzane dodatkowe wizyty ambulatoryjna, świadczenia diagnostyczne związane z analizowanym zakażeniem pneumokokowym?		
c.	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b>		
12.	<b>Leczenie <u>dorośle</u>go z inwazyjną chorobą pneumokokową inną niż zapalenie opon mózgowych <u>niewymagające</u> hospitalizacji</b>		
a.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii pacjenta, tj. <b>nazwy leku, średniej długości jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
b.	Proszę o wskazanie szczegółów dotyczących świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych u tych pacjentów, tj. <b>kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. grupy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wizyty POZ, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia wskazanego zakażenia pneumokokami oraz odsetka pacjentów u których są one rozliczane</b>		
13.	<b>Leczenie <u>dziecka</u> po powikłaniach związanych z inwazyjną chorobą pneumokokową (np. poważne upośledzenie słuchu, wodogłowie, zwłóknienie płuc – identyfikacji głównych powikłań proszę dokonać w oparciu o własną praktykę lekarską)</b>		
a.	Czy <b>wśród</b> pacjentów z powikłaniami przeprowadzane jest leczenie ambulatoryjne związane wyłącznie z wystąpieniem powikłań (nieujęte wcześniej przy ocenie kosztów leczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej)?		
	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących farmakoterapii, tj. <b>nazwy leku, średniej długości</b>		

### 13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<b>jego podawania, dziennej dawki i odsetka pacjentów z powikłaniami u których jest farmakoterapia stosowana</b>		
	Czy wśród pacjentów z powikłaniami rozliczane są dodatkowe świadczenia medyczne (hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, świadczenia diagnostyczne rozliczane odrębnie, zabiegi itp.) związane wyłącznie z wystąpieniem powikłań (nie ujęte wcześniej przy ocenie kosztów leczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej)?		
b.	Jeżeli tak proszę o wskazanie szczegółów dotyczących tych świadczeń, tj. <b> kodu świadczenia i/ albo charakteru porady (np. kodu JGP świadczeń szpitalnych lub specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, innych odrębnie kontraktowanych z NFZ, POZ itp.), liczby dodatkowych świadczeń w przeliczeniu na pacjenta, okresu rozliczania tych świadczeń od momentu wystąpienia powikłania (ewentualnie częstotliwość rozliczania tego świadczenia, jeżeli jest ono cyklicznie rozliczane) oraz odsetka pacjentów z powikłaniami u których są one rozliczane</b>		
Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza			

#### 13.2.2. Wyniki badania kwestionariuszowego

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w tabelach poniżej. Szczegóły dotyczące wyników badania kwestionariuszowego przedstawiono w arkuszu „Dane” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego sporządzonego w MS Excel 2007.

**Tabela 43. Wyniki badania kwestionariuszowego weryfikującego założenia analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia (badanie I). Kursywą zaznaczono dodatkowe pytania.**

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	<p>[Redacted text block]</p>	
■	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
■	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>





13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>■</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>■</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>■</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

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

Tabela 44. Wyniki badania kwestionariuszowego oceniającego koszty ponoszone w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (badanie II, etap I).

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

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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

<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>
<p>■</p>			
<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>
<p>■</p>			
<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
	<p>■</p> <p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>	







13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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





13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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





13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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













13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych



13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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

