

**Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®)
w profilaktyce zakażeń
pneumokokowych nowonarodzonych dzieci z
populacji ogólnej do ukończenia
drugiego roku życia
Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI


SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	7
1 CEL ANALIZY	10
2 METODY	11
2.1 Strategia analityczna.....	11
2.2 Populacja	11
2.3 Perspektywa analizy	13
2.4 Horyzont czasowy analizy.....	13
2.5 Technika analityczna	13
2.6 Model	13
2.7 Parametry modelu	16
2.7.1 Zapadalność na zakażenia	16
2.7.2 Śmiertelność w zakażeniach pneumokokowych	18
2.7.3 Pokrycie szczepionkowe	18
2.7.4 Wyszczepialność	19
2.7.5 Skuteczność szczepionek	19
2.7.6 Zastępowanie serotypów.....	22
2.7.7 Użyteczności stanu zdrowia	23
2.7.8 Koszty	23
2.8 Dyskontowanie	33
2.9 Walidacja modelu.....	34
2.9.1 Walidacja wewnętrzna.....	34
2.9.2 Walidacja konwergencji	34
2.9.3 Walidacja zewnętrzna.....	34
2.10 Analiza wrażliwości.....	38
3 WYNIKI	41
3.1 Porównanie szczepionki PCV-13 z brakiem szczepień	41



3.1.1	Scenariusz podstawowy.....	41
3.1.2	Analiza wrażliwości	43
3.2	Porównanie szczepionki PCV-13 z PHiD-CV	49
3.2.1	Scenariusz podstawowy.....	49
3.2.2	Analiza wrażliwości	52
3.3	Wyniki innych analiz	62
4	OGRANICZENIA	68
5	DYSKUSJA	71
6	WNIOSKI KOŃCOWE	74
7	ANEKS	75
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	75
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	84
7.3	Dane dotyczące kosztów	91
7.4	Checklista do minimalnych wymagań	103
	SPIS TABEL.....	106
	SPIS RYCIN.....	109
	PIŚMIENNICTWO.....	110

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95%CI	95% przedział ufności
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
GAVI	<i>The Global Alliance for Vaccines and Immunisation</i>
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NTHi	bezotczkowy <i>Haemophilus influenzae</i> (ang. <i>Non-typable Haemophilus influenzae</i>)
OIT	oddział intensywnej terapii
PCV-7	7-walentna szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, sko-niugowana, adsorbowana (Prevenar®)
PCV-13	13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, sko-niugowana, adsorbowana (Prevenar 13®)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PHiD-CV	10-walentna szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, sko-niugowana, adsorbowana (Synflorix®)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)



TISS-28	skala służąca do oceny natężenia wysiłku terapeutycznego. ang. <i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZP	zapalenie płuc
ZOMR	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZUŚ	zapalenie ucha środkowego

[REDACTED]

Zmiana perspektywy analizy na perspektywę połączoną ma niewielki wpływ na wartość ICUR.

Szczepionka PCV-13 vs szczepionka PHiD-CV

W 1-roczej perspektywie, wprowadzenie do refundacji szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom, przy pomocy szczepionki PCV-13, w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV, pozwoli zaoszczędzić:

- ok. 42 zachorowań na IChP (w tym 2 zgony z powodu IChP),
 - ok. 4 221. epizodów zapalenia płuc wymagającego leczenia szpitalnego (w tym 318 zgonów z powodu zapalenia płuc),
 - ok. 357 epizodów zapalenia płuc wymagającego leczenia ambulatoryjnego,
 - ok. 9 882 epizodów zapalenia ucha środkowego,
 - ok. 3 przypadków powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych,
- [REDACTED]

[REDACTED]

Zmiana perspektywy analizy na perspektywę połączoną ma niewielki wpływ na wartość ICUR.

Wnioski

Wprowadzenie do refundacji szczepień przeciw pneumokokom szczepionką Prevenar-13 przyniesie liczne korzyści zdrowotne i będzie działaniem efektywnym kosztowo. Wyniki analizy wskazują na efektywność kosztową stosowania szczepionki Prevenar 13 względem szczepionki PHiD-CV.

Słowa kluczowe

Streptococcus pneumoniae, szczepionka, PCV-7, PHID-CV, PCV-13, Prevenar, inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego, analiza ekonomiczna

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej wprowadzenia do refundacji szczepionki Prevenar 13 przeciwko pneumokokom u dzieci w porównaniu do 10-walentnej szczepionki Synflorix® lub braku szczepień.

W Tab. 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Element PICO	Definicja
Populacja	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia
Interwencja	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1, zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom:PHID-CV (Synflorix®)• brak szczepienia
Wyniki	koszt 1 roku życia w pełnym zdrowiu (koszt 1 QALY; ICUR)

2 METODY

2.1 Strategia analityczna

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. Analizowano korzyści zdrowotne i oszczędności z tytułu ochrony dzieci i dorosłych przed zakażeniami wywoływanymi przez *S. pneumoniae* poprzez szczepienie niemowląt w Polsce 4 dawkami szczepionki, tj. w schemacie 3+1. Przy ocenie efektywności kosztowej szczepień brano pod uwagę zarówno efekty bezpośrednie, jak i pośrednie szczepień.

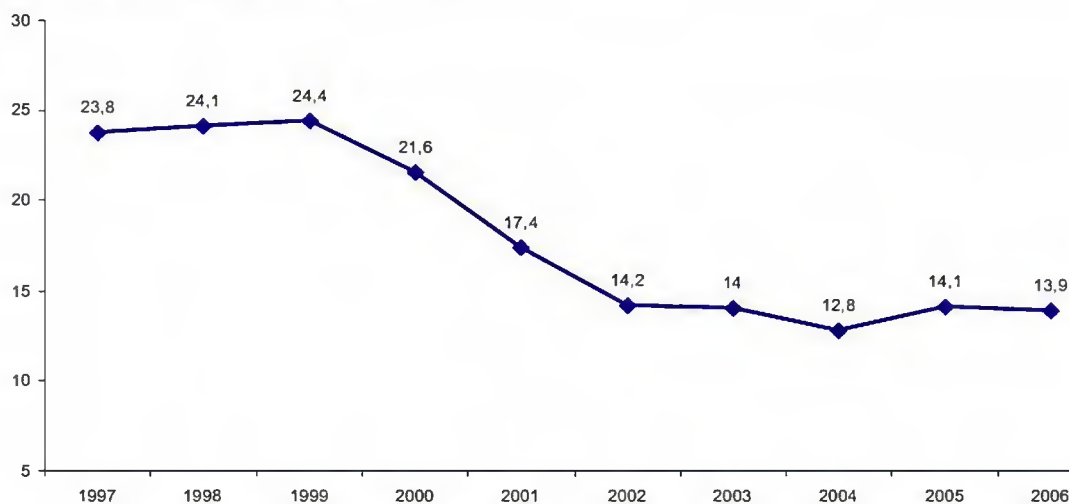
2.2 Populacja

Rozważaną w analizie ekonomicznej, populacją poddawaną szczepieniom są zdrowe dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia.

Wyniki zdrowotne będą analizowane w całej populacji Polski, przy założeniu że u dzieci poniżej 5. r.ż. będzie obserwowana skuteczność bezpośrednia oraz pośrednia szczepień, natomiast w populacji powyżej 5. roku życia obserwowana będzie tylko skuteczność pośrednia szczepień (tzw. efekt „herd immunity”). Wynikało to z typu wykorzystanego modelu, tj. ang. *steady state model*, który szacuje efektywność kosztową szczepienia dla stanu stabilnego, tj. po wystąpieniu efektu pośredniego. Dynamikę pojawienia się efektu odporności zbiorowiskowej na podstawie danych CDC z programu aktywnego monitorowania zakażeń na terenie Stanów Zjednoczonych przedstawia Ryc. 1. Zgodnie z obserwacją pełny efekt odporności zbiorowiskowej pojawił się w trzecim roku od wprowadzenia szczepień. Stan osiągnięty w 3. roku od wprowadzenia szczepień można uznać za stan stabilny przyjęty w modelu.

Efekt pośredni to obserwowany spadek zapadalności na zakażenia przed którymi chroni szczepienie u osób niezaszczepionych. Efekt ten wynika ze zmniejszenia prawdopodobieństwa zarażenia u osób niezaszczepionych spowodowanego mniejszą liczbą osób zarażonych w populacji.

Ryc. 1.
Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (Active Bacterial Core Surveillance), w latach 1997 – 2006. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (Źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹).



Dane dotyczące wielkości populacji, trwania życia pochodziły z dokumentów opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS).^{2,3}

Zgodnie z danymi GUS na dzień 31.12.2012 przyjęto, że populacja Polski wynosi 38 533 299 osób, a liczba żywo urodzonych rocznie – 378 882.³

Poniższa tabela przedstawia udział poszczególnych grup wiekowych w populacji Polski.

Tab. 2
Udział poszczególnych grup wiekowych w całkowitej ludności Polski (dane GUS za 2012 rok).

Grupa wiekowa	Liczba ludności w 2011 r.	Udział w populacji całkowitej	Przeciętne trwanie życia (lata)
<1	378 882	0,009832587	-
<2 lat	775 364	0,020121921	76,39696661
2-4 lata	1 280 891	0,033241146	74,15620946
5-17 lat	5 010 513	0,13003073	65,9397751
18-34 lat	9 983 669	0,259091987	51,23042204
35-49 lat	7 780 979	0,201928701	36,72239039
50-64 lat	8 214 170	0,213170692	23,88658563
65+ lat	5 487 713	0,142414824	11,72960843
RAZEM	38 533 299	1	-

2.3 Perspektywa analizy

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Będą brane pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analizy ekonomicznej określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 zaplanowano wykonanie analizy z perspektywy połączonej. Analiza ta zostanie wykonana pod warunkiem zidentyfikowania kosztów leczenia obciążających pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

Koszty analizowano dla rocznego horyzontu czasowego.

2.5 Technika analityczna


Zostanie przygotowane zestawienie kosztów i konsekwencji (analiza konsekwencji kosztów) oraz zostaną przeprowadzone: analiza użyteczności kosztów. Miarą efektów w analizie użyteczności kosztów będą lata życia skorygowane o jakość (inaczej – lata życia w pełnym zdrowiu, QALY).

2.6 Model

Analiza została wykonana za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę analizy, stworzonego w programie MS Office® Excel.

Model uwzględniał możliwość wystąpienia: posocznicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), zapalenia płuc z hospitalizacją, zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie, łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego zapalenia ucha środkowego (ZUŚ). Umiarkowane i ciężkie ZUŚ zostało zdefiniowane jako ZUŚ wymagające więcej niż 3 wizyt lekarskich i/lub wymagające tympanostomii. Ze względu na niską częstość występowania zapalenia ucha środkowego u starszych dzieci i dorosłych, zakładano, że osoby w wieku ≥ 5 lat nie są narażone na ryzyko związane z ZUŚ. Dopuszczono możliwość wystąpienia powikłań po ZOMR, tj. głuchoty i powikłań neurologicznych. Zdarzenia związane z chorobą pneumokokową nie wykluczają się wzajemnie, w związku z czym pacjenci mogą mieć więcej niż jedno zachorowanie na chorobę pneumokokową w ciągu rocznego cyklu modelu. Jeżeli osoby mają więcej niż jedno zdarzenie chorobowe w ciągu roku, ponoszą koszty i doświadczają utraty QALY związanej ze wszystkimi zdarzeniami. U pacjentów z ZOMR, posocznicą oraz szpitalnym zapaleniem płuc obserwowano zwiększoną śmiertelność. Założono, że wystąpienie ZUŚ i ambulatoryjnego ZP nie prowadzi do zgonu. Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 2.

