

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Szczepionka pięciowalentna  
Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib)  
– analiza ekonomiczna**



Kraków 2013

© [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>2. STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>3. ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW DLA WYSOKO SKOJARZONEJ SZCZEPIONKI INFANRIX®-IPV/HIB</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. Metodyka</b> .....	<b>10</b>
3.1.1. Cel analizy .....	10
3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	10
3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	12
3.1.4. Perspektywa .....	12
3.1.5. Horyzont czasowy.....	12
3.1.6. Dyskontowanie .....	13
3.1.7. Technika analityczna .....	13
<b>3.2. Analiza kosztów</b> .....	<b>16</b>
3.2.1. Koszty jednostkowe.....	16
3.2.1.1. Infanrix®-IPV/Hib.....	16
3.2.1.2. Szczepionki finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych.....	17
3.2.1.3. Pentaxim .....	17
3.2.1.4. Substancje stosowane w leczeniu niepożądanych odczynów poszczepiennych .....	18
3.2.2. Zużycie zasobów i koszty całkowite.....	19
3.2.2.1. Kalendarze szczepień.....	19
3.2.2.2. Leczenie niepożądanych odczynów poszczepiennych.....	20
3.2.3. Zestawienie parametrów analizy .....	23
<b>3.3. Pozostałe dane wejściowe wykorzystane w analizie</b> .....	<b>24</b>
3.3.1. Prawdopodobieństwo przeżycia.....	24
3.3.2. Compliance .....	25
.....	
.....	
.....	
<b>3.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji</b> .....	<b>27</b>
<b>3.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów</b> .....	<b>28</b>
3.7.1. Analiza podstawowa .....	28
3.7.1.1. Porównanie Infanrix®-IPV/Hib + HBV vs PSO (DTPa+IPV+Hib+HBV)	28
3.7.1.2. Porównanie Infanrix®-IPV/Hib + HBV vs Pentaxim + HBV.....	30
3.7.1. Analiza wrażliwości .....	31

3.7.1.1.	Założenia analizy wrażliwości .....	31
3.7.1.2.	Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.....	31
3.7.1.3.	Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca).....	35
3.7.2.	Analiza progowa .....	39
3.7.2.1.	Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego .....	39
3.7.2.2.	Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej .....	40
3.7.2.3.	Oszacowanie wartości ilorazu kosztu stosowania szczepionek i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących te szczepionki .....	41
3.8.	Przegląd analiz ekonomicznych .....	42
3.9.	Ograniczenia analizy .....	44
3.10.	Dyskusja i wnioski .....	45
4.	<b>ZAŁĄCZNIK 1. CENY SZCZEPIONEK FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>48</b>
5.	<b>ZAŁĄCZNIK 2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH. ...</b>	<b>51</b>
6.	<b>ZAŁĄCZNIK 3. CHARAKTERYSTYKA ODNALEZIONYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....</b>	<b>56</b>
7.	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>58</b>
8.	<b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>60</b>
9.	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>61</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ analiza minimalizacji kosztów
[REDAKTOWANE]	Ekspert ds. ekonomicznych	✓ analiza minimalizacji kosztów
[REDAKTOWANE]	ekspert kliniczny	✓ konsultacje merytoryczne

Data zakończenia analizy: lipiec 2013 r.

Dane kontaktowe:

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

## 1. INDEKS SKRÓTÓW

CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-utility ratio</i> )
D	Błonica (ang. <i>diphtheria</i> )
DTP	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi
DTPw	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa)
DTPa	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)
GSK	GSK Services Sp. z o.o.
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
Hib	Inwazyjne zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b
IPV	<i>Poliomyelitis</i> – ostre zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego (choroba Heinego – Medina)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOP	Niepożądane odczyny poszczepienne
P	Krztusiec (ang. <i>pertussis</i> )
PSO	Program Szczepień Ochronnych
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
T	Tężec (ang. <i>tetanus</i> )
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

## 2. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania wysoko skojarzonych szczepionek: Infanrix®-IPV/Hib u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

### Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Zgodnie z kalendarzem szczepień iniekcje podawane są w okresie od urodzenia do 18 miesiąca życia dziecka.

Ocenianymi interwencjami jest szczepionka Infanrix®-IPV/Hib – pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i *Haemophilus influenzae* typ b.

W celu porównania kosztów rozpatrywanej interwencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod szczepienia. Uwzględniono dwa porównania:

- Infanrix®-IPV/Hib vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO): DTPa dla dzieci z przeciwwskazaniami do DTPw oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g; u pozostałych dzieci DTPw,
- Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (płatnik publiczny i pacjent) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono kategorię medycznych kosztów bezpośrednich: wysokoskojarzonych szczepionek Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim, a także szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych: [DTP, DTPa, HBV, IPV, Hib], oraz koszty leczenia niepożądanych odczynów poszczeniowych).

W analizie uwzględniono cenę ex-factory szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w przypadku jej przyszłej refundacji równą [REDAKTOWANO]. Przyjęto, że refundacja szczepionki Infanrix®-IPV/Hib odbywać się będzie w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z kategorią odpłatności 30% do wysokości limitu. Szczepionka Infanrix®-IPV/Hib utworzy nową grupę limitową, w której limit finansowania ustalony zostanie na poziomie ceny detalicznej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]





### **3. ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW DLA WYSOKO SKOJARZONEJ SZCZEPIONKI INFANRIX®-IPV/HIB**

#### **3.1. Metodyka**

##### **3.1.1. Cel analizy**

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania wysoko skojarzonej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.* (GSK).

##### **3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego**

Ocenę opłacalności stosowania wysoko skojarzonej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*).

Ocena opłacalności poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [21]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia.

##### **Populacja (P)**

Populację docelową analizy stanowią dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib [15] oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [21].

##### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją jest szczepionka:

1. Infanrix®-IPV/Hib – pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (bezkomórkowa, złożona Pa), *poliomyelitis* (inaktywowana, IPV) i *Haemophilus influenzae* typ b (skoniugowana, Hib), adsorbowana, wskazana do czynnego uodparniania dzieci od 2 miesiąca życia, zalecana również jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b [15]. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Jako komparatory zostały wybrane:

1. Szczepionki podawane w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO), w oddzielnych iniekcjach, zgodnie z kalendarzem szczepień [31]:
  - szczepionka DTP (przeciw błonicy [D], tężcowi [T] i krztuścowi, z komponentą pełnokomórkową [Pw] oraz bezkomórkową [Pa]),
  - szczepionka przeciw WZW typu B [HBV],
  - szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b [Hib],
  - szczepionka przeciw *poliomyelitis* (IPV);
2. Pentaxim – pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), *poliomyelitis* (inaktywowana) i *Haemophilus influenzae* typ b (skoniugowana), adsorbowana, dostępna w Polsce na rynku prywatnym (producent Sanofi Pasteur) [29].

Finansowanie zakupu i wykonania szczepień obowiązkowych, wymienionych w kalendarzu szczepień PSO odbywa się na podstawie przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm). Szczepionki DTP, IPV, WZW typu B, Hib można stosować jednocześnie w postaci preparatów skojarzonych, takich jak DTPa-IPV-Hib i DTPa-HBV-IPV-Hib, jednakże preparaty te nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia [31].

Zestawiając dane epidemiologiczne (liczba dzieci objętych szczepieniami obowiązkowymi w ramach PSO [10, 25]) [REDACTED]

[REDACTED] należy stwierdzić, że niemal 43% dzieci zaszczepionych zostaje preparatami finansowanymi ze środków Ministerstwa Zdrowia, natomiast w pozostałych przypadkach podawane są skojarzone szczepionki zakupione na rynku prywatnym. Obecnie w Polsce dostępne są dwie szczepionki pięciowalentne (Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim) oraz jedna sześciowalentna (Infanrix hexa®) (szczegółowe omówienie udziałów w rynku przedstawiono w analizie wpływu na budżet [22, 23]). W ramach procedury centralnej zarejestrowana została szczepionka Hexacima® (DTaP-IPV-Hib-HBV) [46, 47], jednak w związku z brakiem danych sprzedażowych nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione okoliczności, szczepionki finansowane z budżetu Ministerstwa Zdrowia w ramach PSO, podawane w oddzielnych iniekcjach oraz Pentaxim spełniają

kryteria wyboru komparatora według wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [2].

### **Efekty zdrowotne (O)**

Dla porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej, w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno, a także na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami opisywanymi w raporcie.

Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione uwarunkowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanych interwencji (nie porównuje się efektów zdrowotnych). Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej zostało przedstawione w rozdziale 3.1.7.

### **3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju);
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce;
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Bieżącą analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wyników opracowanej wcześniej analizy efektywności klinicznej [21].

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

### **3.1.4. Perspektywa**

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (budżet Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (płatnik publiczny i pacjent).

### **3.1.5. Horyzont czasowy**

Szczepionka *Infanrix®-IPV/Hib* nie jest wskazana do stosowania u dzieci powyżej 36 miesiąca życia [14, 15]. Biorąc pod uwagę powyższe zalecenia, a także kalendarz szczepień obowiązujący

w 2013 roku w Polsce (ostatnie szczepienie obowiązkowe dzieci do ukończenia 36 miesiąca życia ma miejsce pomiędzy 16 a 18 miesiącem) [31], w analizie przyjęto horyzont czasowy równy 18 miesięcy, uwzględniając koszty, które wystąpiły w tym okresie, związane ze szczepieniami przeciwko: WZW typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemofilus influenzae* typu b oraz chorobie Heinego-Medina (*poliomyelitis*).

### **3.1.6. Dyskontowanie**

W analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przyjęto stopę dyskontową równą 5%. Z uwagi na fakt, iż większa część szczepień ochronnych wykonywana jest w pierwszym roku życia dziecka, a co za tym idzie większość kosztów związanych ze szczepieniem ponoszona jest w powyższym okresie, w analizie dyskontowanie kosztów dotyczy wyłącznie szczepień przeprowadzanych w 16-18 miesiącu życia dziecka.

### **3.1.7. Technika analityczna**

W celu porównania kosztów rozpatrywanych interwencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod szczepienia. Uwzględniono dwa porównania:

- 1) *Infanrix®-IPV/Hib* vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO): DTPa dla dzieci z przeciwwskazaniami do DTPw oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g; u pozostałych dzieci DTPw,
- 2) *Infanrix®-IPV/Hib* vs *Pentaxim*,

W kalkulacjach kosztów dla interwencji *Infanrix®-IPV/Hib* oraz *Pentaxim* uwzględniono koszt szczepień przeciwko WZW typu B.

#### ***Wybór techniki analitycznej***

##### **1. Porównanie *Infanrix®-IPV/Hib* vs PSO**

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych, w których szczepionka *Infanrix®-IPV/Hib* była bezpośrednio porównywana z Programem Szczepień Ochronnych. A zatem nie ma możliwości przeprowadzenia analizy porównującej efektywność kliniczną szczepionki wysokoskojarzonej *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami wchodzącymi w skład PSO [21].

W analizie przyjęto założenie (w oparciu o konsultacje przeprowadzone z ekspertem klinicznym), że w związku z faktem, że szczepionki stosowane w PSO są podawane w Polsce w ramach powszechnego kalendarza szczepień, można założyć, iż zapewniają one uzyskanie poziomu seroprotekcji zbliżonego do 100%. Ponieważ, zgodnie z wynikami przeprowadzonego

przeгляdu systematycznego [21] podobny poziom seroprotekcji występuje w przypadku szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, zatem brak jest różnic w skuteczności porównywanych interwencji.

Na podstawie powyżej przedstawionych wniosków oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów.

## **2. Porównanie Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim**

Nie odnaleziono również badań dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim. Autorzy analizy efektywności klinicznej zdecydowali zatem o przeprowadzeniu przeglądów systematycznych w celu ukazania efektywności klinicznej porównywanych szczepionek.