13.2. Metody przeprowadzenia i wyniki badań kwestionariuszowych

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



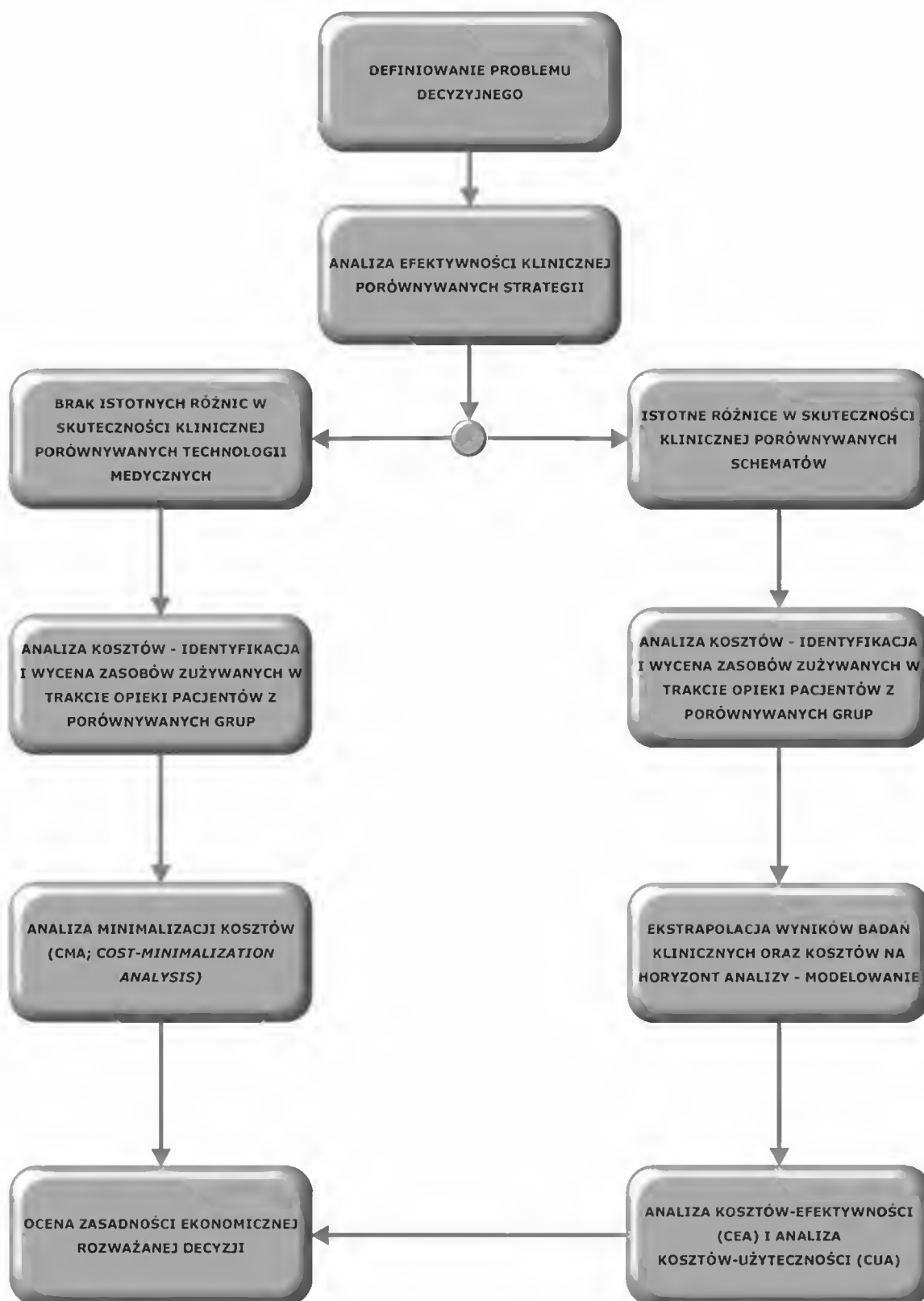
### **13.3. Technika analityczna - szczegóły**

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 7. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.



### 13.3.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\begin{aligned} \text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR &= \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda \\ \text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR &= \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda \end{aligned}$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [26] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu

Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [164] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [32], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 w Polsce określony został na kwotę 37 127 PLN, obowiązująca do 31.11.2014 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 PLN (3 x 37 127 PLN) [165].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ( $QALYG > 0$ ) oraz  $ICUR < 3 \times 37\ 127$  (111 381 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ( $QALYG < 0$ ) oraz  $ICUR > 3 \times 37\ 127$  (111 381 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku  $QALYG = 0$  nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

---

### 13.3.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 111 381 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ( $i=1$ ),

N - liczba etapów symulacji,

i - numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$  - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ( $i=1$ ),

$\max(NMB_{i,n})$  - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla  $i=1$  lub  $i=2$ )

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [14], [17], [18].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [14], [17], [18].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

### 13.3.3. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]