Efekty szczepień analizowano w następujących grupach wiekowych: <2. r.ż., 2-4. r.ż., 5-17. r.ż., 18-34. r.ż., 35-49. r.ż., 50-64. r.ż., ≥ 65 . r.ż. Stratyfikacja wieku jest niezbędnym elementem analizy, ponieważ refundacja szczepień będzie ukierunkowana na konkretne



grupy wiekowe, a obserwowane prawdopodobieństwa zdarzeń różnią się w zależności od wieku. Tylko dzieci w wieku <2 lat kwalifikują się do podania szczepionki w ramach ochronnych refundacji aptecznej szczepień przeciwko pneumokokom.

Model śledzi zdarzenia związane z chorobą pneumokokową u osób w jednym z dwóch stanów szczepienia: nieszczepionych lub zaszczepionych. W oszacowaniu kosztów i efektów zdrowotnych uwzględniono występowanie skuteczności bezpośredniej i pośredniej szczepionki. Sposób oszacowania kosztów zamieszczono na Ryc. 3.

W modelu założono, że koszty i efekty szczepienia będą analizowane w pełnej populacji polskiej, a skuteczność pośrednia obserwowana jest we wszystkich grupach wiekowych.

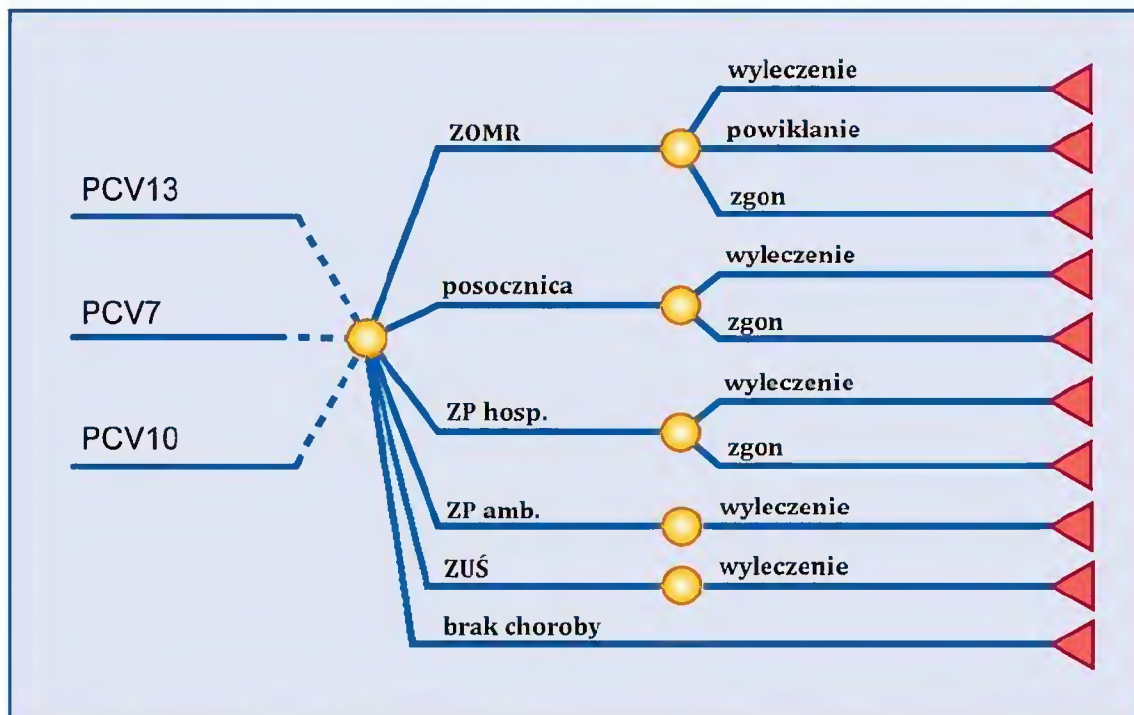
Zyskane lata życia oszacowano na podstawie danych dotyczących przewidywanej długości życia dla poszczególnych roczników. Uznano, że wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc lub ZUS nie wiąże się z utratą jakości życia ze względu na krótki okres trwania choroby. Dekrement użyteczności stanu zdrowia zastosowano jedynie w przypadku wystąpienia powikłania po ZOMR.

Koszty bezpośrednie medyczne zostały oszacowane poprzez przemnożenie liczby zachorowań przez koszt jednostkowy terapii.

W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych terapii. Działania niepożądane związane z podaniem szczepionek PHiD-CV oraz PCV-13 są rzadkie i mają z reguły charakter miejscowy.^{4,5} Koszty leczenia powikłań po podaniu szczepionek przeciw pneumokokom mogą zostać pominięte.

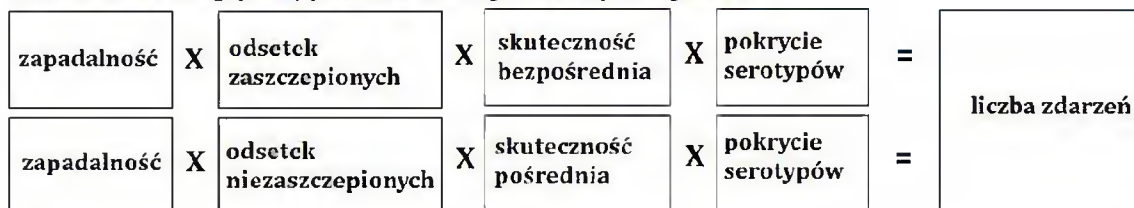
W modelu szacowano QALY, koszty oraz współczynnik ICUR.

Ryc. 2
Struktura modelu.

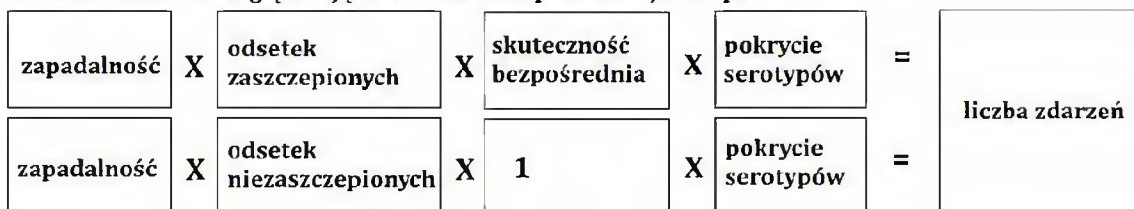


Ryc. 3
Sposób oszacowania kosztów w modelu.

Oszacowanie uwzględniające skuteczność pośrednią szczepionki



Oszacowanie nieuwzględniające skuteczności pośredniej szczepionki



2.7 Parametry modelu

2.7.1 Zapadalność na zakażenia

W Tab. 4 zamieszczono przyjęte założenia dotyczące epidemiologii chorób pneumokokowych (w tym posocznicy i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych), zapalenia płuc, zapalenia ucha środkowego w Polsce.

Zapadalność na posocznicę pneumokokową oraz pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) oszacowano na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny z 2012 roku.⁶

Zapadalność na zapalenie płuc, o jakiegokolwiek etiologii (wg ICD-10 J12-J18), wymagające hospitalizacji, oszacowano w oparciu o dane z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, prowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (PZH) z 2011 roku.⁷

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dla grup wiekowych poniżej 50 lat zapadalność na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie została oszacowana na podstawie raportu belgijskiej agencji HTA, przywołującego dane z bazy lekarzy rodzinnych INTEG0, z 2004 roku.¹⁰ Dane dla grup wiekowych ≥ 50 lat pochodziły z populacji polskiej w badaniu Tichopad 2013 (patrz Tab. 3).¹¹

Nie odnaleziono również polskich danych dotyczących zapadalności na zapalenie ucha środkowego. Tym samym wykorzystano dane dla Europy Centralnej z przeglądu systematycznego badań epidemiologicznych – Monasta 2012.⁸

Zapadalność na zapalenie ucha środkowego (ZUŚ) zróżnicowano na łagodne i umiarkowane do ciężkiego. Odsetek umiarkowanych i ciężkich zapaleń ucha środkowego (41%), oparto na danych z badania panelowego 200 lekarzy w Polsce (Arguedas 2010).⁹ Ciężkie zapalenia ucha środkowego zdefiniowano jako wymagające skierowania do specjalisty. Zapadalność na ZUŚ analizowano tylko dla grupy wiekowej do 4. r.ż.

Tab. 3

Dane z badania Tichopad 2013 dotyczące zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie w grupie wiekowej powyżej 50. r.ż. dla Polski.

	Dane z badania Tichopad 2013		Oszacowania dla grupy 50-64 lat
	powyżej 50 r.ż.	powyżej 65 r.ż.	
Populacja	13281964	5184564	8097400
Liczba ambulatoryjnych ZP	41918	22938	18980
Zapadalność na ambulatoryjne ZP [na 100 tysięcy]	315,6009156	442,4287	234,3962

Tab. 4
Założenia modelu: wyjściowa zapadalność z powodu chorób pneumokokowych.

Parametr	Grupa wiekowa						
	<2 lat	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
Zapadalność							
łagodne zapalenie ucha środkowego*	16 470,794	17 951,684	-	-	-	-	-
umiarkowane lub ciężkie zapalenie ucha środkowego*	11 445,806	12 474,899	-	-	-	-	-
zapalenie płuc niewymagające hospitalizacji**	1 557,0000	1 557,0000	194,3940	225,8289	296,4904	234,3962	442,4287
zapalenie płuc wymagające hospitalizacji***	4 227,1276	1 612,2989	304,3291	41,5541	67,9570	152,8286	666,2516
posocznica pneumokokowa†	2,9601	2,0675	0,4933	0,2476	0,4084	0,9887	2,9601
ZOMR o etiologii pneumokokowej‡	1,6766	1,1711	0,2794	0,1402	0,2313	0,5600	1,6766
% ZOMR, który jest powikłany głuchotą^^	13%	13%	6%	13%	13%	13%	13%
% ZOMR, który jest powikłany niepełnosprawnością^^	7%	7%	5%	7%	7%	7%	7%

* Zapadalność na ZUŚ: Monasta 2012⁹; udział umiarkowanych lub ciężkich ZUŚ w ogólnej liczbie ZUŚ: Arguedas 2010⁹;

** Liczba zapaleń płuc (bez względu na czynnik etiologiczny) leczona w podstawowej opiece zdrowotnej /100 000 w grupie wiekowej do 50 lat za bazą INTEGO/Beutels 2006¹⁰ (wartości dopasowane do grup wiekowych występujących w modelu, dane źródłowe zamieszczono w aneksie Tab. 65), dane dla grup wiekowych ≥50 lat za danymi z badania Tichopad 2013¹¹;

*** Liczba hospitalizacji z powodu zapalenia płuc – rozpoznania J12-J18 (bez względu na czynnik etiologiczny)/100 000, w Polsce, w 2011 roku, oszacowana na podstawie danych PZH o liczbie hospitalizacji. Dane dopasowano do grup wiekowych na podstawie stanu ludności w 2011 roku (źródło: GUS);

† oszacowano na podstawie danych PZH z 2012 roku ze stosunku zarejestrowanej liczby posocznicy względem liczby ZOMR (ok. 1,766);

‡ oszacowano na podstawie danych PZH z 2012 roku o liczbie przypadków zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu spowodowanych *S.pneumoniae* oraz danych o stanie ludności w 2012 roku (źródło: GUS);

^^ Lieu 2000¹² oraz Shepard 2007.¹³

2.7.2 Śmiertelność w zakażeniach pneumokokowych

W Tab. 5 zamieszczono dane dotyczące śmiertelności z powodu chorób pneumokokowych oraz zapalenia płuc w Polsce.