Wyniki uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań wykazały, iż stosowanie szczepionki Pentaxim zapewnia równie wysoką odpowiedź immunologiczną jak dla szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w odpowiedzi na wszystkie analizowane antygeny. Szczepionka stosowana zarówno w schemacie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego jest dobrze tolerowana. Przedstawione w przeglądach systematycznych wyniki badań wskazują na porównywalną efektywność kliniczną analizowanych szczepionek. Powyższy wniosek nie jest potwierdzony badaniami bezpośrednio porównującymi analizowane szczepionki (Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim), a jedynie oparty o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno [21].

Na podstawie powyżej przedstawionych wniosków oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów.

### **Źródła danych**

W celu oszacowania całkowitych kosztów szczepień, w obliczeniach uwzględniono następujące dane:

- Kalendarz szczepień obowiązkowych w 2013 roku (na jego podstawie wyznaczono liczbę szczepień otrzymywanych w przypadku użycia szczepionek podawanych w oddzielnych iniekcjach [DTP, HBV, IPV, Hib] oraz w przypadku użycia szczepionek pięciowalentnych [Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim]) [31],
- Tablice trwania życia 2011 GUS, w oparciu o które oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia dzieci w wieku do 18 miesiąca życia w okresach miesięcznych [11],
- Odsetek zaszczepionych dzieci z rocznika 2009 w roku 2010 (*compliance*) [25],
- Odsetek dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką pełnokomórkową DTPw, które otrzymują szczepionkę bezkomórkową DTPa [5],
- Odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia (określane jako utrata apetytu, senność, drażliwość, ból uniemożliwiający normalną aktywność, obrzęk i zaczerwienienie o średnicy zmiany w miejscu iniekcji  $\geq 20$  mm, a także gorączka powyżej 38°C) – w zależności od porównania oraz wariantu analizy na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [21] oraz publikacji *Jefferson 2004* [17] i *Nolan 2001* [26],



- Koszty szczepionek:
  - ✓ DTPw, DTPa, HBV, Hib, IPV na podstawie informacji o przetargach Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w latach 2011-2013 [37],
  - ✓ Infanrix®-IPV/Hib na podstawie informacji uzyskanych od producenta leku (GSK),
  - ✓ Pentaxim na podstawie ceny opublikowanej w *Bazie Leków* portalu internetowego *Medycyna Praktyczna* [42],
- Koszty leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych (na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym).

W analizie nie uwzględniono kosztów pozostałych szczepionek stosowanych u dzieci do 36. miesiąca życia wymienionych w kalendarzu szczepień obowiązkowych (gruźlica, odra, świnka, różyczka), gdyż stosowanie szczepionek pięciowalentnych zamiast produktów finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia (DTP, Hib, IPV) nie wpływa na zmianę częstości i formy ich podawania i związanych z tym kosztów.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, oceniającą wpływ zmian przyjętych w niniejszym opracowaniu założeń na wyniki i wnioski analizy oraz analizę scenariuszy skrajnych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib (rozdział *Przegląd analiz ekonomicznych*).

### **Sposób kalkulacji wyników**

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel 2007 dołączonym do niniejszej analizy, który umożliwia również przeprowadzenie kalkulacji w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją szczepionki Infanrix®-IPV/Hib (patrz analiza wpływu na budżet szczepionki Infanrix®-IPV/Hib [22]).

Kalkulację kosztu całkowitego dla każdej z rozpatrywanych interwencji przeprowadzono w sposób zaprezentowany poniżej:

$$\begin{aligned} & \text{Koszt całkowity szczepień} = \\ & = \text{koszt całkowity szczepień: [(w 1 dobie życia) + (w 2 miesiącu życia) + (w 3-4 miesiącu życia) +} \\ & \quad + \text{(w 5-6 miesiącu życia) + (w 7 miesiącu życia) + (w 16-18 miesiącu życia)],} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Koszt całkowity szczepień w okresie } x = \\ & = (\text{koszt szczepionek podanych w okresie } x) * (\text{prawdopodobieństwo przeżycia w okresie } 0 - x) * \\ & * (\text{compliance}) + (\text{koszt leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych}) * (\text{odsetek pacjentów,} \\ & \quad \text{u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne}). \end{aligned}$$

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

## 3.2. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów (medyczne koszty bezpośrednie):

- Koszt wysoko skojarzonej szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib,
- Koszty szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych: DTPw, DTPa, HBV, IPV, Hib,
- Koszt wysoko skojarzonej szczepionki Pentaxim,
- Koszty leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich medycznych, takich jak koszty konsultacji telefonicznych z lekarzem bądź pielęgniarką POZ w przypadku wystąpienia działań niepożądanych oraz koszty transportu do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Koszty konsultacji telefonicznych stanowią niewielki procent wszystkich kosztów związanych ze szczepieniami, natomiast oszacowanie średniego kosztu transportu do lekarza POZ może być problematyczne ze względu na zróżnicowane odległości miejsca zamieszkania od przychodni, a także wybór i rodzaj formy transportu (komunikacja publiczna, prywatna, pieszo).

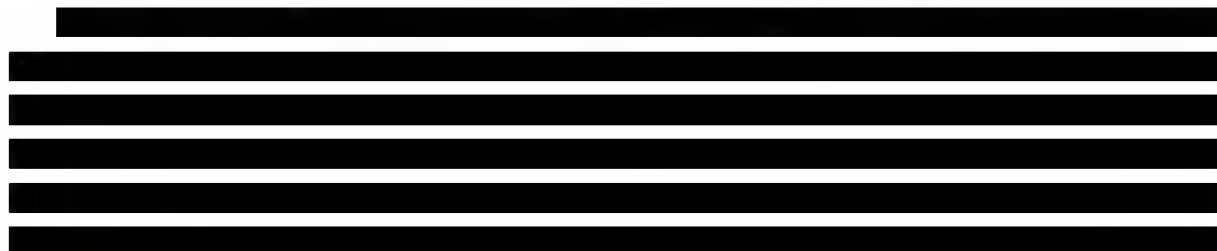
Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych. Dane wykorzystane w analizie pochodzą z przeglądów systematycznych, polskiej i zagranicznej literatury medycznej oraz opinii ekspertów. Wyceny monetarnej jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie lokalnych taryfikatorów opłat.

### 3.2.1. Koszty jednostkowe

#### 3.2.1.1. Infanrix®-IPV/Hib

Zgodnie z założeniami przyjętymi w scenariuszu nowym analiza szczepionka Infanrix®-IPV/Hib uzyskuje refundację i zostaje umieszczona na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Ponieważ, zgodnie z aktualnym stanem prawnym [44], Wykaz leków refundowanych nie zawiera mono- i poliwalentnych szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i *Haemophilus influenzae* typu b (tj. nie istnieją refundowane szczepionki o podobnym działaniu terapeutycznym, zbliżonym mechanizmie działania oraz podobnej skuteczności), uzyskanie refundacji przez Infanrix®-IPV/Hib wiąże się z utworzeniem nowej grupy limitowej dla rozpatrywanego produktu, z limitem równym cenie (detalicznej) szczepionki.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Cenę oszacowano zgodnie z założeniami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [35], przyjmując wysokość marży hurtowej 5% (wysokość marży obowiązująca dla roku 2014 i kolejnych lat).

W tabeli poniżej przedstawiono wysokość odpłatności płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta za opakowanie jednostkowe szczepionki Infanrix®-IPV/Hib.

[REDACTED]

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

Cenę oszacowano zgodnie z założeniami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [35], przyjmując kategorię odpłatności 30% do wysokości limitu finansowania.

### 3.2.1.2. Szczepionki finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych

Wycenę szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych (*PSO 2013*, scenariusz istniejący) przyjęto na podstawie danych Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [37], dotyczących wielkości i kwoty zamówień dla poszczególnych szczepionek w okresie od 01.2012. Wyniki przedstawiono w rozdziale 4. *Załącznik 1. Ceny szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia* (Tabela 30, str. 48). Do analizy przyjęto ceny uzyskane w ostatnich przetargach. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnie ceny z okresu od 01.2012. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny (Ministerstwo Zdrowia).

### 3.2.1.3. Pentaxim

Pentaxim, pięciowalentna szczepionka skojarzona (DTPa, IPV, Hib), należy do produktów, które nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia. Koszt zakupu szczepionki w całości ponosi pacjent. Jako cenę szczepionki Pentaxim przyjęto cenę detaliczną dostępną w *Bazie Leków* portalu *Medycyna Praktyczna* (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Cena detaliczna szczepionki Pentaxim dostępnej na rynku prywatnym**

Szczepionka	Cena detaliczna [PLN]
Pentaxim	132,35*

\* Portal medyczny Medycyna Praktyczna, Baza leków. <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=22028>, ostatni dostęp 08.07.2013 r.

#### 3.2.1.4. Substancje stosowane w leczeniu niepożądanych odczynów poszczepiennych

Pierwsze lata życia dziecka wiążą się z częstymi wizytami u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w celu wykonania obowiązkowych szczepień ochronnych. Każda taka wizyta może wywołać zarówno u dziecka, jak i u rodzica znaczny dyskomfort związany z przeprowadzaną iniekcją. Poza niewymiernymi z punktu widzenia oszacowania kosztów działaniami niepożądanymi takimi jak ciągły płacz dziecka po szczepieniu, brak apetytu, drażliwość, nadmierna senność lub jej brak, szczepienia mogą wywoływać działania niepożądane wymagające leczenia. Występujące odczyny poszczepienne można podzielić na lokalne, czyli występujące w miejscu wykonania iniekcji (zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólne, na przykład gorączka. W niniejszej analizie, jako działania niepożądane generujące koszty związane z ich leczeniem wzięto pod uwagę:

- obrzęk, opuchlizna, zaczerwienienie, swędzenie,
- gorączka,
- zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (HHE).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ból, zaczerwienienie i obrzęk (opuchliznę) można leczyć poprzez podanie jednorazowe lub trzy razy dziennie przez 2-3 dni środków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, na przykład ibuprofenu w dawce 10mg/kg/dawkę. Gorączka powyżej 38°C wymaga podania u dziecka do 3 m.ż. paracetamolu w dawce 10 mg/kg/dawkę, a u dzieci powyżej 3 m.ż. ibuprofenu.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt nier refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu obrzęku, opuchlizny, zaczerwienienia, swędzenia oraz gorączki, na podstawie informacji zamieszczonych w portalu internetowym *Medycyna Praktyczna* [42].

**Tabela 4.**  
**Koszt preparatów stosowanych w leczeniu niepożądanych odczynów poszczepiennych**

Substancja	Preparat	Koszt całkowity/ opakowanie [PLN] (perspektywa wspólna)	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]
Ibuprofen*	Ibum zawiesina d. 20 mg/ml (100 mg/5 ml) 130 g	16,96	0,00
Paracetamol**	Panadol dla dzieci 24 mg/ml (120 mg/5 ml) 100 ml	14,20	0,00

\* <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=21414>, dostęp 24.06.2013 r.

\*\* <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=15933>, dostęp 24.06.2013 r.

Żaden z wyżej wymienionych preparatów stosowanych w celu leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych nie jest refundowany z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Są to koszty ponoszone wyłącznie przez rodziców i opiekunów szczepionych dzieci.

Leczenie zespołu hipotoniczno-hiporeaktywnego u części dzieci pociąga za sobą konieczność hospitalizacji. Koszty związane z pobytem dziecka w szpitalu wyznaczono w oparciu o system Jednorodnych Grup Pacjentów. W analizie uwzględniono procedurę o nazwie „Alergie” (kod JGP: P13, kod produktu: 5.51.01.0014013) [38]. Charakterystykę świadczenia oraz koszty związane z jego realizacją zaprezentowano w poniższej tabeli. Przyjęto wartość punktu rozliczeniowego na poziomie 52 PLN [16]. Koszty świadczenia ponosi w całości płatnik publiczny.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka procedury stosowanej w przypadku wystąpienia zespołu hipotoniczno-hiporeaktywnego**

Kod JGP	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
P13	Alergie	52,00	52,00	2 704,00

### 3.2.2. Zużycie zasobów i koszty całkowite

#### 3.2.2.1. Kalendarze szczepień

Liczba wykonywanych szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTP), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) oraz czas ich przeprowadzania w grupie dzieci w wieku poniżej 18 miesiąca życia określone zostały w kalendarzu szczepień obowiązkowych zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013 [31]. W tabeli poniżej przedstawiono kalendarz szczepień, w sytuacji gdy wszystkie szczepionki są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia.