W modelu brano pod uwagę zwiększone ryzyko zgonu w przebiegu posocznicy pneumokokowej, ZOMR oraz zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Zakładano, że zapalenie płuc leczone w warunkach ambulatoryjnych, ma przebieg na tyle łagodny, że nie może prowadzić do zgonu. Zakładano również brak wpływu zapalenia ucha środkowego na śmiertelność.

Za badaniem von Kries 2000,¹⁴ śmiertelność w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych przyjęto na poziomie 9,8% (zakładano, że w grupie dorosłych śmiertelność będzie zbliżona do dzieci). Dane te są zgodne z polskimi obserwacjami, prowadzonymi jednakże na znacznie mniejszej liczbie pacjentów – śmiertelność na poziomie 10,7% u 28 dzieci z badania Konior 2009.¹⁵

Śmiertelność w zapaleniu płuc leczonym w warunkach szpitalnych oszacowano na podstawie danych PZH o liczbie hospitalizacji oraz danych GUS o liczbie zgonów z powodu zapalenia płuc (ICD-10: J12-J18) w 2011 roku.

Tab. 5
Śmiertelność w przebiegu ZOMR, posocznicy pneumokokowej i zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji.

Parametr	Grupa wiekowa						
	<2 lat	2-4 lat	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
śmiertelność w ZOMR [%] [#]	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8
śmiertelność w sepsie pneumokokowej [%] [#]	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
śmiertelność w zapaleniu płuc wymagającym hospitalizacji [%] ^{##}	0,13403	0,079466	0,474471	5,220459	7,504478	10,19461	22,46766

[#] von Kries 2000¹⁴

^{##} na podstawie danych PZH z 2011 roku dotyczących chorobowości szpitalnej oraz danych GUS z 2011 roku o liczbie zgonów z powodu zapalenia płuc (ICD-10: J12-J18), dopasowane dla grup wiekowych zdefiniowanych w modelu (oszacowanie zamieszczone w aneksie Tab. 64).

2.7.3 Pokrycie szczepionkowe

Pokrycie szczepionkowe uzyskano z publikacji Skoczyńska 2011,¹⁶ podsumowującego występowanie *Streptococcus pneumoniae* w Polsce w latach 2006-2009. Wartości z pu-

blikacji dostosowano do grup wiekowych występujących w modelu. Dane zamieszczono w Tab. 6.

Odnaleziono również dane o pokryciu szczepionkowym z 2010⁵⁰ i 2011⁸⁰ roku z bazy KOROUN. Zdecydowano się wykorzystać dane z 2006-2009 roku ze względu na większą pulę izolatów, która posłużyła do wyznaczenia wartości. Ponadto dane z 2011 roku opublikowane w formie prezentacji na stronie KOROUN nie zawierały informacji o pokryciu szczepionkowym dla PCV-7, co jest niezbędne do oszacowania skuteczności szczepionek PCV-13 i PHiD-CV. Uzasadnienie wyboru i dyskusję bardziej szczegółowo zamieszczono w rozdziale 4.

Tab. 6
Pokrycie szczepionkowe szczepionek PCV-7, PCV-13 i PHiD-CV w odniesieniu do serotypów *Streptococcus pneumoniae* występujących w Polsce w latach 2006-2009 (Źródło: Skoczyńska 2011).¹⁶

Szczepionka	Pokrycie szczepionkowe w grupach wiekowych						
	<2	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
PCV-7	0,649	0,741	0,451	0,385	0,339	0,354	0,395
PCV-13	0,818	0,926	0,765	0,57	0,584	0,641	0,636
PHiD-CV	0,727	0,815	0,69	0,476	0,425	0,437	0,506

2.7.4 Wyszczepialność

Przy braku kosztów szczepionki ponoszonych przez świadczeniobiorców obserwowana wyszczepialność jest duża, tj. 99% w Kielcach (schemat 2+1),⁴¹ 90% w Niemczech (schemat 3+1) oraz 92% na Słowacji (schemat 2+1).¹⁷ W Niemczech i na Słowacji szczepionki są dostępne na rynku aptecznym na receptę. W Kielcach szczepionki były refundowane ze środków samorządowych. Na Słowacji szczepienie przeciw pneumokokom jest obowiązkowe natomiast w Niemczech rekomendowane. Tym samym za najbardziej zbliżone warunki refundacji szczepionki Prevenar 13 do wnioskowanych w Polsce można uznać występujące w Niemczech. Za danymi z Niemiec założono, że szczepieniem zostanie objętych 90% dzieci (stan stabilny modelu). W Niemczech, wyszczepialność na poziomie 70% uzyskano już w pierwszym roku wprowadzenia szczepień.¹⁷

2.7.5 Skuteczność szczepionek

2.7.5.1 Skuteczność bezpośrednia szczepień

Ponieważ brakuje danych na temat skuteczności bezpośredniej szczepionek PCV-13 i PHiD-CV, założono oszacowanie tych parametrów w oparciu o udowodnioną w bada-

[REDACTED]

niach klinicznych skuteczność szczepionki PCV-7. Założono, że skuteczność szczepionek PCV-13 i PHiD-CV będzie taka sama jak szczepionki PCV-7 dla chorób spowodowanych zakażeniem pneumokokami, tj. posocznicy oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Skuteczność bezpośrednią szczepionki PCV-13 dla chorób o jakiegokolwiek etiologii, tj. zapalenia płuc i ZUŚ oszacowano z uwzględnieniem danych na temat pokrycia serotypów przez odpowiednie szczepionki na podstawie następującego wzoru:

$$DE\ PCV13 = DE\ PCV7 + DE\ PCV7 * (Ser\ PCV13 - Ser\ PCV7) / Ser\ PCV7$$

gdzie:

DE PCV13 – skuteczność bezpośrednia szczepionki PCV-13

DE PCV7 – skuteczność bezpośrednia szczepionki PCV-7

Ser PCV13 – pokrycie serotypów *S. pneumoniae* dla szczepionki PCV-13

Ser PCV7 – pokrycie serotypów *S. pneumoniae* dla szczepionki PCV-7

Skuteczność bezpośrednia szczepionki PHiD-CV została oszacowana w taki sam sposób jak dla szczepionki PCV-13.

Dodatkowo autorzy modelu umożliwili oszacowanie skuteczności pośredniej po dodatkowym uwzględnieniu współczynnika immunogenności (ma odzwierciedlać wpływ mniejszej immunogenności szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV-7 na skuteczność szczepienia). Nie uwzględniono zmniejszenia immunogenności ze względu na małą wiarygodność takiego założenia. Szczepionka PHiD-CV została zarejestrowana na podstawie porównania immunogenności ze szczepionką PCV-7. Nie wykazano, by mniejsza immunogenność szczepionki PHiD-CV wpływała na jej skuteczność.¹⁸

Efekt bezpośredni zastosowano tylko dla grup wiekowych objętych szczepieniem. Zastosowany typ modelu szacuje koszty i konsekwencje zdrowotne dla stanu stabilnego (ang. *steady state model*), tj. sytuacji ujawnienia wszystkich efektów szczepienia, głównie efektu pośredniego szczepienia, występującego po kilku latach od rozpoczęcia powszechnych szczepień (patrz ograniczenia modelu).^{19,20,41} Model umożliwia uwzględnienie spadku skuteczności pośredniej szczepionki o 3% rocznie (McIntosh 2005) w 3 grupie wiekowej, tj. 5-17 lat o ile osoby te były zaszczepione. Obecnie w Polsce szczepienia przeciwko pneumokokom nie obejmują znaczącej liczby dzieci, jednak ze względu na typ modelu przyjęto, że dzieci poniżej 5 roku są zaszczepione. Wszystkie osoby z pozostałych grup wiekowych, nie kwalifikują się do szczepień i są traktowane w tym modelu jako nieszczepione.

W Tab. 7 zamieszczono przyjęte w analizie ekonomicznej szacunki skuteczności pośredniej szczepionek, odpowiednio PCV-13 oraz PHiD-CV oraz skuteczność dla szczepionki PCV-7, na podstawie której uzyskano wartości dla pozostałych szczepionek.

Tab. 7
Oszacowanie skuteczności bezpośredniej szczepionek.

	Posocznicza	ZOMR	ZP - hospitalizacja	ZP-leczenie ambulatoryjne	ZUŚ bez powikłań	ZUŚ z powi- kłaniami
Skuteczność bezpośrednia						
PCV-7	0,94*	0,94*	0,255†	0,06‡	0,07§	0,15¶
PCV-13**	0,94	0,94	0,321402	0,075624	0,088228	0,18906
PHiD-CV**	0,94	0,94	0,285647	0,067211	0,078413	0,16803

* na podstawie wartości z publikacji Black 2006;²¹; † na podstawie wartości z publikacji Hansen 2006;²²
‡ na podstawie wartości z publikacji Ray 2006;²³; § na podstawie publikacji Fireman 2003;²⁴ wskaźnik dla wieku 0-6 miesięcy skorygowany na podstawie rekomendacji zamieszczonych w publikacji Ray 2008;²⁵
¶ średnia dla grup wiekowych z przedziału do 2. r.ż. z publikacji Ray 2006;²³ ** oszacowania na podstawie zamieszczonych powyżej wzorów;

2.7.5.2 Skuteczność pośrednia szczepień

Dane dotyczące skuteczności pośredniej dla szczepionki PCV7 zostały zaczerpnięte z publikacji Strutton 2012²⁶.

Ze względu na krótki okres od wprowadzenia szczepienia PCV-13 do powszechnych programów szczepień dostępne są jedynie wstępne dane dotyczące efektu *herd-immunity*. Dane te wskazują, że szczepienie PCV-13, podobnie jak w przypadku PCV-7, skutkuje pojawieniem się efektu odporności grupowej w grupie niezaszczepionej.^{27,28,29} Tym samym podjęto decyzję o oszacowaniu skuteczności pośredniej szczepionki PCV-13 na podstawie skuteczności pośredniej dla szczepionki PCV-7 po uwzględnieniu zwiększenia skuteczności związanej z większym pokryciem szczepionkowym szczepionki PCV-13. Dodatkowy efekt wynikający ze zwiększenia pokrycia szczepionkowego został konserwatywnie zmniejszony o połowę.

Skuteczność pośrednią dla szczepionki PHiD-CV oszacowano tak jak dla szczepionki PCV-13.

Wzór do oszacowania skuteczności pośredniej zamieszczono poniżej:

$$IE_{PCV13} = IE_{PCV7} + [IE_{PCV7} * (Ser_{PCV13} - Ser_{PCV7}) / Ser_{PCV7}] * 0,5$$

gdzie:

IE_{PCV13} – skuteczność pośrednia szczepionki PCV-13

IE_{PCV7} – skuteczność pośrednia szczepionki PCV-7

Ser_{PCV13} – pokrycie szczepionkowe szczepionki PCV-13

Ser_{PCV7} – pokrycie szczepionkowe szczepionki PCV-7

W Tab. 8 zamieszczono przyjęte w analizie ekonomicznej szacunki skuteczności pośredniej szczepionek, odpowiednio PCV-13 oraz PHiD-CV oraz skuteczność dla szczepionki PCV-7, na podstawie której uzyskano wartości dla pozostałych szczepionek.

Tab. 8
Oszacowanie skuteczności pośredniej szczepionek.

Parametr	<2 lat	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
Szczepionka PCV7*							
Posocznica	0,56	0,43	0,41	0,43	0,43	0,38	0,19
ZOMR	0,56	0,43	0,41	0,43	0,43	0,38	0,19
ZP, leczone szpitalnie	0,23	0,19	0,28	0,18	0,18	0,17	0,17
ZP, leczone ambulatoryjnie	0,1649	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, łagodne	0,2121	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, umiarkowane lub ciężkie	0,1548	0	0	0	0	0	0
Szczepionka PCV13							
Posocznica	0,63291	0,48368	0,55273	0,53331	0,58538	0,53404	0,24796
ZOMR	0,63291	0,48368	0,55273	0,53331	0,58538	0,53404	0,24796
ZP, leczone szpitalnie	0,25995	0,21372	0,37747	0,22325	0,24504	0,23891	0,22186
ZP, leczone ambulatoryjnie	0,18637	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, łagodne	0,23972	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, umiarkowane lub ciężkie	0,17496	0	0	0	0	0	0
Szczepionka PHID-CV							
Posocznica	0,59365	0,45147	0,51864	0,48082	0,48454	0,42455	0,21670
ZOMR	0,59365	0,45147	0,51864	0,48082	0,48454	0,42455	0,21670
ZP, leczone szpitalnie	0,24382	0,19949	0,35419	0,20127	0,20283	0,18993	0,19389
ZP, leczone ambulatoryjnie	0,17481	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, łagodne	0,22485	0	0	0	0	0	0
ZUŚ, umiarkowane lub ciężkie	0,16410	0	0	0	0	0	0

* Wartości dla skuteczności pośredniej szczepionki PCV-7 na podstawie publikacji Strutton 2012²⁶

2.7.6 Zastępowanie serotypów

W wielu badaniach epidemiologicznych oceniających zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową obserwowano spadek zachorowań na IChP spowodowane szczepami szczepionkowymi z równoczesnym zwiększeniem liczby zachorowań na IChP spowodowane szczepami nieszczepionkowymi. W modelu jest możliwość uwzględnienia tego efektu poprzez odrębny mechanizm. Podjęto decyzję o braku korekty skuteczności pośredniej szczepionki w zapobieganiu IChP ze względu na to, że wartości skuteczności pośredniej uzyskane z publikacji Strutton 2012²⁶ (za Miller 2011²⁰) uwzględniają wzrost liczby zachorowań na IChP spowodowane szczepami nieszczepionkowymi.

Podobna sytuacja dotyczy skuteczności dla pozostałych stanów zdrowia, tj. zapalenia płuc i zapalenia ucha środkowego.

2.7.7 Użyteczności stanu zdrowia

Przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne badań użyteczności dla powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, tj. dla utraty słuchu i powikłań neurologicznych w trzech bazach: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane w dniu 28.10.2013. Strategie wyszukiwania oraz diagram QUOROM zamieszczono w aneksie (7.2).

Odnalezione wartości wstawione do modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9
Wartości użyteczności dla powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.

Kod publikacji	Wartości użyteczności	
	Utrata słuchu	Powikłania neurologiczne
Morrow 2007	0,8	0,6

2.7.8 Koszty

2.7.8.1 Koszt szczepionki



Cenę 1 dawki dziesięciowalentnej szczepionki PHiD-CV założono na 118,75 zł, za ceną szczepionki zaakceptowaną w przetargu przez Ministerstwo Zdrowia w 2013 roku (92,59 zł) powiększoną o podatek VAT, marżę hurtową i marżę detaliczną (patrz Tab. 11, Tab. 12).³⁰

Założono, że obie szczepionki będą stosowane w schemacie 3 + 1. Podanie szczepionki przez pielęgniarkę wymaga wcześniejszego badania lekarskiego. Podanie oraz badanie wykonywane jest w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Zgodnie z rozporządzeniem podstawowa opieka zdrowotna jest rozliczana na zasadzie rocznej stawki kapitacyjnej, tj. koszt roczny za pacjenta nie zależy od liczby udzielonych porad. Tym samym w modelu założono, że koszt podania wynosi 0 zł. Dodatkowo dawki szczepionki mogą być dołączone do innych szczepień zawartych w kalendarzu szczepień obowiązkowych np.:

- z 1. szczepieniem DTP-Polio,

- z 2. dawką DTP-Polio,
- wraz z szczepionką MMR.

Dołączenie szczepień przeciwko pneumokokom do szczepień rozpisanych w obowiązującym kalendarzu zwiększa szansę na stosowanie się do zaleceń medycznych (wzrost *compliance*) oraz ogranicza obciążenie podstawowej opieki zdrowotnej wprowadzeniem do refundacji szczepionki przeciw pneumokokom.

Działania niepożądane związane z podaniem szczepionek PHiD-CV oraz PCV-13 są rzadkie i mają z reguły charakter miejscowy.^{18,76} Koszty leczenia powikłań po podaniu szczepionek przeciw pneumokokom mogą zostać pominięte.

Tab. 10

Cena netto (zł)	Cena urzędowa (zł)	Cena hurtowa (zł)	Cena detaliczna (zł)	Odpłatność

Tab. 11

Cena dawki szczepionki Synflorix (PHiD-CV) na podstawie ceny zaakceptowanej przez Ministerstwo Zdrowia w przetargach.

Cena netto (zł)	Cena urzędowa (zł)	Cena hurtowa (zł)	Cena detaliczna (zł)	Odpłatność
92,59259249*	100,00	105,00	118,75	

* cena zadeklarowana w przetargu w 2013 roku; na potrzeby porównania założono refundację szczepionki [redacted] że szczepionki będą refundowane w ramach odrębnych grup limitowych ze względu na różnice w pokryciu szczepionkowym przekładającym się na ogólną skuteczność szczepień

Tab. 12

Koszt dawki szczepionki stosowanej w grupie ryzyka na podstawie przetargów Ministerstwa Zdrowia.

Nazwa przedmiotu zamówienia	Rok	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Całkowita końcowa wartość zamówienia netto [zł]	Koszt dawki szczepionki netto [zł]
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 m-ca do 5 roku	2008	ZZP-70/08	30 100	4219626	140,18691
	2009	ZZP-46/09	15 000	2 102 804,00	140,18693
	2010	ZZP-61/10	30 000	4205607	140,1869
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia	2011	ZZP-56/11	16 600	2305555	138,88886
		ZZP-107/11	29 000	4027777,77	138,88889
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 2 roku życia		ZZP-18/11	19 000	1759259,26	92,592593
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia	2012	ZZP-17/12	30 000	4166388,89	138,87963
		ZZP-62/12	15 960	2216666,67	138,88889
Skoniugowana szczepionka		ZZP-27/12	30 000	4166388,89	138,87963

Nazwa przedmiotu zamówienia	Rok	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Całkowita końcowa wartość zamówienia netto [zł]	Koszt dawki szczepionki netto [zł]
p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką PCV-13		ZZP-122/12	28 000	3888888,89	138,88889
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką PCV-10		ZZP-48/12	5 528	511851,85	92,592592
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 10-walentną - PCV-10	2013	ZZP-15/13	3 430	317592,59	92,592592
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13-walentną - PCV-13		ZZP-141/12	15 000	2083333,33	138,88889
		ZZP-13/13	43 780	6080555,56	138,88889
		ZZP-46/13	10 000	1388888,89	138,88889
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci		ZZP-16/13	40 490	3749074,07	92,592592

2.7.8.2 Pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Koszt pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oszacowano w oparciu o następujące założenia:

- pacjenci z ZOMR leczeni są w warunkach szpitalnych, według procedury JGP A57: 5.51.01.0001057 (Choroby zapalne układu nerwowego);
- 56,8% hospitalizowanych z ZOMR wymaga pobytu na OIT; średnia długość pobytu na OIT wynosi 6,5 dnia (dane z obserwacji 342 dzieci IChP – Beutels 2006, 10 str. 20, Table 1, Vergison 2006³¹),
- ze względu na brak danych o średniej punktacji TISS wśród pacjentów z ZOMR wymagających leczenia na OIT, w oparciu o skalę TISS-28 i hipotetyczne procedury wykonywane w tej grupie pacjentów, założono, że średnia punktacja TISS-28 wyniesie 30 punktów;
- wszystkie hospitalizacje będą poprzedzone konsultacją w izbie przyjęć;
- w scenariuszu podstawowym uznano, że koszt funkcjonowania izby przyjęć nie zależy bezpośrednio od wystąpienia konsultacji tym samym pominięto ten koszt.

Ostateczny koszt leczenia pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oszacowano na 10 569,85 zł dla dzieci oraz 9 867,19 zł dla dorosłych. Dane zamieszczono w Tab. 13.