**Tabela 6.**  
**Kalendarz szczepień obowiązkowych 2013**

Wiek dziecka	Szczepionka				Razem liczba szczepień
	HBV	DTP/DTPa*	IPV	Hib	
1 doba życia	1	0	0	0	1
2 miesiąc życia	1	1	0	1	3
3-4 miesiąc życia	0	1	1	1	3
5-6 miesiąc życia	0	1	1	1	3
7 miesiąc życia	1	0	0	0	1
16-18 miesiąc życia	0	1	1	1	3
Razem	3	4	3	4	14

Na podstawie P50 2013 [31];

\* – DTPa tylko w przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową (DTPw) oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

W analizie uwzględniono fakt, iż dzieci, które mają trwałe przeciwwskazania do szczepienia szczepionką pełnokomórkową DTPw (choroba neurologiczna, drgawki, wystąpienie poważnych

niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu DTPw) otrzymują szczepionkę bezkomórkową DTPa w cyklu obowiązkowego szczepienia DTP [31]. Założono, że w pierwszym podaniu wszystkie dzieci otrzymują szczepionkę DTPw, a dopiero po wystąpieniu przeciwwskazań do jej stosowania w następnych szczepieniach podawana jest szczepionka DTPa. Odsetek dzieci, u których wspomniane przeciwwskazania spowodują rezygnację z podania szczepionki DTPw, oszacowano na podstawie częstości wycofań z powodu działań niepożądanych, obserwowanej w badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem w grupie dzieci, którym podano szczepionkę pełnokomórkową (*Edwards 2005* [5]). Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę pełnokomórkową był znacząco wyższy niż w grupie szczepionej DTPa i wyniósł 2,5% (vs 0,8% w grupie DTPa).

W przypadku stosowania pięciowalentnych szczepionek skojarzonych (*Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim*) kalendarz szczepień ulega modyfikacji w stosunku do sytuacji, gdy wszystkie podawane szczepionki finansowane są ze środków Ministerstwa Zdrowia. Zmodyfikowany kalendarz szczepień przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Zmodyfikowany kalendarz szczepień obowiązkowych 2013 w przypadku stosowania pięciowalentnych szczepionek skojarzonych**

Wiek dziecka	Szczepionka		Razem liczba szczepień
	HBV	DTPa+IPV+Hib	
1 doba życia	1	0	1
2 miesiąc życia	1	1	2
3-4 miesiąc życia	0	1	1
5- 6 miesiąc życia	0	1	1
7 miesiąc życia	1	0	1
16- 18 miesiąc życia	0	1	1
Razem	3	4	7

Na podstawie zestawienia kosztów jednostkowych, zaprezentowanego w rozdziale *Koszty jednostkowe* oraz tabel przedstawiających kalendarze szczepień dla każdej z rozpatrywanych w analizie interwencji oszacowano całkowity koszt szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i *Haemophilus influenzae* typ b w grupie dzieci, które nie ukończyły 18 miesięcy życia.

### 3.2.2.2. Leczenie niepożądanych odczynów poszczepiennych

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie wysoce skojarzonej szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami podawanymi w ramach aktualnego Programu Szczepień Ochronnych w Polsce (DTPw, IPV, Hib), a także ze szczepionką *Pentaxim* [21]. W związku z powyższym, trudno jest przewidzieć, w jaki sposób liczba iniekcji wykonanych podczas jednej wizyty oraz ogólna liczba iniekcji wpłyną na odsetek działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w poszczególnych schematach rozważanych w analizie.

W związku ze wspomnianymi ograniczeniami oraz z uwagi na fakt, iż wszystkie komponenty szczepionek skojarzonych DTPa-IPV-Hib, poza komponentem DTPa (w przypadku dzieci do 3. r.ż. szczepionka DTPa jest refundowana z budżetu płatnika publicznego obecnie jedynie w warunkach wystąpienia przeciwwskazań do stosowania szczepionki pełnokomórkowej lub u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g [31]) są obecnie stosowane w ramach Programu Szczepień Ochronnych, w niniejszej analizie poczyniono założenie, że jedyne różnice w odsetku działań niepożądanych przy stosowaniu szczepionek skojarzonych Infanrix®-IPV/Hib, a także Pentaxim oraz przy szczepieniu według obowiązującego programu szczepień wynikają ze stosowania szczepionki DTPw (PSO) bądź DTPa (Infanrix®-IPV/Hib, a także Pentaxim). Innymi słowy założono, że sposób podawania innych niż finansowanych w PSO szczepionek oraz liczba wykonanych iniekcji nie wpływa istotnie na odsetki działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w każdym z rozważanych schematów. W związku z powyższym w wariantcie podstawowym analizy dla porównań: Infanrix®-IPV/Hib + szczepionka przeciw WZW typu B vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO), Infanrix®-IPV/Hib + szczepionka przeciw WZW typu B vs Pentaxim + szczepionka przeciw WZW typu B, rozważone zostały wyłącznie koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionek DTPw oraz DTPa.

Istotną różnicą występującą między schematem szczepienia z wykorzystaniem szczepionek wysokoskojarzonych (szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim), a aktualnym programem szczepień ochronnych jest zastąpienie standardowo stosowanej szczepionki pełnokomórkowej DTPw szczepionką acelularną DTPa. W oparciu o dane z przeglądu systematycznego Jefferson 2003 [17] wiadomo, że szczepionki zawierające komponent DTPa są szczepionkami o większym profilu bezpieczeństwa niż te zawierające komponent DTPw.

Odsetki dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane po zastosowaniu szczepionki DTPw bądź DTPa zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Jefferson 2003 [17], do którego włączono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciw krztuścowi, stosowanych pojedynczo bądź w skojarzeniu ze szczepionkami przeciw błonicy i tężcowi. Poniższa tabela prezentuje działania niepożądane, w odniesieniu do których odnotowano statystycznie istotne różnice dla porównania DTPw oraz DTPa, wraz z odsetkami poszczególnych zdarzeń dla każdej z grup.

**Tabela 8.**  
**Odsetki działań niepożądanych w grupie dzieci szczepionych DTPw oraz DTPa**

Działanie niepożądane	DTPa	DTPw
Obrzęk (do 72 h) – dawka I	4,84%	29,01%
Gorączka >38° C (do 72 h) – dawka I	4,54%	40,55%
Gorączka >39° C (do 72 h) – dawka I	0,02%	0,23%
Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (do 48 h) – wszystkie dawki	0,06%	0,17%

Przedstawione powyżej odsetki działań niepożądanych zostały w niniejszej analizie przyjęte, jako odsetki działań niepożądanych wynikających ze stosowania komponentu DTPw (u dzieci, które w aktualnym programie szczepień otrzymują szczepionkę DTPw) oraz komponentu DTPa (u dzieci



szczepionych szczepionkami wysoce skojarzonymi). W przypadku zespołu hipotoniczno-hiporeaktywnego (HHE) przyjęto, że koszty jego leczenia ponoszone są jedynie w przypadku konieczności hospitalizacji dziecka. Odsetek dzieci, u których w przypadku wystąpienia HHE wystąpiła konieczność hospitalizacji zaczerpnięto z publikacji Czajka 2004 [4] i wynosi on 63,3%.

Przeprowadzono również wariant analizy wrażliwości, przyjmując odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po zastosowaniu szczepionki Pentaxim na podstawie wyników badań zawartych w przeglądzie systematycznym (wykonanego w ramach Analizy efektywności klinicznej [21]). Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy, w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki końcowe kalkulacji.

**Tabela 9.**  
**Odsetek dawek, przy podaniu których wystąpiły działania niepożądane: Pentaxim (analiza wrażliwości)**

Działanie niepożądane (określone jako „ciężkie”)	Pentaxim
Ból	0,37%
Zaczerwienienie	0,00%
Opuchlizna	0,04%
Gorączka	0,74%

W omawianym wariantcie analizy wrażliwości częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych w grupie dzieci szczepionych DTPw, IPV, Hib i HBV podawanych oddzielnie w tym samym czasie (co odpowiada schematowi szczepień podawanemu w ramach PSO 2013 [31] i finansowanemu ze środków pochodzących z Ministerstwa Zdrowia) oszacowano na podstawie badania *Nolan 2001* [26]. W omawianej publikacji porównywano efektywność kliniczną czterech schematów szczepień. W jednym z nich („grupa D”) dzieci otrzymywały następujące szczepionki podawane w osobnych iniekcjach: DTPw, Hib, HBV, a także jednocześnie szczepionkę *poliomyelitis* otrzymywaną doustnie (OPV). Na podstawie wyników przedstawionych dla powyższej grupy w niniejszej analizie przyjęto odsetki wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (patrz tabela poniżej). Należy zaznaczyć, że schemat szczepień stosowany w badaniu *Nolan 2001* [26] nie jest identyczny z kalendarzem szczepień obowiązującym w Polsce w 2012 roku [31], w którym szczepionka przeciw IPV podawana jest w formie iniekcji, jednakże nie odnaleziono publikacji opisujących schematy bardziej zbliżone do PSO 2013.

**Tabela 10.**  
**Odsetki dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane: DTPw + HBV + Hib + OPV**

Działanie niepożądane	DTPw + HBV + Hib + OPV
Zaczerwienienie >25 mm	8,8%
Opuchlizna >25 mm	12,8%
Gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$	4,0%
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	26,5%

Dla wariantu analizy wrażliwości, w którym wykorzystano dane z analizy efektywności klinicznej [21] dla szczepionki Pentaxim oraz z publikacji Nolan [26] dla PSO, dla szczepionki Infanrix®-

IPV/Hib przyjęto odsetki występowania NOP na podstawie randomizowanych badań klinicznych przedstawionych w Analizie efektywności klinicznej [21].

Średni koszt leczenia działań niepożądanych w analizie obliczono jako sumę ilorazów kosztu jednostkowego leczenia danego działania niepożądanego i odsetka dzieci, u których dane działanie niepożądane wystąpiło. Z powodu różnych definicji gorączki, w przypadku badań, w których wyróżniono więcej niż jedną kategorię tego działania niepożądanego, przyjęto odsetki pacjentów z gorączką ogółem.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ból, zaczerwienienie i obrzęk (opuchliznę) można leczyć poprzez podanie jednorazowe lub trzy razy dziennie przez 2-3 dni środków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, na przykład ibuprofenu w dawce 10mg/kg. Gorączka powyżej 38°C wymaga podania u dziecka do 3 m.ż. paracetamolu w dawce 10 mg/kg, a u dzieci powyżej 3 m.ż. ibuprofenu. Stan dziecka niekiedy poprawia się po jednorazowym podaniu leku, a najczęściej objawy nie trwają dłużej niż 2-3 dni. W analizie przyjęto że leczenie wymienionych NOP wiąże się z poniesieniem kosztu zakupu jednego opakowania ibuprofenu lub paracetamolu (koszty ponoszą rodzice i opiekunowie dziecka). Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy.

### 3.2.3. Zestawienie parametrów analizy

W tabeli poniżej przedstawiono parametry kosztowe analizy minimalizacji kosztów.

**Tabela 11.**  
**Zestawienie parametrów kosztowych analizy**

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna
	Ministerstwo Zdrowia	NFZ	
Koszty szczepionek [PLN]			
Infanrix®-IPV/Hib	■	■	■
DTP (PSO)	9,72	0,00	9,72
DTPa (PSO)	25,00	0,00	25,00
IPV	19,16	0,00	19,16
Hib	21,76	0,00	21,76
HBV	4,72	0,00	4,72
Pentaxim	0,00	0,00	132,35
Koszty substancji stosowanych/ hospitalizacji związanej z leczeniem niepożądanych odczynów poszczepiennych [PLN]			
Ibuprofen	0,00	0,00	16,96
Paracetamol	0,00	0,00	14,20
Alergie (JGP P13)	0,00	2 704,00	2 704,00

### 3.3. Pozostałe dane wejściowe wykorzystane w analizie

#### 3.3.1. Prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo przeżycia dzieci w wieku 0 – 2 lata oszacowano na podstawie Tablic Trwania Życia 2011 [11], z których zaczerpnięto dane o prawdopodobieństwie zgonu i liczbie dożywających dzieci przedstawione dla okresów rocznych. Roczne prawdopodobieństwo zgonu ogółem (bez podziału na płeć) obliczono jako średnie ryzyko zgonu ważone odsetkiem przeżywających. Uzyskaną wartość przetransformowano następnie na ryzyko zgonu w przeliczeniu na jeden miesiąc, zgodnie ze standardową formułą (założono przy tym stałe prawdopodobieństwo śmierci w kolejnych miesiącach):

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0)]^{1/j}$$

gdzie:

$P(t_0)$  – roczne prawdopodobieństwo zgonu,

$j$  – liczba równych przedziałów o długości  $i$  (1 miesiąca).

Wykorzystane dane GUS wraz z wynikami przeprowadzonych obliczeń zawiera poniższa tabela.

**Tabela 12.**  
Kalkulacja miesięcznego prawdopodobieństwa przeżycia

Prawdopodobieństwo	Wiek	
	0 (pierwszy rok życia)	1 (drugi rok życia)
Liczba dożywających kobiet	100 000	99 575
Prawdopodobieństwo zgonu kobiet	0,00425	0,00027
Liczba dożywających mężczyzn	100 000	99 492
Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzn	0,00508	0,00031
Prawdopodobieństwo zgonu ogółem, roczne	0,00467	0,00029
Prawdopodobieństwo zgonu ogółem, miesięczne	0,00039	0,00002
Prawdopodobieństwo przeżycia ogółem, roczne	0,99534	0,99971
Prawdopodobieństwo przeżycia ogółem, miesięczne	0,99961	0,99998

Na podstawie skalkulowanych miesięcznych prawdopodobieństw przeżycia w pierwszym i drugim roku życia oszacowano odsetek żyjących dzieci w miesiącach, w których podawane są szczepionki. Rezultaty przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej. W przypadku okresu szczepienia obejmującego więcej niż jeden miesiąc przyjęto wartość średnią dla danego okresu.



**Tabela 13.**  
**Odsetek przeżywających dzieci w okresach przyjmowania szczepionek**

Czas szczepienia	Odsetek żyjących dzieci
po urodzeniu	1,0000
2 miesiąc	0,9988
3/4 miesiąc	0,9969
5/6 miesiąc	0,9930
7 miesiąc	0,9891
16/18 miesiąc	0,9473

### 3.3.2. Compliance

Odsetek dzieci, które otrzymały szczepionki przeciwko WZW typu B, krztuścowi, błonicy, tężcowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (*vaccine coverage*) przyjęto zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (Państwowy Zakład Higieny) [25]; (odsetek zaszczepionych w roku 2010 dzieci z rocznika 2009). W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w analizie dane, dodatkowo prezentując informacje pochodzące z alternatywnego źródła – dokumentu opracowanego przez WHO - UNICEF [36].

**Tabela 14.**  
**Odsetek szczepionych dzieci**

Szczepienie	Odsetek zaszczepionych dzieci – źródło	
	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego	WHO - UNICEF
Błonica/tężec	99,0%	99,0%
Krztusiec	99,0%	
Polio (IPV)	99,0%	96,0%
Hib	98,9%	99,0%
WZW typu B	99,8%	98,0%

W analizie założono, że w przypadku podawania szczepionek skojarzonych przyjęty zostanie najwyższy odsetek z grupy szczepionek, które wchodzi w skład produktu pięciowalentnego (na przykład dla szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* będzie to 99%).

Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny dla rocznika 2009 odsetek objętych sprawozdaniami ze szczepień wyniósł 97,7% populacji polskiej [25]. Informacje pochodzące z PZH są jedynymi raportowanymi w Polsce. Są to jednak dane obarczone pewnymi ograniczeniami związanymi z niekompletnością, sposobem raportowania oraz opóźnieniami w raportowaniu. Sposób zbierania i przedstawienia danych nastęrcza trudności w ich interpretacji. Wiele danych jest domniemanych. Zgodnie z informacjami dostępnymi ekspertowi medycznemu narasta liczba rodziców i opiekunów dzieci uchylających się od szczepień, co może przełożyć się na odsetek szczepionych dzieci. Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia w analizie wrażliwości testowano warianty z poziomem wyszczepialności wynoszącym 95% i 90%.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





ze szczepionką przeciw HBV vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO) (DTPa+IPV+Hib+HBV).

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 3.7.1. Analiza wrażliwości

#### 3.7.1.1. Założenia analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników oraz przetestowania zakresów zmienności parametrów i przyjętych założeń przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów. Tak jak w analizie podstawowej wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w łącznym horyzoncie czasowym analizy wynoszącym 18 miesięcy.

W tabeli poniżej zestawiono parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

**Tabela 20.**  
**Parametry testowane w analizie wrażliwości**

Parametr	Wartość podstawowa	Wartości przyjęta w analizie wrażliwości
Źródło danych dla odsetków NOP	<i>Jefferson 2004</i>	Na podstawie przeglądu systematycznego
Cena szczepionki Pentaxim	132,35 PLN (perspektywa wspólna); 0,00 PLN (perspektywa płatnika publicznego)	+10%
		-10%
Rodzaj szczepionki DTP w PSO	DTPw: 97,5%	DTPa w PSO (brak DTPw)
Odsetek szczepionych dzieci	Patrz Tabela 14	<i>Vaccine coverage</i> : 95%
		<i>Vaccine coverage</i> : 90%
Ceny szczepionek w PSO nabywanych przez Ministerstwo Zdrowia w postępowaniach przetargowych	Patrz Tabela 30, str. 48 (cena z ostatniego przetargu)	Średnia cena przetargów z lat 2012-2013
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe	30%	50%
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%

#### 3.7.1.2. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy MZ+NFZ dla wszystkich porównań ujętych w analizie minimalizacji kosztów.

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

Różnica oznacza różnicę inkrementalną pomiędzy porównanymi technologiami medycznymi.

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



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

Różnica oznacza różnicę inkrementalną pomiędzy porównanymi technologiami medycznymi.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





**3.7.1.3. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca)**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy wspólnej płatnika za świadczenia opieki zdrowotnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca) dla wszystkich porównań ujętych w analizie minimalizacji kosztów.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

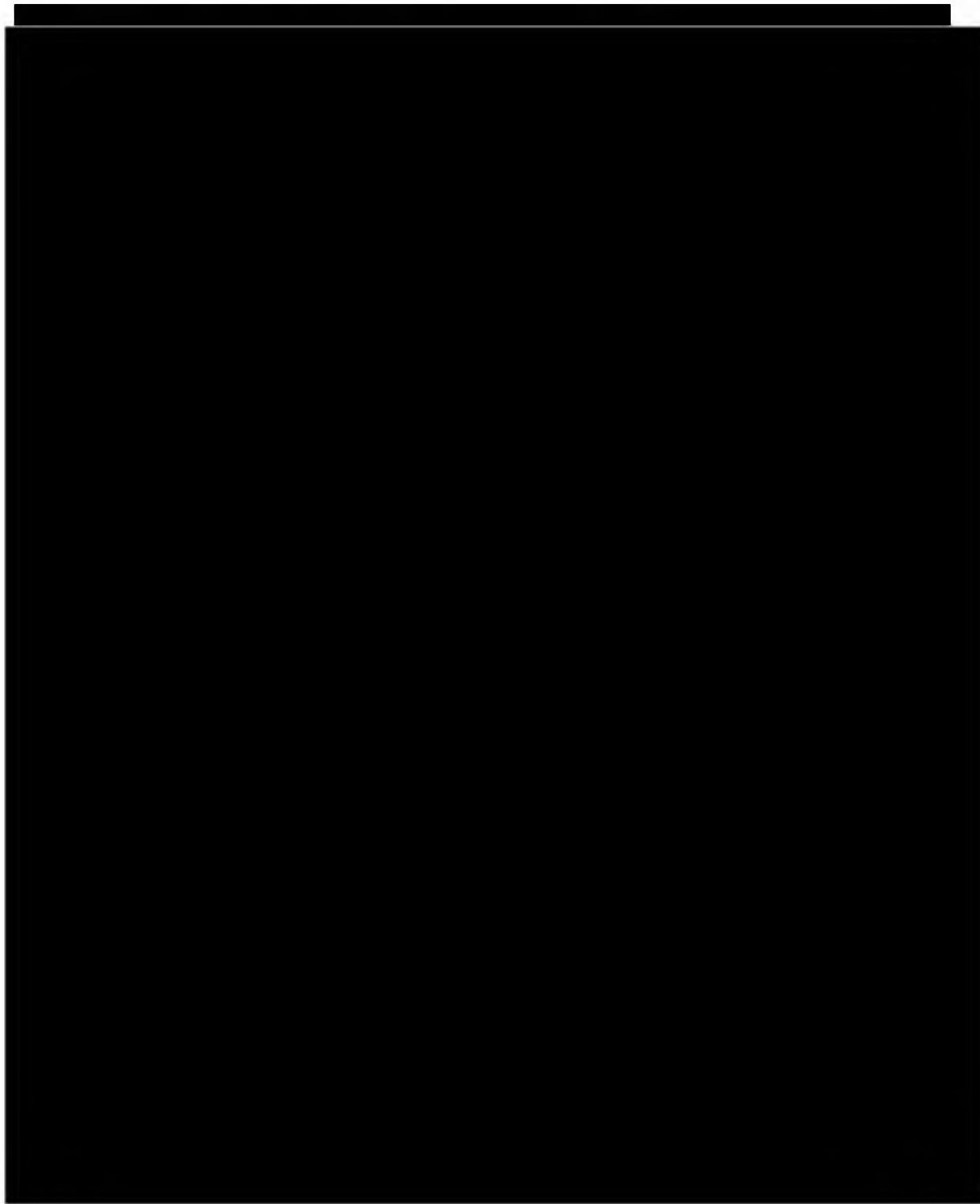
[REDACTED]