Tab. 13
Zestawienie kosztów leczenia ZOMR.^{32,33}

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy/procedury	Wartość punktowa*	Koszt [PLN]
1	A57	5.51.01.0001057	Choroby zapalne układu nerwowego	77	4 004,00
2	-	5.53.01.0003030	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena wg skali TISS-28 - 30 pkt	30,54‡	5 863,19‡
3	-	5.53.01.0004030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena wg skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	34,20‡	6 565,85‡
Ostateczny koszt leczenia ZOMR dla pacjentów pediatrycznych (koszt z wiersza 1 i 3)					10 569,85
Ostateczny koszt leczenia ZOMR dla pacjentów dorosłych (koszt z wiersza 1 i 2)					9 867,19

* 1 punkt=52 zł; † koszt po założeniu, że 56,8% hospitalizowanych z ZOMR wymaga pobytu na OIT a średnia długość pobytu na OIT wynosi 6,5 dnia; ‡ wartość punktowa jednego dnia hospitalizacji

2.7.8.3 Sepsa pneumokokowa

Koszty leczenia sepsy pneumokokowej, oszacowano w oparciu o następujące założenia:

- wszyscy pacjenci z sepsą pneumokokową leczeni są w warunkach szpitalnych, według procedury JGP S56: 5.51.01.0016056 (Posocznica o ciężkim przebiegu);
- 5,82% hospitalizowanych z posocznicą wymaga pobytu na OIT a średnia długość pobytu na OIT wynosi 0,57 dnia (patrz Tab. 15; dane z obserwacji 342 chorych z IChP – Beutels 2006,10 Vergison 2006³¹),
- ze względu na brak danych o średniej punktacji TISS wśród pacjentów z sepsą pneumokokową wymagających leczenia na OIT, w oparciu o skalę TISS-28 i hipotetyczne procedury wykonywane w tej grupie pacjentów, założono, że średnia punktacja TISS-28 wyniesie 30 punktów,
- wszystkie hospitalizacje będą poprzedzone konsultacją w izbie przyjęć (założenia jak w oszacowaniu dla ZOMR, tj. koszt uwzględniono tylko w analizie wrażliwości),

Ostateczny koszt leczenia szpitalnego sepsy pneumokokowej oszacowano na 7 339 zł dla dzieci i 7 332,68 zł dla dorosłych. Zestawienie kosztów leczenia sepsy pneumokokowej zamieszczono w Tab. 14.

Tab. 14
Zestawienie kosztów leczenia sepsy pneumokokowej.^{32,33}

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa*	Koszt [PLN]
1	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	140	7 280
2	-	5.53.01.0003030	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena wg skali TISS-28 - 30 pkt	30,54‡	52,68‡
3	-	5.53.01.0004030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena wg skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	34,20‡	59,00‡
Ostateczny koszt leczenia posocznicy dla pacjentów dorosłych (koszt z wiersza 1 i 2)					7 332,68
Ostateczny koszt leczenia posocznicy dla dzieci (koszt z wiersza 1 i 3)					7 339,00

* 1 punkt=52 zł; ‡ koszt po założeniu, że 5,82% hospitalizowanych z posocznicą wymaga pobytu na OIT a średnia długość pobytu na OIT wynosi 0,57 dnia (patrz Tab. 15); 10 ‡ wartość punktowa jednego dnia hospitalizacji

Tab. 15.
Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006 / Beutels 2006, Table 1, str. 20).

	% IChP	% IChP o charakterze innym niż ZOMR	Długość hospitalizacji (dni)	Odsetek wymagających OIT wśród hospitalizowanych	Odsetek wymagających OIT wśród IChP o charakterze innym niż ZOMR	Długość pobytu w OIT
Posocznica	1,50%	1,72%	14,4	80%	1,38%	13,7
Bezożniskowa bakteremia	52,90%	60,67%	8,1	0,60%	0,36%	1
Pneumonia krwiopochodna	24,60%	28,21%	8,9	2,50%	0,71%	5
Pneumonia krwiopochodna powikłana ropniakiem opłucnej	5,30%	6,08%	17,9	50%	3,04%	11
Inne	2,90%	3,33%	14,4	10%	0,33%	2
Średnio w IChP o innym niż ZOMR charakterze	87,20%	100,00%			5,82%	0,57 (średnia ważona)

* dotyczy 1,5% wszystkich pacjentów z IChP, czyli 2,9917808% pacjentów z posocznicą

2.7.8.4 Zapalenie płuc

Koszt leczenia szpitalnego oszacowano na podstawie danych NFZ. Zidentyfikowano 3 grupy JGP, w ramach których odbywa się leczenie pacjentów z rozpoznaniem zapalenia płuc o etiologii bakteryjnej.

Koszt leczenia oszacowano po uwzględnieniu udziału tych procedur na podstawie liczby wystąpień w 2012 roku. Założono, że wszystkie hospitalizacje będą poprzedzone konsultacją w izbie przyjęć (patrz Tab. 25). Tak jak w przypadku innych hospitalizacji pominięto koszt konsultacji na izbie przyjęć.

Ostateczny koszt leczenia szpitalnego zapalenia płuc u dzieci i dorosłych oszacowano odpowiednio na: 2 971,09 zł i 1 490,40 zł. Zestawienie kosztów zamieszczono w Tab. 17.

Koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc u dzieci i dorosłych, bez względu na etiologię oszacowano biorąc pod uwagę, że chorzy będą wymagali średnio 2 porad u lekarza rodzinnego i terapii antybiotykowej (Tab. 18). Przyjęto, że koszt porad wynosi 0 zł ze względu na rozliczanie kosztów podstawowej opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną niezależną bezpośrednio od liczby udzielonych pacjentowi porad.

Koszty antybiotykoterapii oszacowano w oparciu o wytyczne leczenia przygotowane na zlecenie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków.³⁴ Dane z wytycznych uzupełniono o informacje z ChPL, jednak informacje w wytycznych były traktowane jako główne źródło danych. Zalecenia dotyczące dawek oraz substancji czynnych oraz czasu trwania antybiotykoterapii zamieszczono w Tab. 16.

Szacunki kosztów leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w najstarszej grupie wiekowej – powyżej 65 r.ż. oszacowano w empirycznym badaniu kosztów 100 pacjentów w wieku podeszłym (Jahnz-Różyk 2010).³⁵ Koszt ten wyniósł 185,98 zł. W badaniu nie wyróżniono perspektywy NFZ. Szacunkowe dane dotyczące kosztów leczenia ambulatoryjnego osób starszych z zapaleniem płuc ≥ 50 . r.ż. opublikowano również w badaniu Tichopad 2013.¹¹ W badaniu nie przedstawiono dokładnie metodyki szacowania kosztów oraz perspektywy analizy. Tym samym dane z badania Tichopad 2013 (bardziej aktualne niż z badania Jahnz-Różyk 2010) wykorzystano w analizie wrażliwości. W badaniu Tichopad 2013 koszty bezpośrednie medyczne leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc oszacowano na 42,58 euro, tj. 178,41 zł (średni kurs w miesiącu listopad 2013 1 euro = 4,19 zł).³⁶

Tab. 16
Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii.³⁴

Grupa wiekowa	Zalecenia
od 4. miesiąca do 5. r.ż.	Amoksycylina w dawce 75-90 mg/kg/dobę w dwóch dawkach. Zaleca się leczenie trwające 5 dni w lżejszych przypadkach leczonych ambulatoryjnie.
od 5. r.ż. do 15. r.ż.	U dzieci między 5 a 15 rokiem życia zaleca się stosowanie amoksycyliny, ampicyliny lub makrolidu. Czas terapii to 7-10 dni , 5 dni w przypadku azytromycyny.

Grupa wiekowa	Zalecenia
dorośli (w tym pacjenci powyżej 15. roku życia)	W pierwszym rzucie leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych jest zalecane zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec <i>Streptococcus pneumoniae</i> , przede wszystkim amoksycyliny 3 x 1 g doustnie lub ampicyliny w dawce 4 x 1 g dożylnie. Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego.

Tab. 17
Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w w warunkach szpitalnych.³²

Grupa	Kod produktu	Liczba wystąpień	Liczba wystąpień - dorośli	Liczba wystąpień - dzieci	Udział procedury w leczeniu dorosłych >18 r.ż.	Udział procedury w leczeniu dzieci	Wycena punktowa*	Koszt (PLN)
D48 Zapalenie płuc bez powikłań	5.51.01.0004048	30917	27216	3701	0,6948	0,0731	25	1300
D47 Zapalenie płuc z powikłaniami	5.51.01.0004047	12627	11955	672	0,3052	0,0133	37	1924
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	5.51.01.0014004	79088	0	46259†	0	0,9136	60	3120
Średni koszt hospitalizacji dorosłych								1 490,40
Średni koszt hospitalizacji dzieci								2 971,09

* 1punkt=52 zł; † 58,49% pacjentów z rozpoznaniem zapalenie płuc bakteryjne lub nieokreślone; liczba wystąpień za statystyką JGP z 2012 roku.

Tab. 18.
Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w zależności od wieku.

Grupa wiekowa	Antybiotykoterapia		Zaboleźni	Komentarz
	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt z perspektywy podjętej (PLN)		
<2 r.ż.	9,4	11,89	Zakres masy ciała 10-13 kg: do oszacowań przyjęto 11 kg, koszt na podstawie preparatów w płynie	Amoksylicyna w dawce zgodnej z wytycznymi (średnia arytmetyczna dawki, tj. 82,5 mg/kg/dobę przez 5 dni), ³⁴ średnia masa ciała na podstawie siatki centylowej. ⁹⁰
2-4 r.ż.	12,81	16,21	Zakres masy ciała 13-17 kg: do oszacowań przyjęto 15 kg, koszt na podstawie preparatów w płynie	
5-17 r.ż.	14,3	29,55	Dawkowanie leków przyjęto za opisany w ChPL. Czas leczenia przyjęto za wytycznymi, tj. 5 dni dla azytromycyny i 7 dni dla pozostałych leków. ³⁴ Średnią masę ciała oszacowano na podstawie siatek centylowych (zamieszczono w aneksie). ⁹⁰ Dokładne informacje o oszacowaniu kosztu antybiotykoterapii w grupie od 5. do 17. r.ż. zamieszczono w aneksie (Tab. 61, Tab. 62, Tab. 63).	Koszty oszacowano dla substancji wymienionych w wytycznych. Pominęto ampicylinę z uwagi na brak refundacji produktu z tą substancją czynną. Brano pod uwagę amoksylicynę, refundowane makrolidy (azytromycynę, erytromycynę, klarytromycynę, roksytromycynę, spiramycynę). Udział tych leków w terapii uznano za równomierny z uwagi na brak wiarygodnych danych na temat częstości stosowania tych leków w leczeniu zapalenia płuc. Koszt leczenia poszczególną substancją czynną (z podziałem na postać płynną i stałą) oszacowano po uwzględnieniu sprzedanych mg substancji w okresie styczeń-wrzesień 2013 ³⁷ dla produktów leczniczych występujących w obwieszczeniu Ministra Zdrowia ze stycznia 2014. ³⁸ Postać płynna podawana jest dzieciom.
18-34 r.ż.	14,84	19,53	Amoksylicyna w dawce zgodnej z wytycznymi, tj. 3x 1g przez 7 dni. ³⁴	Amoksylicyna jest najskuteczniejszym antybiotykiem względem <i>S. pneumoniae</i> – główny patogen zapalenia płuc. ³⁴
35-49 r.ż.	14,84	19,53		
50-64 r.ż.	14,84	19,53		
≥65 r.ż.	14,84	19,53		

* nie skorzystano ze średniej dawki dobowej (DDD) z uwagi na zróżnicowanie dawkowania w zależności od wieku. Takie podejście pozwala na zróżnicowanie kosztów antybiotykoterapii dla grup wiekowych występujących w modelu.

2.7.8.5 Zapalenie ucha środkowego

Koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia ucha środkowego o przebiegu łagodnym, bez względu na etiologię oszacowano biorąc pod uwagę, że chore dzieci będą wymagały średnio 2 porad u lekarza rodzinnego i terapii antybiotykowej zgodnej z Rekomendacjami postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego z 2009 roku³⁴ (Tab. 19).

Zgodnie z wytycznymi w antybiotykoterapii ostrego zapalenia ucha środkowego stosuje się amoksyycylinę w dawce 75-90 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg. Czas leczenia wynosi 5 dni u dorosłych i dzieci powyżej 2. r.ż. U młodszych dzieci leczenie powinno trwać 10 dni.³⁴

Tab. 19.
Koszty leczenia zapalenia ucha środkowego.

Grupa wiekowa	Antybiotykoterapia		Komentarz
	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt z perspektywy połączonej (PLN)	
Zapalenie ucha środkowego łagodne			
<2 r.ż.	18,79	23,78	Amoksyycylina w dawce zgodnej z wytycznymi (średnia arytmetyczna dawki, tj. 82,5 mg/kg/dobę) przez 10 dni, ³⁴ średnia masa ciała na podstawie siatki centylowej. ⁹⁰ Podawany preparat w formie płynnej.
2-4 r.ż.	12,81	16,21	Amoksyycylina w dawce zgodnej z wytycznymi (średnia arytmetyczna dawki, tj. 82,5 mg/kg/dobę) przez 5 dni, ³⁴ średnia masa ciała na podstawie siatki centylowej. ⁹⁰ Podawany preparat w formie płynnej.
Zapalenie ucha środkowego umiarkowane do ciężkiego			
<2 r.ż.	89,99	94,97	antybiotykoterapia jak dla łagodnego ZUS + koszty zabiegu ambulatoryjnego nacięcia błony bębenkowej (myringotomii) u 44% pacjentów
2-4 r.ż.	84,01	87,41	

* założono, że u dzieci poniżej 4 r.ż. stosuje się amoksyycylinę w postaci płynnej

Koszty leczenia umiarkowanego lub ciężkiego zapalenia ucha środkowego, bez względu na etiologię, oszacowano przy założeniach że:

- u wszystkich dzieci jest przeprowadzana terapia antybiotykowa;
- u części pacjentów przeprowadzany jest zabieg myringotomii, zgodnie z danymi z badania Arguedas 2010⁹;
- pominięto koszty hospitalizacji ze względu na mały odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji oraz brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów w wieku poniżej 4 lat hospitalizowanych z powodu zapalenia ucha środkowego (patrz Tab. 21).

Tab. 20

Koszt zabiegu nacięcia błony bębenkowej w ramach myringotomii.³⁹

Kod produktu	Kod grupy	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt produktu* [PLN]
5.31.00.0000058	Z105	Nacięcie błony bębenkowej – inne	20	161,80

* 1 punkt = 8,90 zł (patrz Tab. 60)

Tab. 21

Hospitalizacje związane z zapaleniem ucha środkowego.³²

Kod grupy	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt produktu [PLN]	Liczba pacjentów z kodem kierunkowym H65†	Odsetek pacjentów w wieku poniżej 6 lat†
C34	Małe zabiegi uszu *	13	676,00	1808	42,13%
C57	Inne choroby gardła, uszu i nosa	22	1 144,00	2903	16,59%
C31	Kompleksowe zabiegi uszu	162	8 424,00	1650	12,78%
C33	Średnie zabiegi uszu	20	1 040,00	22	15,24%
Przybliżone oszacowanie liczby hospitalizacji z powodu zapalenia ucha środkowego w grupie ≤6 lat					1274*


* ok. 0,44% wszystkich przypadków ciężkiego lub umiarkowanego zapalenia ucha środkowego; † Statystyka JGP

2.7.8.6 Powikłania

Do powikłań po ZOMR należą powikłania wczesne i powikłania odległe. Do odległych powikłań należą: porażenia nerwów czaszkowych z zaburzeniami słuchu oraz opóźnienie rozwoju somatycznego i psychoruchowego.⁴⁰ Nie odnaleziono polskich badań określających zużycie zasobów w opiece nad dziećmi z powikłaniami po ZOMR. Ze względu na brak danych o dokładnym charakterze powikłań somatycznych i psychoruchowych oraz o ciężkości tych powikłań jakiegokolwiek oszacowania byłyby obarczone dużym błędem. Uwzględnienie takich oszacowań zmniejszyłoby koszty wprowadzenia szczepień, jednak wielkość efektu jest trudna do ustalenia. Tym samym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów związanych z wystąpieniem powikłań po ZOMR. Zgodnie z założeniami autorów modelu wystąpienie powikłania wiązało się ze zmniejszeniem jakości życia pacjentów bez dodatkowych kosztów. Jest to założenie konserwatywne (na niekorzyść szczepienia), wynikające z niepewności oszacowań kosztów powikłań w tym powikłań neurologicznych.

2.8 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM:

- 
-
- nie zastosowano dyskontowania kosztów z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy;
 - zastosowano dyskontowanie wyników zdrowotnych (utracone lata życia, powikłania).

Nie stosowano dyskontowania kosztów z uwagi na brak szacowania kosztów wykraczających poza roczny horyzont czasowy. Wynika to z założenia braku kosztów powikłań po ZOMR w kolejnych latach.

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

2.9.2 Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji, na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych. Zidentyfikowano 17 analiz, z czego 15 porównywało szczepionkę PCV-13 z PHiD-CV. Osiem analiz wykonano za pomocą modeli uwzględniających całą populację. Pozostałe modele były modelami kohortowymi.

Model wykorzystany w raporcie jest modelem uwzględniającym całą populację Polski z tego względu porównano wyniki tego modelu z wynikami analiz ekonomicznych opartych na modelach populacyjnych.

We wszystkich analizach, bez względu na finansowanie projektu, szczepionka PCV-13 była efektywniejsza kosztowo w porównaniu z brakiem szczepień i szczepionką PCV-7. Zróżnicowanie wartości ICER wynikało z różnic w danych kosztowych, a zwłaszcza kosztu dawki szczepionki.

Spośród 8 analiz 6 wskazywało na przewagę PCV-13 nad PHiD-CV pod względem efektywności kosztowej, z czego 4 były finansowane przez Pfizer a 2 przez GAVI Alliance. Na przewagę PHiD-CV nad PCV-13 wskazywały 2 analizy, w tym jedna finansowana przez GSK. Na różnicę miały wpływ przyjęte założenia dotyczące profilaktyki ZUS.

2.9.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja w oparciu o dane dla PCV-7

Polskie dane umożliwiły wykonanie walidacji zewnętrznej dla liczby zapaleń płuc leczonych w ramach hospitalizacji (Tab. 22).⁴¹ Wyniki modelu wskazują na mniejszą redukcję zapadalności niż dane obserwacyjne. Tym samym założenia w modelu dotyczące skuteczności względem zapalenia płuc hospitalizowanego, można uznać za konserwatywne.

Zapadalność na IChP w 8 krajach w grupie wiekowej <2. r.ż. po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 zmniejszyła się o 37 do 80% dla IChP bez względu na serotyp *S.pneumoniae*.⁴² Wyniki modelu dla PCV-7 wskazują na ok. 60,5% zmniejszenie częstości IChP bez względu na serotyp. Redukcja zapadalności dla ogólnej populacji w modelu przy szczepieniu PCV-7 wyniosła ok. 24%, natomiast w publikacjach zebranych w Tab. 23 od 4,76 do 44,67%.

Odsetek zaoszczędzonych przypadków zapalenia ucha środkowego oszacowany w modelu (Tab. 24) porównano z danymi obserwacyjnymi z Kanady, USA, Włoch, Grecji (Ryc. 4). Oszacowana redukcja zapadalności dla ZUS w modelu dla grupy <5. r.ż. była zbliżona do wartości obserwowanej w Kanadzie, natomiast wartość dla grupy wiekowej <2. r.ż. były niższe niż obserwowane.

Tab. 22

Porównanie oszacowań modelu z wynikami badania obserwacyjnego w Kielcach: zapadalność na zapalenie płuc hospitalizowane.⁴¹

		Badanie z Kielc dla PCV-7	Wyniki z modelu dla PCV-7
Sytuacja przed szczepieniem	Zapadalność (na 100 tysięcy)	492,5584189	330,0049409
	Liczba zdarzeń	1025	127 228
	Populacja	208097,1435	38 553 299
Sytuacja po szczepieniu	Zapadalność (na 100 tysięcy)	308,9511084	238,1554716
	Liczba zdarzeń	633	91 817
	Populacja	204886,7872	38 553 299
Zmniejszenie zapadalności na zapalenie płuc leczone w ramach hospitalizacji		0,372754453	0,278327558

Tab. 23

Porównanie oszacowań modelu z wynikami badań obserwacyjnych: zapadalność na IChP. (zmodyfikowano na podstawie Fitzwater 2012⁴²).

Publikacja	Kraj	Lata oszacowania zapadalności		Rok wprowadzenia powszechnych szczepień	Redukcja zapadalności dla grupy wiekowej <2 lat	Redukcja zapadalności dla populacji ogólnej
		przed wprowadzeniem szczepień	po wprowadzeniu szczepień			
Hennessy 2005	USA	1995-2000	2001-2003	2000	0,632763	0,334802
Hanquet 2011	Belgia	2002-2003	2008	2007	0,364688	bd

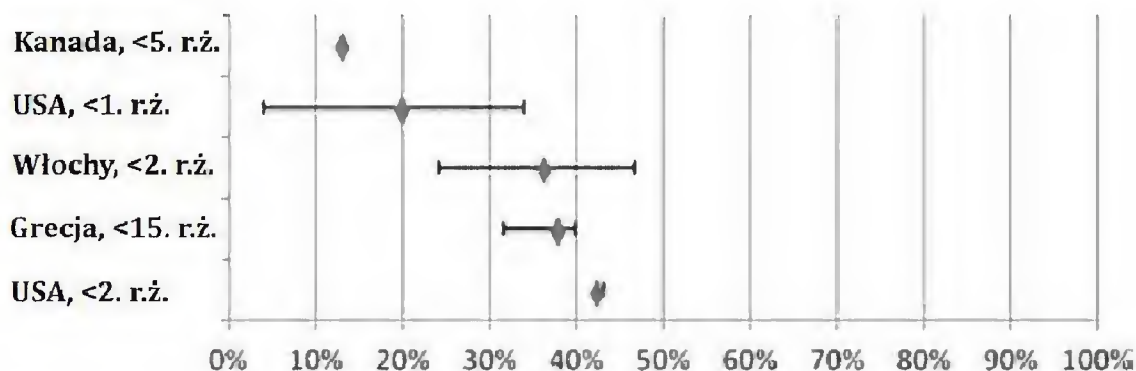
Publikacja	Kraj	Lata oszacowania zapadalności		Rok wprowadzenia powszechnych szczepień	Redukcja zapadalności dla grupy wiekowej <2 lat	Redukcja zapadalności dla populacji ogólnej
		przed wprowadzeniem szczepień	po wprowadzeniu szczepień			
Williams 2010	Australia	2002-2004	2007	2005	0,744139	bd
Pilishvili 2010	US	1998-1999	2007	2000	0,760892*	0,446721
Kellner 2009	Kanada	1998-2001	2003-2007	2002	0,76834†	bd
Vestrheim 2008	Norwegia	2004-2005	2007	2006	0,677843‡	bd
Harboe 2010	Dania	2000-2007	2008	2007	0,565693	0,127551
Miller 2011	UK	2000-2006	2009-2010	2006-2007	0,564576	0,341615
Simonsen 2011	USA	1996-1999	2005-2006	2000	0,802158	bd
Foster 2011	Anglia	2004-2006	2007-2009	2006-2007	0,376045	0,047619
Ruckinger 2009	Niemcy	1997-2003	2007-2008	2006	0,45	bd

* dla grupy <5. roku życia; † z wyłączeniem dzieci do 6. miesiąca życia; ‡ dla grupy <1. roku życia

Tab. 24
Redukcja zapadalności na ZUŚ oszacowana przez model.