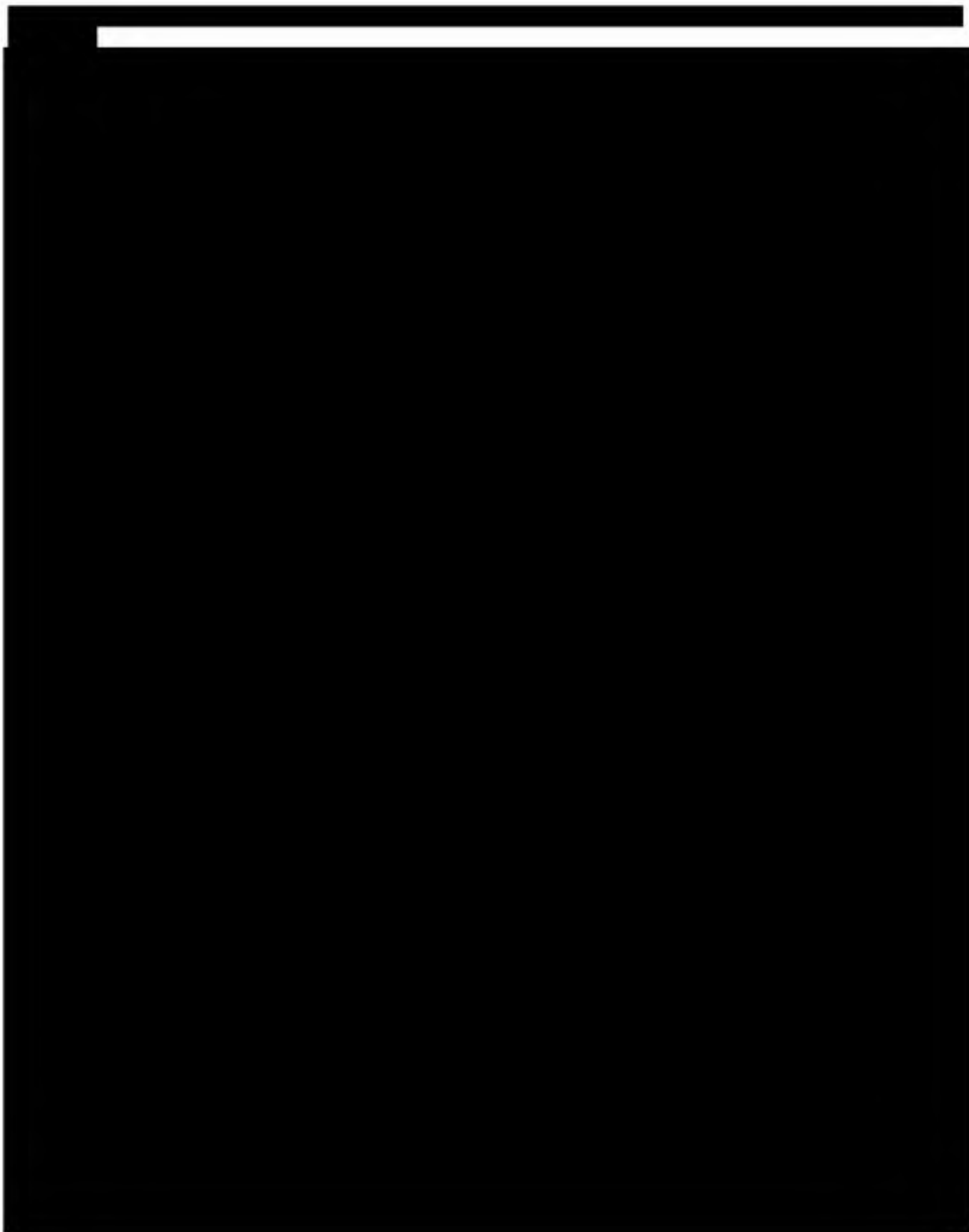
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





### 3.7.2. Analiza progowa

#### 3.7.2.1. Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki te wyrażone są jako cena zbytu netto opakowania jednostkowego szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, dla której to ceny różnica kosztów dla danego porównania równa jest zero.

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.7.2.2. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej. Wyniki te wyrażone są jako cena zbytu netto opakowania jednostkowego szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, dla której to ceny różnica kosztów dla danego porównania równa jest zero.

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





W ramach, przeprowadzonego w niniejszej analizie ekonomicznej, przeglądu jakości życia (oraz użyteczności), nie odnaleziono publikacji przedstawiających jakość życia (oraz użyteczności) związanych z ocenianymi produktami (w odnalezionych zagranicznych analizach ekonomicznych również nie uwzględniano użyteczności). Wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użyteczności przedstawiono w Złączniku.

Podsumowując, w związku z otrzymanymi wynikami wyszukiwania nie było możliwe przeprowadzenie porównania Infanrix®-IPV/Hib vs PSO, które to porównanie stanowiłoby porównanie szczepionki Infanrix®-IPV/Hib z technologią medyczną obecnie finansowaną ze środków publicznych (tj. szczepienie w schemacie PSO). Pomimo powyższego, w ramach próby przeprowadzenia analizy porównawczej Infanrix vs PSO, wykorzystano opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą Infanrix®-IPV/Hib i PSO cechuje brak różnic w skuteczności (i w wynikach zdrowotnych). W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, z tym zastrzeżeniem, że u jej podstaw leży brak badań porównawczych (porównujących analizowaną szczepionkę i z technologią medyczną obecnie finansowaną ze środków publicznych w Polsce).

Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów skutkuje zastosowaniem zapisów §5. ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [32], tj. należy oszacować iloraz wyników zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia) i kosztów technologii rozważanych w analizie. Należy zaznaczyć, że wobec przyjęcia braku różnic w skuteczności, wyniki zdrowotne dla szczepionek Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim i PSO są równe, wobec czego porównanie współczynników (iloraz kosztu technologii i wyniku zdrowotnego, CUR; ang. *cost-utility ratio*), o którym mowa w §5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [32], będzie skutkowało identycznymi wynikami obliczeń jak według, mających zastosowanie w przypadku analizy minimalizacji kosztów, zapisów §5. ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [32], gdy obliczana jest cena zbytu netto, przy której różnica pomiędzy technologiami medycznymi jest równa zero. Przyjęcie, ewentualnie oszacowanych, identycznych wyników zdrowotnych w porównywanych współczynnikach CUR, sprawiłoby, że zestawienie ze sobą współczynników CUR, oznaczałoby de facto zestawienie ze sobą kosztów stosowania technologii (matematycznie: przy równych mianownikach, porównanie ułamków jest sprowadzone do porównania liczników). Wobec powyższego, przeprowadzona w niniejszej analizie minimalizacji analiza progowa, skutkuje wynikami zgodnymi z zapisem §5. ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

### 3.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionek Infanrix®-IPV/Hib oraz Infanrix hexa®. Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

- *Embase,*
- *CEAR (Cost-effectiveness Analysis Registry),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie zakończono dnia 08.07.2013 r.

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

Strategię wyszukiwania wraz z uzyskanymi wynikami przedstawiono w Załączniku.

Kryteria włączenia do przeglądu spełniały publikacje pełnotekstowe, opisujące wyniki analiz farmakoeconomicznych, w których oceniano opłacalność strategii obowiązkowych szczepień ochronnych dzieci z uwzględnieniem pięcioskładnikowej szczepionki *Infanrix*<sup>®</sup>-IPV/Hib (DTPa-IPV-Hib). Poszukiwano analiz ekonomicznych bez względu na zastosowaną technikę analityczną (analizy minimalizacji, efektywności, użyteczności kosztów oraz kosztów-korzyści) oraz przyjętą perspektywę. Nie ograniczono wyszukiwania ze względu na technologię alternatywną.

Nie zidentyfikowano publikacji naukowych spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia do przeglądu dla porównania wysoce skojarzonej szczepionki *Infanrix*<sup>®</sup>-IPV/Hib z obecnie finansowanymi przez Ministerstwo Zdrowia szczepionkami pojedynczymi IPV, Hib oraz potrójną DTP. Odnaleziono natomiast jedną analizę ekonomiczną porównującą stosowanie szczepionek pięcioskładnikowych DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu sześcioskładnikowego DTPa-HBV-IPV-Hib (*Fagnani 2004* [6]; streszczenie zamieszczono w Załączniku). Ze względu jednak na fakt, iż w wyżej wymienionej analizie połączono wyniki dla szczepionek pięcioskładnikowych z pełnokomórkowym i acelularnym komponentem krztuśca, nie było możliwe porównanie wyników z rezultatami niniejszej analizy.

### 3.9. Ograniczenia analizy

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

1. Zgodnie z rezultatami analizy efektywności klinicznej [21], w wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną wysoko skojarzonej szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO finansowanego ze środków Ministerstwa Zdrowia. Nie odnaleziono również analogicznych badań dla porównania *Infanrix®-IPV/Hib* vs *Pentaxim*.

W analizie przyjęto założenie (w oparciu o konsultacje przeprowadzone z ekspertem klinicznym), że w związku z faktem, że szczepionki stosowane w PSO są podawane w Polsce w ramach powszechnego kalendarza szczepień, można założyć, iż zapewniają one uzyskanie poziomu seroprotekcji zbliżonego do 100%. Ponieważ, zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego [21] podobny poziom seroprotekcji występuje w przypadku szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib*, zatem brak jest różnic w skuteczności porównywanych interwencji.

Wyniki uwzględnionych w przeglądzie systematycznym [21] badań wykazały, iż stosowanie szczepionki *Pentaxim* zapewnia równie wysoką odpowiedź immunologiczną jak dla szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* w odpowiedzi na wszystkie analizowane antygeny. Powyższy wniosek nie jest potwierdzony badaniami bezpośrednio porównującymi analizowane szczepionki (*Infanrix®-IPV/Hib* vs *Pentaxim*), a jedynie oparty o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno.

Dla porównań *Infanrix®-IPV/Hib* vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO) oraz *Infanrix®-IPV/Hib* vs *Pentaxim*, zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów z zastrzeżeniem, że u jej podstaw leży brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane szczepionki.

2. W badaniach klinicznych, na podstawie których oszacowano częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych występują różne definicje poszczególnych działań niepożądanych (na przykład gorączka była definiowana jako: (a) gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i gorączka  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ; (b) gorączka  $> 38^{\circ}\text{C}$  i gorączka  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; lub (c) gorączka „ciężka”). Należy podkreślić, że sytuacja taka obniża wiarygodność danych wykorzystanych przy porównaniu częstości poszczególnych niepożądanych odczynów poszczepiennych dla każdej z rozpatrywanych w analizie interwencji.

3. Ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie wysoce skojarzonej szczepionki pięcioskładnikowej *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami podawanymi w ramach aktualnego programu szczepień ochronnych w Polsce (DTPw, DTPa, IPV i Hib), a także ze szczepionką *Pentaxim* [21] (patrz punkt pierwszy ograniczeń analizy), w wariancie podstawowym analizy poczyniono założenie, że jedyne różnice w odsetku działań niepożądanych przy stosowaniu szczepionek skojarzonych *Infanrix®-IPV/Hib*, a także *Pentaxim* oraz przy

szczepieniu według obowiązującego programu szczepień wynikają ze stosowania szczepionki DTPw (PSO) bądź DTPa (Infanrix®-IPV/Hib, a także Pentaxim). Innymi słowy założono, że sposób podawania innych niż PSO szczepionek oraz liczba wykonanych iniekcji nie wpływa istotnie na odsetki działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w każdym z rozważanych schematów. Mając na uwadze powyższe ograniczenie, w analizie wrażliwości przeprowadzono wariant, w którym odsetki dzieci z ciężkimi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi oszacowano na podstawie wyników badań zawartych w przeglądach systematycznych (dla szczepionek Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim) wykonanych w ramach Analizy efektywności klinicznej [21], a także na podstawie badania *Nolan 2001* [26] (dla PSO).

4. Aktualnie szczepionka Pentaxim jest dostępna wyłącznie na rynku prywatnym. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że stan ten zostanie zachowany. Jednocześnie nie można wykluczyć wprowadzenia w przyszłości (współ)finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych. W związku z brakiem jakichkolwiek przesłanek pozwalających przyjąć wiarygodną cenę szczepionki Pentaxim po wprowadzeniu jej (współ)finansowania, nie rozważano wariantu analizy uwzględniającego wprowadzenie (współ)finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych.

### **3.10. Dyskusja i wnioski**

W niniejszej analizie oceniono opłacalność stosowania wysoko skojarzonej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia. Porównywanymi opcjami terapeutycznymi były szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim oraz szczepionki podawane w ramach obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych [30] finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia.

Dla porównań przeprowadzonych w niniejszej analizie ekonomicznej, w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno, a także na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami opisywanymi w raporcie. Oznacza to, że w analizie ekonomicznej porównane zostały tylko koszty leczenia.

Biorąc pod uwagę kalendarz szczepień obowiązujący w 2013 roku w Polsce (ostatnie szczepienie obowiązkowe dzieci do ukończenia 36 miesiąca życia ma miejsce pomiędzy 16 a 18 miesiącem) [30], w analizie przyjęto horyzont czasowy równy 18 miesięcy, uwzględniając koszty, które wystąpiły w tym okresie, związane ze szczepieniami przeciwko: wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b oraz chorobie Heinego-Medina (*poliomyelitis*).

#### **Walidacja analizy**

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną kalkulatora, w którym wykonano obliczenia analizy minimalizacji kosztów, poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych.



Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionek Infanrix®-IPV/Hib (oraz dodatkowo Infanrix hexa®). W wyniku wyszukiwania odnaleziono opublikowaną analizę ekonomiczną porównującą stosowanie szczepionek pięcioskładnikowych DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu sześcioskładnikowego DTPa-HBV-IPV-Hib (*Fagnani 2004* [6]). Ze względu na fakt, iż w wyżej wymienionej analizie połączono wyniki dla szczepionek pięcioskładnikowych z pełnokomórkowym i acelularnym komponentem krztuśca, nie było możliwe porównanie wyników z rezultatami niniejszej analizy.

### **Wyniki końcowe oraz odniesienie do progu opłacalności**

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [35] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczzonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski Nr 2012 r., poz. 836 [45]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 35 267 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 35 267 PLN, tj. 105 801 PLN/QALY.

[Redacted content]

### Wnioski końcowe

Dla porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej, w oparciu o wyniki przeglądów systematycznych badań (wykonanych dla każdej ze szczepionek osobno), a także na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów.

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

Nie bez znaczenia pozostaje, związana z zastosowaniem szczepionek wieloskładnikowych, możliwość zmniejszenia trudnych do oszacowania i uwzględnienia w kalkulacjach kosztów niewymiernych, w postaci bólu doświadczanego przez dziecko i związanego z tym dyskomfortu rodziców oraz nakładów pracy lekarza i pielęgniarki. Wprowadzenie do programu szczepień refundowanej skojarzonej szczepionki pięcioskładnikowej wiąże się również z uproszczeniem schematu szczepień (zmniejszenie liczby iniekcji z 14 obecnie do 7 w przypadku stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib), a tym samym z ułatwieniem dalszych modyfikacji PSO, na przykład w postaci wprowadzenia obowiązkowych szczepień na choroby wywoływane przez *Streptococcus Pneumoniae*.

## 4. ZAŁĄCZNIK 1. CENY SZCZEPIONEK FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW MINISTERSTWA ZDROWIA

**Tabela 30.**

**Kalkulacja cen szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych**

Rodzaj szczepionki	Dzień dostawy (ewentualnie data decyzji o udzieleniu zamówienia)	Liczba dawek	Wartość całkowita bez VAT [PLN]	Wartość całkowita [PLN]	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Średnia cena 2012-2013 [PLN]†	Cena z ostatniego przetargu [PLN]	Źródło: adres internetowy *
DTP	04.11.2011 (decyzja o udzieleniu zamówienia)	30 000	219 166,67	236 700,00	7,89	9,61	9,72	<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-94_11_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-94_11_wynik.pdf</a>
	07.02.2012 (decyzja o zamówieniu)	450 000	4 050 000,00	4 374 000,00	9,72			<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-06_12_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-06_12_wynik.pdf</a>
DTPa	15.03.2013	110 000	2 546 296,30	2 750 000,00	25,00	25,06	25,00	<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-11_13_DTaP_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-11_13_DTaP_wynik.pdf</a>
	30.06.2013	110 000	2 546 296,30	2 750 000,00	25,00			
	15.07.2013	107 580	2 490 277,78	2 689 500,00	25,00			
	30.10.2013	156 000	3 611 111,11	3 900 000,00	25,00			
	30.10.2013	50 000	1 157 407,41	1 250 000,00	25,00			
	15.12.2012	50 000	1 239 814,81	1 338 999,99	26,78			<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-115_12_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-115_12_wynik.pdf</a>
	18.12.2012	37 000	917 462,96	990 860,00	26,78			<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-12_12_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-12_12_wynik.pdf</a>
	15.04.2012	150 000	3 055 555,56	3 300 000,00	22,00			
	30.06.2012	150 000	3 719 444,44	4 017 000,00	26,78			
		30.09.2012	49 000	1 215 018,52	1 312 220,00			26,78
IPV (zabita)	13.02.2012 (decyzja o udzieleniu zamówienia)	500 000	8 870 370,37	9 580 000,00	19,16	19,16	19,16	<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-09_12_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-09_12_wynik.pdf</a>
	26.11.2012 (decyzja o	80 000	1 419 259,26	1 532 800,00	19,16			<a href="http://www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-120_12_wynik.pdf">www.zzpprzyzmz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-120_12_wynik.pdf</a>



Szczepionka Infanrix®-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib) – analiza ekonomiczna

Rodzaj szczepionki	Dzień dostawy (ewentualnie data decyzji o udzieleniu zamówienia)	Liczba dawek	Wartość całkowita bez VAT [PLN]	Wartość całkowita [PLN]	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Średnia cena 2012-2013 [PLN]‡	Cena z ostatniego przetargu [PLN]	Źródło: adres internetowy *
	udzieleniu zamówienia)							
	26.11.2012 (decyzja o udzieleniu zamówienia)	60 000	1 064 444,44	1 149 600,00	19,16			
WZW B	29.03.2013	250 000	879 629,63	950 000,00	3,80	4,77	4,72	<a href="http://www.zzpprzy.mz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-12_13_wynik.pdf">www.zzpprzy.mz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-12_13_wynik.pdf</a>
	15.05.2013	250 000	1 092 592,59	1 180 000,00	4,72			
	30.07.2013	300 000	1 311 111,11	1 416 000,00	4,72			
	07.09.2010 (decyzja o udzieleniu zamówienia)	210 000	1 050 000,00	1 134 000,00	5,40			
	03.12.2012	100 000	414 814,81	447 999,99	4,48			
	18.12.2012	100 000	414 814,81	447 999,99	4,48			
	30.03.2012	190 000	1 055 555,56	1 140 000,00	6,00			
	15.05.2012	187 500	815 972,22	881 250,00	4,70			
	15.08.2012	230 000	1 000 925,93	1 081 000,00	4,70			
	30.09.2012	192 500	837 731,48	904 750,00	4,70			
Hib	18.04.2012 (decyzja o udzieleniu zamówienia)	50 000	1 007 407,41	1 088 000,00	21,76	21,72	21,76	<a href="http://www.zzpprzy.mz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-39_12_wynik.pdf">www.zzpprzy.mz.pl/ogloszenia/download.php?fname=ZP-39_12_wynik.pdf</a>
	03.12.2012	100 000	2 014 814,81	2 175 999,99	21,76			
	18.12.2012	100 000	2 014 814,81	2 175 999,99	21,76			
	15.07.2012	180 000	3 626 666,67	3 916 800,00	21,76			
	15.10.2012	138 580	2 792 130,37	3 015 500,80	21,76			
	15.11.2011	30 000	593 888,89	641 400,00	21,38			

Szczepionka Infanrix®-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib) – analiza ekonomiczna

Rodzaj szczepionki	Dzień dostawy (ewentualnie data decyzji o udzieleniu zamówienia)	Liczba dawek	Wartość całkowita bez VAT [PLN]	Wartość całkowita [PLN]	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Średnia cena 2012-2013 [PLN]‡	Cena z ostatniego przetargu [PLN]	Źródło: adres internetowy *
	15.12.2011	30 000	593 888,89	641 400,00	21,38			<a href="#">d.php?fname=ZZP-102_11_wynik.pdf</a>

‡ średnia obliczona jako iloraz sumy wartości całkowitych [PLN] oraz łącznej liczby dawek w; \* dostęp 04.07.2013 r.

## 5. ZAŁĄCZNIK 2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.

Poniższe tabele (od Tabela 31 do Tabela 35) przedstawiają opisy kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych: PubMed, Cochrane, Embase, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), CEAR (*Cost-effectiveness Analysis Registry*). W bazach PubMed, Cochrane oraz Embase kwerendę tworzyły obszary znaczeniowe „interwencja”, „jakość życia” oraz „analizy ekonomiczne”. W bazach CRD oraz CEAR kwerendę oparto na obszarze znaczeniowym „interwencja”, w bazach tych w związku ze względnie małą liczbą wyników nie zawężano dodatkowo wyszukiwania do innych obszarów znaczeniowych, tj. „jakość życia” oraz „analizy ekonomiczne”.

**Tabela 31.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie PubMed**

Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
((((((("Quality of Life"[mh]) OR ("Quality of Life"[tiab]) OR ("life quality"[tiab]) OR ("Value of Life"[tiab]) OR ("quality adjusted life"[tiab]) OR ("disability adjusted life"[tiab]) OR ("health status"[tiab]) OR (utilit*[tiab]) OR (disutilit*[tiab]) OR ("quality of well-being"[tiab]) OR (QoL[tiab]) OR ("standard gamble"[tiab]) OR ("time trade-off"[tiab]) OR (TTO[tiab]) OR ("time tradeoff"[tiab]) OR (hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab]) OR (euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])) OR ((sf6[tiab] OR "sf 6"[tiab] OR "short form 6"[tiab] OR "shortform 6"[tiab] OR "sf six or sfsix"[tiab] OR "shortform six"[tiab] OR "short form six"[tiab]) OR (sf12[tiab] OR "sf 12"[tiab] OR "short form 12"[tiab] OR "shortform 12"[tiab] OR "sf twelve or sftwelve"[tiab] OR "shortform twelve"[tiab] OR "short form twelve"[tiab]) OR (sf16[tiab] OR "sf 16"[tiab] OR "short form 16"[tiab] OR "shortform 16"[tiab] OR "sf sixteen or sfsixteen"[tiab] OR "shortform sixteen"[tiab] OR "short form sixteen"[tiab]) OR (sf20[tiab] OR "sf 20"[tiab] OR "short form 20"[tiab] OR "shortform 20"[tiab] OR "sf twenty or twenty"[tiab] OR "shortform twenty"[tiab] OR "short form twenty"[tiab]) OR (sf36[tiab] OR "sf 36"[tiab] OR "short form 36"[tiab] OR "shortform 36"[tiab] OR "sf thirtysix or sf thirty six"[tiab] OR "shortform thirtysix"[tiab] OR "shortform thirty six"[tiab] OR "short form thirtysix"[tiab] OR "short form thirty six"[tiab]))) AND (((((((Combined Vaccines)) OR (Combination Vaccines)) OR (Infanrix)) OR ("infanrix hexa")) OR (combined DTaP-HBV-IPV/Hib vaccine)) OR (DTaP and HBV and IPV and Hib)) OR (DTaP-HBV-IPV/Hib)))) OR ((((((("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR ("cost effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmacoeconomic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab]) OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) AND (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab]) OR ("willingness to pay"[tiab]))) AND (((((((Combined Vaccines)) OR (Combination Vaccines)) OR (Infanrix)) OR ("infanrix hexa")) OR (combined DTaP-HBV-IPV/Hib vaccine)) OR (DTaP and HBV and IPV and Hib)) OR (DTaP-HBV-IPV/Hib))))	1 291

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 08.07.2013 r.

**Tabela 32.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Combined Vaccines	1 200
#2	Combination Vaccines	1 293
#3	infanrix	38
#4	combined DTaP-HBV-IPV-Hib vaccine	5

#5	DTaP and HBV and IPV and Hib	52
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2 162
#7	("Quality of Life") or ("Quality of Life") or ("life quality") or ("Value of Life") or ("quality adjusted life") or ("disability adjusted life") or ("health status") or ("quality of well-being") or (QoL) or ("standard gamble") or ("time trade-off") or (TTO) or ("time tradeoff") or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or (euroqol or "euro qol" or "eq5d" or "eq 5d") or (sf6 or "sf 6" or "short form 6" or "shortform 6" or "sf six or sfsix" or "shortform six" or "short form six") or (sf12 or "sf 12" or "short form 12" or "shortform 12" or "sf twelve or sftwelve" or "shortform twelve" or "short form twelve") or (sf16 or "sf 16" or "short form 16" or "shortform 16" or "sf sixteen or sfsixteen" or "shortform sixteen" or "short form sixteen") or (sf20 or "sf 20" or "short form 20" or "shortform 20" or "sf twenty or twenty" or "shortform twenty" or "short form twenty") or (sf36 or "sf 36" or "short form 36" or "shortform 36" or "sf thirtysix or sf thirty six" or "shortform thirtysix" or "shortform thirty six" or "short form thirtysix" or "short form thirty six")	40 126
#8	#6 and #7	261
#9	((("Cost-Benefit Analysis") or (cost) or (costs) or ("cost-effectiveness") or ("cost effectiveness") or (CEA) or (ICER) or (LYG) or (QALY) or ("quality-adjusted life year") or ("life-years gained") or (cost-utility) or (CUA) or (ICUR) or (cost-benefit) or (CBA) or (CBA) or (Cost-minimization) or (CMA)) or (BIA) or ("decision tree") or (deterministic) or (probabilistic) or (Markov) and (simulation) or (microsimulation) or ("Monte Carlo") or (DES)) or ((willingness-to-pay) or ("willingness to pay"))	55 773
#10	#6 and #9	464
#11	#8 or #10	508
-	Economic Evaluations	223
-	Technology Assessments	1

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 08.07.2013 r.