	Łagodne ZUŚ	Umiarkowane lub ciężkie ZUŚ
Dla grupy wiekowej <2. r.ż.	26,17%	26,89%
Dla grupy wiekowej <5. r.ż.	13,36%	18,28%

Ryc. 4
Dane z badań obserwacyjnych dotyczących redukcji zapadalności na powikłane ZUŚ (Fit-zwatter 2012⁴²).



Walidacja w oparciu o dane dla PCV-13

Zgodnie z danymi z badania przeprowadzonego na Alasce po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 nie zaobserwowano przypadków IChP wywołanych szczepem szczepionkowym

w grupie zaszczepionej PCV-13.⁴³ W modelu przyjęto skuteczność bezpośrednią względem IChP wywołanych serotypem szczepionkowym na poziomie 94% obserwowaną dla szczepionki PCV-7.

Wyniki analizy wskazują na zmniejszenie liczby przypadków IChP wywołanych *S. pneumoniae* o 77,18% po wprowadzeniu PCV-13 względem braku szczepień, natomiast o ok. 42,21% względem szczepienia PCV-7 w grupie wiekowej <2 lat. Dane z 8 szpitali ze Stanów Zjednoczonych (dotychczas obowiązujący system szczepień PCV-7) wskazują na redukcję liczby hospitalizacji o 53% w grupie wiekowej <2 lat.⁴⁴ Dane z Izraela wskazują na redukcję przypadków IChP o 48% po wprowadzeniu PCV-7 i o 69% po wprowadzeniu PCV-13 w grupie wiekowej <2 lat.⁴⁵ Dane z Madrytu wskazują na 55% zmniejszenie zapadalności na IChP w grupie <5 lat po wprowadzeniu PCV-13 względem powszechnych szczepień PCV-7.⁴⁶ Wyniki modelu wskazują na redukcję wynoszącą ok. 48,16% dla grupy wiekowej <5 lat.

Zgodnie z wynikami modelu wprowadzenie PCV-13 powoduje zmniejszenie liczby zapaleń płuc leczonych w szpitalu o ok. 47,40% oraz zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie o ok. 24,17% w grupie wiekowej <2 lat. W Argentynie po wprowadzeniu szczepień PCV-13 obserwowano spadek potwierdzonych zapaleń płuc wynoszący ok. 33,9% w grupie wiekowej <1 roku.⁴⁷

2.10 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości będzie miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). W ramach analizy wrażliwości zostanie zbadany wpływ zmiany następujących parametrów:

- stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTM;*
- braku efektu pośredniego szczepionki oraz brak wyszczepienia dzieci powyżej 2. r.ż., tj. wyszczepiona tylko grupa poniżej 2.r.ż.- co ma odpowiadać pierwszemu rokowi wprowadzenia szczepienia;
- braku efektu pośredniego szczepionki – zaszczepiona grupa jak w scenariuszu podstawowym to dzieci poniżej 5. r.ż. (w celu oceny wpływu efektu pośredniego na wyniki analizy);
- brak efektu pośredniego dla szczepionki PHiD-CV, ze względu na brak danych potwierdzających występowanie tego efektu po zastosowaniu powszechnych szczepień szczepionką PHiD-CV, podczas gdy informację o występowaniu efektu pośredniego dla szczepionki PCV-7 potwierdzają wyniki badań obserwacyjnych a zapis o występowaniu tego efektu zawarto w ChPL szczepionki Prevenar®.⁴⁸ Zgodnie z danymi o nosicielstwie nosowogardłowym, szczepionka PCV-13 w podobnym stopniu jak PCV-7 zmniejsza nosicielstwo nosowo-gardłowe szczepów szczepionkowych;⁴⁹
- zmiany schematu szczepienia z 3+1 na 2+1 (ograniczenie: zmiana wpływała tylko na koszty szczepień);
- zmiany odpłatności szczepionki [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Oszacowanie kosztów szczepionek zamieszczono w [REDACTED]. Na podstawie danych z publikacji Snedecor 2009,⁸⁸ założono występowanie efektu pośredniego szczepień. Stwierdzono, że w grupie wiekowej <5 lat obserwowano większe zmniejszenie zapadalności na IChP niż wynikające z wyszczepialności w przypadku zaszczepienia 70% dzieci (Ryc. 5);
- uwzględnienia kosztu konsultacji na izbie przyjęć (Tab. 26);
- zmiana kosztu leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w grupie powyżej 50. r.ż. na koszt zamieszczony w publikacji Tichopad 2013 (polskie badanie kosztowe);
- pokrycie serotypów z 2010 roku (Skoczyńska 2011b⁵⁰) patrz Tab. 27. Wykorzystano w analizie wrażliwości zamiast w analizie dla scenariusza podstawowego ze względu na małą liczebność populacji, tj. 268 izolatów na wszystkie analizo-

* nie dyskontowano kosztów, koszty oszacowano dla rocznego horyzontu czasowego

wane grupy wiekowe (729 izolatów z lat 2006-2009 w tym 511 z 2008-2009 roku).

Koszt konsultacji ostrodyżurowej oszacowano w oparciu o dane ze Szpitala Klinicznego przy ul. Marszałkowskiej w Warszawie. Wartość kontraktu NFZ wynosi 5 630 zł za dzień pracy izby przyjęć (procedura 03.4900.008.03) w okresie styczeń-grudzień 2013 roku. W okresie od października do grudnia 2007 roku (92 dni pracy) na Izbie Przyjęć skonsultowano 4 542 dzieci, co daje 49 konsultacji dziennie. Tym samym wartość konsultacji jednego dziecka można oszacować na 114,04 zł.

Tab. 25
Koszt konsultacji na izbie przyjęć.⁵¹

Izba przyjęć	Kontrakt za miesiąc styczeń 2013 [PLN]	Koszt dnia pracy izby przyjęć [PLN]	Liczba dzieci leczonych w okresie 92 dni	Liczba konsultacji dziennie	Koszt konsultacji jednego dziecka [PLN]
Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny przy ulicy Marszałkowskiej w Warszawie	174 530	5 630	4 542	49	114,04

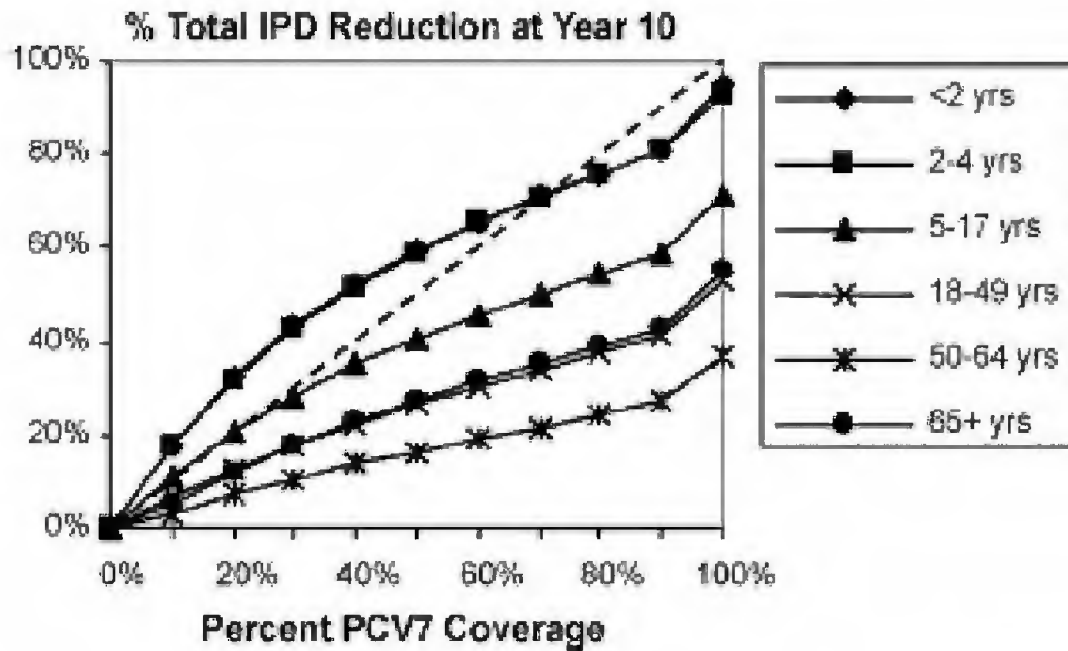
Tab. 26
Koszty jednostkowe po uwzględnieniu kosztów konsultacji na izbie przyjęć.

Nazwa	Koszt w grupie pediatrycznej (<18 lat) [PLN]	Koszt w grupie dorosłych [PLN]
Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc	3085,13	1604,48
Koszt leczenia sepsy pneumokokowej	7453,04	7446,72
Koszt leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	10683,89	9981,23

Tab. 27
Pokrycie szczepionkowe szczepionek PCV-7, PCV-13 i PHID-CV w odniesieniu do serotypów *Streptococcus pneumoniae* występujących w Polsce w 2010 roku (Źródło: Skoczyńska 2011b).⁵⁰

Szczepionka	Pokrycie szczepionkowe w grupach wiekowych						
	<2	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
PCV-7	67,8	66,7	73,7	26,65	38,467	44,2	38,15
PHID-CV	71	71,5	85,25	36,65	43,15	51,3	46,1
PCV-13	93,7	90,6	89,1	53,3	63	70,15	73,1

Ryc. 5
Zmniejszenie liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej po 10 latach od wprowadzenia szczepień w zależności od pokrycia dla PCV-7 (za Snedecor 2009).⁸⁸



3 WYNIKI

3.1 Porównanie szczepionki PCV-13 z brakiem szczepień

3.1.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych sposobów postępowania przedstawia **Tab. 30**. Zamieszczono również tabelę zawierającą szczegółowe dane dotyczące liczby epizodów zakażeń pneumokokowych oraz zgonów (Tab. 29).

Wprowadzenie do refundacji szczepionki Prevenar 13® spowoduje zmniejszenie liczby epizodów IChP o 42%, zapaleń płuc wymagających hospitalizacji o 34%, zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie o 3%. Dzięki wprowadzeniu szczepień można uniknąć około 111 756 przypadków ZUŚ, 7 przypadków głuchoty oraz 4 przypadków powikłań neurologicznych po IChP (Tab. 29). Oszacowano, że refundacja szczepień przy wyszczepialności 90% pozwoli na uniknięcie 2 336 zgonów.