**Tabela 33.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#16	'infanrix'/exp OR 'infanrix' AND [embase]/lim OR 'infanrix hexa'/exp OR 'infanrix hexa' OR (dtap AND ('hbv'/exp OR 'hbv') AND hib AND ipv) OR 'combined vaccines' OR 'combination vaccines' AND ('quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'life quality'/exp OR 'life quality' OR 'value of life'/exp OR 'value of life' OR 'quality adjusted life' OR 'disability adjusted life' OR 'health status'/exp OR 'health status' OR 'quality of well-being' OR qol OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR tto OR 'time tradeoff' OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' OR sf6 OR 'sf 6' OR 'short form 6' OR 'shortform 6' OR 'sf six or sfsix' OR 'shortform six' OR 'short form six' OR 'sf12'/exp OR 'sf12' OR 'sf 12'/exp OR 'sf 12' OR 'short form 12'/exp OR 'short form 12' OR 'shortform 12' OR 'sf twelve or sftwelve' OR 'shortform twelve' OR 'short form twelve' OR sf16 OR 'sf 16' OR 'short form 16' OR 'shortform 16' OR 'sf sixteen or sfsixteen' OR 'shortform sixteen' OR 'short form sixteen' OR 'sf20'/exp OR 'sf20' OR 'sf 20'/exp OR 'sf 20' OR 'short form 20'/exp OR 'short form 20' OR 'shortform 20' OR 'sf twenty or twenty' OR 'shortform twenty' OR 'short form twenty' OR 'sf36'/exp OR 'sf36' OR 'sf 36'/exp OR 'sf 36' OR 'short form 36'/exp OR 'short form 36' OR 'shortform 36' OR 'sf thirtysix or sf thirty six' OR 'shortform thirtysix' OR 'shortform thirty six' OR 'short form thirtysix' OR 'short form thirty six') OR ('infanrix'/exp OR 'infanrix' AND [embase]/lim OR 'infanrix hexa'/exp OR 'infanrix hexa' OR (dtap AND ('hbv'/exp OR 'hbv') AND hib AND ipv) OR 'combined vaccines' OR 'combination vaccines' AND ('cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost'/exp OR 'cost' OR costs OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cea'/exp OR 'cea' OR icer OR lyg OR 'qaly'/exp OR 'qaly' OR 'quality-adjusted life year'/exp OR 'quality-adjusted life year' OR 'life-years gained' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cua OR icur OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR cba OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR cma OR bia OR ('decision tree'/exp OR 'decision tree' OR deterministic OR probabilistic OR markov AND ('simulation'/exp OR 'simulation')) OR microsimulation OR 'monte carlo' OR des OR 'willingness to pay'))	1 065
#15	'infanrix'/exp OR 'infanrix' AND [embase]/lim OR 'infanrix hexa'/exp OR 'infanrix hexa' OR (dtap AND ('hbv'/exp OR 'hbv') AND hib AND ipv) OR 'combined vaccines' OR 'combination vaccines' AND ('cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-	867



	benefit analysis' OR 'cost'/exp OR 'cost' OR costs OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cea'/exp OR 'cea' OR icer OR lyg OR 'qaly'/exp OR 'qaly' OR 'quality-adjusted life year'/exp OR 'quality-adjusted life year' OR 'life-years gained' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cua OR icur OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR cba OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR cma OR bia OR ('decision tree'/exp OR 'decision tree' OR deterministic OR probabilistic OR markov AND ('simulation'/exp OR 'simulation')) OR microsimulation OR 'monte carlo' OR des OR 'willingness to pay')	
#14	'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost'/exp OR 'cost' OR costs OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cea'/exp OR 'cea' OR icer OR lyg OR 'qaly'/exp OR 'qaly' OR 'quality-adjusted life year'/exp OR 'quality-adjusted life year' OR 'life-years gained' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cua OR icur OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR cba OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR cma OR bia OR ('decision tree'/exp OR 'decision tree' OR deterministic OR probabilistic OR markov AND ('simulation'/exp OR 'simulation')) OR microsimulation OR 'monte carlo' OR des OR 'willingness to pay'	1 452 044
#13	'infanrix'/exp OR 'infanrix' AND [embase]/lim OR 'infanrix hexa'/exp OR 'infanrix hexa' OR (dtpa AND ('hbv'/exp OR 'hbv')) AND hib AND ipv OR 'combined vaccines' OR 'combination vaccines' AND ('quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'life quality'/exp OR 'life quality' OR 'value of life'/exp OR 'value of life' OR 'quality adjusted life' OR 'disability adjusted life' OR 'health status'/exp OR 'health status' OR 'quality of well-being' OR qol OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR tto OR 'time tradeoff' OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' OR sf6 OR 'sf 6' OR 'short form 6' OR 'shortform 6' OR 'sf six or sfsix' OR 'shortform six' OR 'short form six' OR 'sf12'/exp OR 'sf12' OR 'sf 12'/exp OR 'sf 12' OR 'short form 12'/exp OR 'short form 12' OR 'shortform 12' OR 'sf twelve or sftwelve' OR 'shortform twelve' OR 'short form twelve' OR sf16 OR 'sf 16' OR 'short form 16' OR 'shortform 16' OR 'sf sixteen or sfsixteen' OR 'shortform sixteen' OR 'short form sixteen' OR 'sf20'/exp OR 'sf20' OR 'sf 20'/exp OR 'sf 20' OR 'short form 20'/exp OR 'short form 20' OR 'shortform 20' OR 'sf twenty or twenty' OR 'shortform twenty' OR 'short form twenty' OR 'sf36'/exp OR 'sf36' OR 'sf 36'/exp OR 'sf 36' OR 'short form 36'/exp OR 'short form 36' OR 'shortform 36' OR 'sf thirtysix or sf thirty six' OR 'shortform thirtysix' OR 'shortform thirty six' OR 'short form thirtysix' OR 'shortform thirty six')	280
#12	'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'life quality'/exp OR 'life quality' OR 'value of life'/exp OR 'value of life' OR 'quality adjusted life' OR 'disability adjusted life' OR 'health status'/exp OR 'health status' OR 'quality of well-being' OR qol OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR tto OR 'time tradeoff' OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' OR sf6 OR 'sf 6' OR 'short form 6' OR 'shortform 6' OR 'sf six or sfsix' OR 'shortform six' OR 'short form six' OR 'sf12'/exp OR 'sf12' OR 'sf 12'/exp OR 'sf 12' OR 'short form 12'/exp OR 'short form 12' OR 'shortform 12' OR 'sf twelve or sftwelve' OR 'shortform twelve' OR 'short form twelve' OR sf16 OR 'sf 16' OR 'short form 16' OR 'shortform 16' OR 'sf sixteen or sfsixteen' OR 'shortform sixteen' OR 'short form sixteen' OR 'sf20'/exp OR 'sf20' OR 'sf 20'/exp OR 'sf 20' OR 'short form 20'/exp OR 'short form 20' OR 'shortform 20' OR 'sf twenty or twenty' OR 'shortform twenty' OR 'short form twenty' OR 'sf36'/exp OR 'sf36' OR 'sf 36'/exp OR 'sf 36' OR 'short form 36'/exp OR 'short form 36' OR 'shortform 36' OR 'sf thirtysix or sf thirty six' OR 'shortform thirtysix' OR 'shortform thirty six' OR 'short form thirtysix' OR 'short form thirty six'	671 43
#11	'infanrix'/exp OR 'infanrix' AND [embase]/lim OR 'infanrix hexa'/exp OR 'infanrix hexa' OR (dtpa AND ('hbv'/exp OR 'hbv')) AND hib AND ipv OR 'combined vaccines' OR 'combination vaccines'	6 302
#10	'combination vaccines'	492
#9	'combined vaccines'	363
#8	combined AND ('vaccines'/exp OR 'vaccines')	15 031
#7	dtpa AND ('hbv'/exp OR 'hbv')) AND hib AND ipv	37
#6	ipv	2 901
#5	hib	3 387
#4	'hbv'/exp OR 'hbv'	54 999
#3	dtpa	590
#2	'infanrix hexa'/exp	357

#1	'infanrix'/exp AND [embase]/lim	5 596
----	---------------------------------	-------

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 08.07.2013 r.

**Tabela 34.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(DTaP) OR (HBV) OR (IPV) OR (Hib)	164
#2	(Infanrix)	1
#3	(DTaP) AND (HBV) AND (IPV) AND (Hib)	0
#4	(Combination Vaccines)	5
#5	(Combined Vaccines)	1
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	7

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 08.07.2013 r.

**Tabela 35.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CEAR**

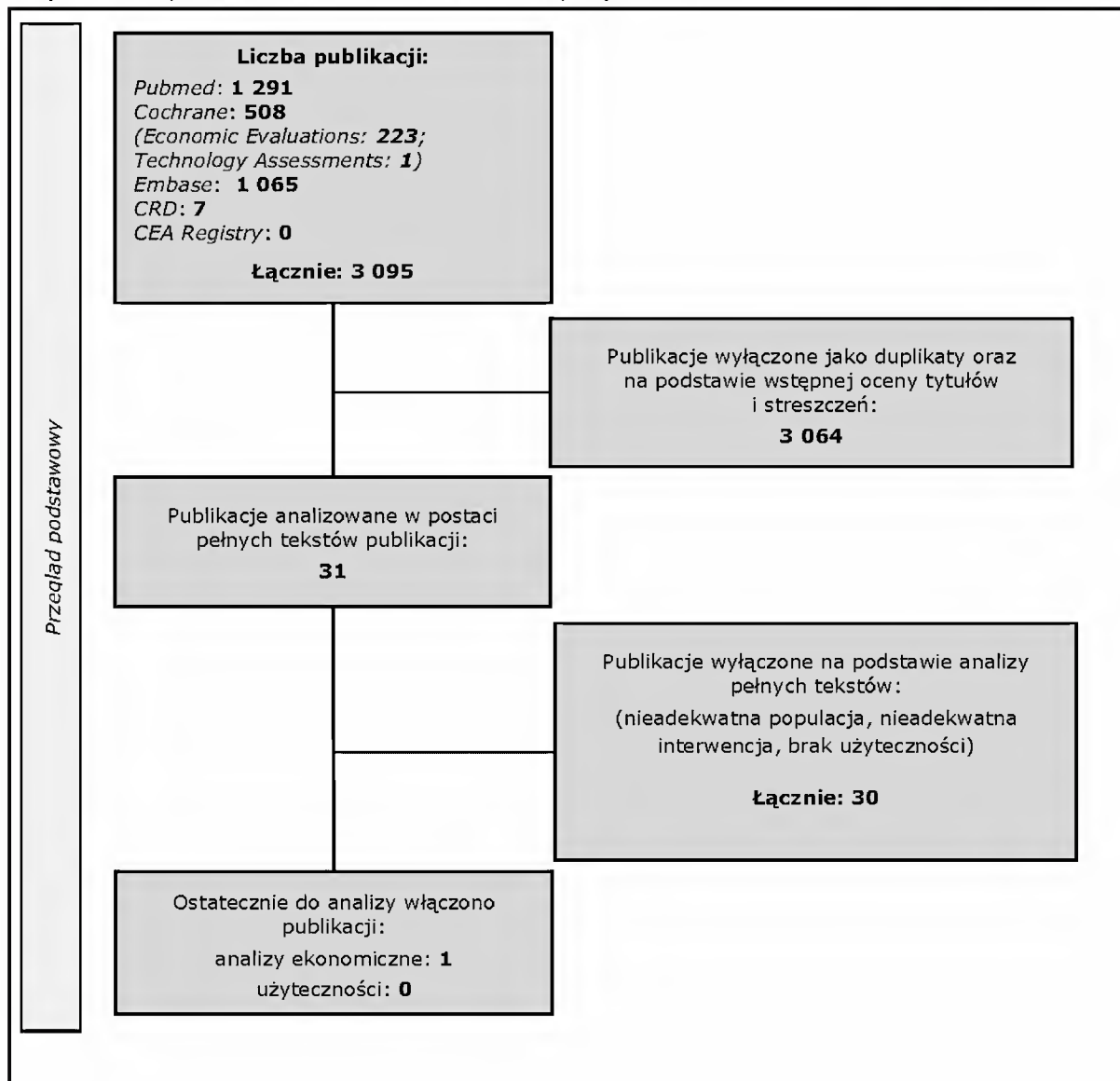
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Combined Vaccines	0
#2	Combination Vaccines	1
#3	infanrix hexa	0
#4	infanrix	0
#5	combined DTaP-HBV-IPV/Hib vaccine	0
#6	HBV	26
#7	IPV	1
#8	Hib	243
#9	DTaP	0
#10	#6 AND #7 AND #7 AND #8 AND #9	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #10	1

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 08.07.2013 r.

Wykres 9 przedstawia – w postaci diagramu QUORUM – opis selekcji odnalezionych publikacji. Dla wyszukiwania użyteczności kryteria włączenia do przeglądu spełniały publikacje pełnotekstowe, zawierające użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu technologii medycznej stanowiącej przedmiot niniejszej analizy. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria wyszukiwania.

**Wykres 9**

**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności i analizy ekonomiczne**



## 6. ZAŁĄCZNIK 3. CHARAKTERYSTYKA ODNALEZIONYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

**Tabela 36.**  
**Charakterystyka analiz ekonomicznych**

Cel/perspektywa badania	Metodyka	Wyniki	Analiza wrażliwości	Komentarze
<p><b>Fagnani 2004 [6]</b></p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza prognozy rentowności i wpływu na budżet płatnika publicznego</p> <p><b>Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny szczepionki Infanrix hexa® dla płatnika publicznego, przy której przeprowadzenie szczepień wg nowego programu zamiast kontynuacji aktualnego programu szczepień osiąga próg rentowności;</li> <li>ocena wpływu wprowadzenia szczepionki Infanrix hexa® do programu szczepień na budżet płatnika publicznego (w oparciu o wyznaczoną cenę) i realizowalność szczepień p/wzw typu B.</li> </ul> <p><b>Kraj/waluta:</b> Francja/€</p> <p><b>Perspektywa:</b> - płatnika publicznego i wspólna</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci od 0 do 3 roku życia</p> <p><b>Porównywane interwencje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktualny program szczepień, obejmujący dwie odrębne szczepionki: monowalentną p/wzw B (HB Vax™ DNA 5, Engerix™ B10) i pięciowalentną p/krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis i Haemophilus influenzae typu b (Pentacoq™, Pentavac™, Infanrix Quinta™)</li> <li>nowy program szczepień, w którym uwzględniono sześciokomponentową p/wzw B, krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis i Haemophilus influenzae typu b (Infanrix hexa®)</li> </ul> <p><b>Miara efektu klinicznego:</b> nie porównywano skuteczności rozpatrywanych schematów szczepień.</p> <p><b>Kategorie kosztów:</b> - medyczne bezpośrednie.</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 3 lata w przypadku aktualnego programu szczepień, 2 lata</p>	<p><b>Koszty:</b></p> <p>Wyniki końcowe zawierały następujące dane: liczba wizyt, średnie koszty wizyt (€) i koszty zakupu szczepionek (€). W przypadku scenariusza istniejącego otrzymano następujące wyniki: 5,86, 179,5 i 136,4. W przypadku scenariusza przyszłego otrzymano następujące wyniki: 4, 122,5 i 189,3. Oszacowana cena (spełniająca warunek opłacalności nowego programu szczepień) preparatu Infanrix hexa® (€): 53,77</p>	<p>Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono ze względu na następujące parametry: odsetek szczepień szczepionką pięciokomponentową i monowalentną podawanych w trakcie jednej wizyty, odsetek wizyt u pediatry lub internisty, odsetek użycia komponenty pełnokomórkowej lub acelularnej krztuśca. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy podstawowej. Inną cenę preparatu otrzymano uwzględniając w analizie koszty niemedyczne: utracony czas pracy rodziców związany ze szczepieniem dziecka, koszty transportu dzieci do punktu szczepienia i koszty bólu i cierpienia dzieci powstałych w wyniku szczepienia.</p>	<p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>Wyniki analizy wykazują, że opłacalna cena szczepionki Infanrix hexa® uzyskana z uwzględnieniem poszerzonej perspektywy ekonomicznej (koszty bezpośrednie i pośrednie) pozostaje względnie blisko tej otrzymanej w wyniku prostej analizy wpływu na budżet (tylko koszty bezpośrednie). Wynik analizy nie wykazał znaczącej wrażliwości na zmiany wartości parametrów kluczowych.</p>



Cel/perspektywa badania	Metodyka	Wyniki	Analiza wrażliwości	Komentarze
	<p>w przypadku nowego programu szczepień;</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.</p> <p><b>Modelowanie:</b></p> <p>Obliczenia przeprowadzono dla hipotetycznej kohorty 1 000 noworodków w danym roku. Uwzględniono koszty szczepionki oraz koszty wizyty u pediatry lub internisty. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Przyjęto refundację szczepienia na poziomie 60%.</p>			



<b>Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie CEAR .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 36. Charakterystyka analiz ekonomicznych.....</b>	<b>56</b>

## 8. SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	38
Wykres 9 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności i analizy ekonomiczne	55

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (Załącznik do Zarządzenia Prezesa AOTM nr. 1/2010) [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf), dostęp 17.06.2013 r.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
3. Bernatowska E, Szczepionki wysokoskojarzone – nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2011 t. 8 nr 6.
4. Czajka H, Wysocki J, Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (HHE) po zastosowaniu skojarzonej, pełnokomórkowej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw), *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 1 (supl. 1): S 17–S 24.
5. Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL and Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35: 685-692, 2004.
6. Fagnani F, Le Fur C, Durand I, Gibergy M, Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of *Infanrix hexa* in the French childhood immunisation Schedule, *Eur J Health Econ.* 2004 Jun;5(2):143-9.
7. Główny Urząd Statystyczny, Podstawowe informacje o sytuacji demograficznej Polski w 2011 roku, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_12442\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12442_PLK_HTML.htm), dostęp 11.07.2013 r.
8. Główny Urząd Statystyczny, Praca a obowiązki rodzinne w 2010 r [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PW\\_praca\\_a\\_obowiazki\\_rodzinne\\_2010.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PW_praca_a_obowiazki_rodzinne_2010.pdf), dostęp 25.06.2013 r.
9. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2008-2035, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_5744\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_5744_PLK_HTML.htm), dostęp 25.06.2013 r.
10. Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny 2011, [www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs\\_rocznik\\_demograficzny\\_2011.zip](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2011.zip), dostęp 13.06.2013 r.
11. Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2011 r., [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm), dostęp 13.06.2013 r.
12. Główny Urząd Statystyczny, Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w I półroczu 2012 r., [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_685\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_685_PLK_HTML.htm), dostęp 25.06.2013 r.
13. Główny Urząd Statystyczny, Kwartalna informacja o rynku pracy (30.08.2012), [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PW\\_kwartalna\\_inf\\_o\\_rynku\\_pracy\\_2012.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PW_kwartalna_inf_o_rynku_pracy_2012.pdf), dostęp 25.06.2013 r.
14. *Infanrix hexa*<sup>®</sup>, Charakterystyka produktu leczniczego. Data on file.
15. *Infanrix*<sup>®</sup>-IPV/Hib, Charakterystyka produktu leczniczego. Data on file.
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2013. <http://www.nfz.gov.pl/>, dostęp 24.06.2013 r.
17. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C, Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children; *Vaccine* 21 (2003) 2003 – 2014.

18. Lieu T, Black S, Ray G, i wsp., The hidden costs of infant vaccination, *Vaccine* 19 (2001) 33 – 41.
19. OECD Family database [www.oecd.org/social/family/database](http://www.oecd.org/social/family/database), OECD - Social Policy Division - Directorate of Employment, Labour and Social Affairs, <http://www.oecd.org/els/familiesandchildren/38752721.pdf>, dostęp 25.06.2013 r.
20. Medycyna praktyczna – portal dla lekarzy, Indeks leków, [mp.pl](http://mp.pl).  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
24. Monitoring cen kwiecień, GSK, data on file.
25. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Szczepienia ochronne w Polsce w 2010 roku, Warszawa 2011.
26. Nolan T, Hogg G, Darcy M-A i wsp. A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity, *Vaccine* 19 (2001) 2127–2137.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.; *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia* 2012.
28. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009, M.P. Nr 99, poz. 1003, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_12117\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12117_PLK_HTML.htm), dostęp 25.06.2013 r.
29. Pentaxim, Charakterystyka produktu leczniczego. Data on file.
30. Program Szczepień Ochronnych na rok 2012, Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2011 r. (poz. 71).
31. Program Szczepień Ochronnych na rok 2013. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. (poz. 78).
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
33. Szczepienie dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała, Zalecenia polskiej grupy ekspertów, *Medycyna Praktyczna – Szczepienia*, 2012; 1; 32-43.
34. Tilson L, Thornton L, O’Flangan D, Johnson H, Barry M, Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation, *European Journal of Public Health*, Vol. 18, No. 3, 275 – 282
35. 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.
36. WHO, UNICEF, Immunization Summary. A statistical reference containing data through 2010 (The 2012 edition) WHO, UNICEF, Immunization Summary. A statistical reference containing data through 2010 (The 2012 edition). [http://www.childinfo.org/files/immunization\\_summary\\_en.pdf](http://www.childinfo.org/files/immunization_summary_en.pdf), dostęp 24.06.2013 r.
37. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, Wyniki zakończonych postępowań, <http://www.zzpprzymz.pl/wyniki-zakonczonych-postepowan.php?filtr=a>, dostęp 19.06.2013 r.

38. Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.
39. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
40. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis; *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):653-61;
41. Zhou F, Santoli J, Messonnier ML, Yusuf HR, Shefer A, Chu SY, Rodewald L, Harpaz R. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001; *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Dec;159(12):1136-44;
42. Portal Internetowy Medycyna Praktyczna <http://bazalekow.mp.pl/leki/items.html>, dostęp 14.06.2013 r.
43. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. Dz.U. 2012 nr 0 poz. 1026 <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120001026>, dostęp 11.06.2013 r.
44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031839>, dostęp 11.06.2013 r.
45. Załącznik nr. 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. *Monitor Polski* 2012 r. pozycja 836.
46. European Medicine Agency, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002702/smops/Positive/human\\_smop\\_000480.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002702/smops/Positive/human_smop_000480.jsp&mid=WC0b01ac058001d127), dostęp 14.06.2013 r.
47. Sanofi Pasteur, Informacja prasowa o zarejestrowaniu szczepionki Hexacima w Europie, [www.sanofi.pl/l/pl/pl/download.jsp?file=524BD498-C350-4F40-8957-3303D300DE7C.pdf](http://www.sanofi.pl/l/pl/pl/download.jsp?file=524BD498-C350-4F40-8957-3303D300DE7C.pdf), dostęp 14.06.2013 r.