Tab. 29
Konsekwencje zdrowotne wprowadzenia do refundacji szczepień PCV-13: scenariusz podstawowy, PCV-13 vs brak szczepień.

	Brak szczepień	Szczepienia PCV-13	Różnica (brak szczepień – PCV-13)
Szczepienia			
Roczna liczba dzieci rozpoczynających szczepienie	0	340 993,80	-340 993,80
Zachorowania			
IChP	377,06	218,12	158,94
ZP leczone szpitalnie	127 227,79	83 492,26	43735,53
ZP leczone ambulatoryjnie	130 904,82	126 628,96	4275,86
Zapalenie ucha środkowego	606 186,63	494 430,25	111756,38
Głuchota po IChP	17,72	10,25	7,47
Niepełnosprawność po IChP	9,14	5,28	3,86
Zgony			
IChP	16,25	9,40	6,85

3.1.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma nieuwzględnienie w analizie efektu pośredniego szczepionki (Tab. 32). Taki scenariusz jest bardzo mało prawdopodobny, gdyż już po kilku latach szczepień PCV-7 obserwowano efekt pośredni szczepień (patrz Ryc. 4).



Zmiana schematu szczepień zmniejsza koszty szczepienia, co powoduje zmniejszenie ICUR o ok. 40%. Ograniczeniem modelu jest brak wpływu liczby dawek na skuteczność szczepionek. Zmniejszenie ICUR jest obserwowano również po zmianie źródła danych o pokryciu szczepionkowym na dane z 2010 roku.

Zmiana kosztów jednostkowych leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc a także hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, ZOMR i posocznicy nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy.

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w tabelach poniżej. Ceny progowe dla analizowanych scenariuszy zamieszczono w [redacted].

Tab. 32

A table with a grid structure, where most of the content is obscured by black redaction boxes. Only the grid lines and some small white areas are visible.

[Redacted]

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

3.2 Porównanie szczepionki PCV-13 z PHiD-CV

3.2.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych sposobów postępowania przedstawia Tab. 38. Zamieszczono również tabelę zawierającą szczegółowe dane dotyczące liczby epizodów zakażeń pneumokokowych oraz zgonów (Tab. 37).

Zastosowanie szczepionki PCV-13 zamiast PHiD-CV pozwoli zmniejszyć liczbę epizodów IChP o 16,1%, zapaleń płuc wymagających hospitalizacji o 4,8%. Dzięki wprowadzeniu szczepień szczepionką PCV-13 zamiast szczepionką PHiD-CV można uniknąć 357 zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie, 9 882 epizodów ZUŚ, 2 powikłań w postaci głuchoty oraz 1 powikłania neurologicznego po IChP (Tab. 37).

[Redacted content]

Tab. 37
Konsekwencje zdrowotne wprowadzenia obowiązkowych szczepień PCV-13: scenariusz podstawowy, PCV-13 vs PHiD-CV.

	Szczepienia PHiD-CV	Szczepienia PCV-13	Różnica (PHiD-CV – PCV-13)
Szczepienia			
Roczna liczba dzieci rozpoczynających szczepienie	340 993,80	340 993,80	0
Zachorowania			
IChP	218,12	260,08	-41,96
ZP leczone szpitalnie	83 492,26	87 713,41	-4221,15
ZP leczone ambulatoryjnie	126 628,96	126 985,47	-356,51
Zapalenie ucha środkowego	494 430,25	504 312,31	-9882,06
Głuchota po IChP	10,25	12,23	-1,98
Niepełnosprawność po IChP	5,28	6,30	-1,02
Zgony			
IChP	9,40	11,21	-1,81
ZP leczone szpitalnie	7 911,27	8 229,12	-317,85
Zgony (łącznie)	7 920,67	8 240,33	-319,66



3.2.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma niewzględnienie w analizie efektu pośredniego szczepionki (Tab. 41). Taki scenariusz jest bardzo mało prawdopodobny, gdyż po wprowadzeniu szczepień PCV-7 obserwowano efekt pośredni szczepionki.



Analiza dla pokrycia szczepionkowego z 2010 roku zwiększa efektywność kosztową szczepienia PCV-13 względem PHiD-CV o ok. 45%.

Podobnie jak dla porównania szczepienia PCV-13 z brakiem szczepień zmiana wartości kosztów jednostkowych leczenia chorób wpływa nieznacznie na wyniki analizy.

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w tabelach poniżej. Wyniki analizy progowej dla scenariuszy zamieszczono w [redacted].

Tab. 41

[REDACTED]



3.3 Wyniki innych analiz

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 25 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki PCV-13 u dzieci do 2. r.ż. w profilaktyce zakażeń pneumokokowych spełniających kryteria selekcji. Opis procesu i strategii wyszukiwania oraz diagram QUOROM zostały zamieszczone w aneksie (7.1). Zestawienie tych analiz zamieszczono w Tab. 47.

W analizach farmakoekonomicznych wykorzystywano trzy typu modeli:

- model populacyjny (10 analiz),
- model kohortowy (14 analiz),
- model dynamiczny (1 analiza).

Wszystkie analizy poza Kulpeng 2013 wskazywały na przewagę szczepionki PCV-13 nad brakiem szczepień. Wyniki analizy Kulpeng 2013 dla drugiej ocenianej szczepionki – PHID-CV również wskazywały na brak efektywności kosztowej szczepionki względem braku szczepień. Zróżnicowanie wartości ICER w analizach wynikało w głównej mierze ze zróżnicowania kosztu dawki szczepionki (3,5\$ za dawkę w publikacji Kim 2010 - Gambia; 4 708€ (za 10 dawek) w publikacji Diez-Domingo 2011 - Hiszpania).

W 22 badaniach oceniono jednocześnie szczepionkę PCV-13 i PHID-CV. Dziesięć z 22 analiz wskazywało na przewagę PCV-13, z czego 4 nie były finansowane przez podmiot odpowiedzialny. Na przewagę PHID-CV wskazywało 8 analiz w tym jedna finansowana przez Ministerstwo Zdrowia Kolumbii, druga o niekreślonym finansowaniu. Pozostałe 6 analiz zostało przygotowanych dzięki grantom GSK. Na wynik porównania PCV-13 z PHID-CV w głównej mierze wpływały założenia dotyczące profilaktyki ZUŚ. W części analiz nie uwzględniono profilaktyki ZUŚ.^{59,60,70} Pozostałe analizy różniły się wartością dodatkowego efektu wynikającego ze skuteczności szczepionki PHiD-CV względem ZUŚ spowodowanego NTHi. Wielkość efektu, była uzależniona od przyjętego odsetka ZUŚ spowodowanego NTHi.

Tab. 47
Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj analizy	Finansowanie analizy	Typ modelu	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Uwzględnione choroby	Wyniki analizy
Struktura modelu bazująca na całej populacji							
Chuck 2010 ⁵²	Alberta, Kanada	Wyeth Canada	stabilny model, horyzont 1-roczy na podstawie modelu Bedart 2009	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	nie opisano	IChP (ZP hospitalizowane, 2DMR, bakteremia z hospitalizacją lub bakteremia leczona ambulatoryjnie), ZUŚ, ZP leczone ambulatoryjnie	PHID-CV oraz PCV-13 zdominowały PCV-7; PCV-13 zdominowało PHID-CV (bez uwzględnienia dodatkowego efektu NTHi), PHID-CV zdominowało PCV-13 po uwzględnieniu dodatkowego efektu NTHi dla szczepionki PHID-CV
Bakir 2012 ⁵³	Turcja	GSK	Statyczny model decyzyjny, 1-roczy horyzont	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+1	IChP, hospitalizowane ZP, hospitalizowane ZUŚ, ambulatoryjne ZUŚ	Dominacja PHID-CV nad PCV-7 i PCV-13.
Klok 2013 ⁵⁴	Dania, Szwecja	Pfizer, Autorzy pracują w Pfizer	Ten sam model co w publikacji Strutton 2012	PCV-13, PHID-CV	2+1	IChP, ZP, ZUŚ	Dominacja PCV-13 nad PHID-CV.
Newall 2011 ⁵⁵	Australia	GSK	Statyczny, deterministyczny model ze stanami przejściowymi; 5-letni horyzont, ale powikłania, które wystąpiły w tym okresie analizowano w 100-letnim horyzoncie	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0 lub 3+1	IChP (ZDMR, bakteremia), ZUŚ (hospitalizowane lub ambulatoryjne); ZP (hospitalizowane lub ambulatoryjne)	Uwzględniono dodatkowy efekt szczepionki PHID-CV w profilaktyce ZUŚ (spowodowanego NTHi). Szczepionki PHID-CV i PCV-13 uznano za efektywne kosztowo w porównaniu ze szczepionką PCV-7. ICER dla porównania braku szczepienia ze szczepionką PCV-13 i PHID-CV wyniósł odpowiednio 5\$ 300\$ i 50 200\$.
Strutton 2012 ²⁶	Grecja, Holandia, Niemcy	Pfizer, Autor pracuje w Pfizer	Drzewo decyzyjne; 1-roczy horyzont; cała populacja podzielona na grupy wiekowe	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+1	IChP, ZP, ZUŚ	Stosowanie szczepionki PCV-13 powodowało oszczędności lub było efektywne kosztowo w porównaniu ze szczepionką PHID-CV oraz PCV-7 dla wszystkich wykonanych analiz przy założeniu występowania efektu pośredniego.

Kod publikacji	Kraj analizy	Finansowanie analizy	Typ modelu	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Uwzględnione choroby	Wyniki analizy
Mucino-Ortega 2011 ⁵⁶	Meksyk	Pfizer, Autorzy pracują w Pfizer	Model decyzyjny, roczny horyzont czasowy, cała populacja	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	PCV-7, PCV-13: 2+1; PHID-CV: 3+1	Bakteremia, bakteryjne ZOMR, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie, ZUS	Zastosowanie którejkolwiek szczepionki zdominowało scenariusz braku szczepień. Wyniki analizy wskazują, że szczepienie PCV-13 wiąże się z mniejszymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu ze szczepieniem PHID-CV.
Urena 2011 ⁵⁷	Argentyna	Nie zamieszczono danych o finansowaniu	TRIVAC deterministyczny model ze stanami przejściowymi dla grupy wiekowej 0-5 lat.	Brak szczepień, PHID-CV, PCV-13	3+1	ZUS, ZP, IChP (bakteriemia lub ZOMR)	Obie szczepionki uznane za efektywne kosztowo w porównaniu z brakiem szczepień (<3xPKB na mieszkańca). ICER dla porównania PCV-13 z PHID-CV wyniósł 28 147\$/DALY. Różnice w kosztach ogólnych wynikały z większej skuteczności szczepionki PHID-CV w profilaktyce AOM. Różnice dotyczące efektów zdrowotnych wynikały z większej skuteczności szczepionki PCV-13 w profilaktyce IChP oraz zapalenia płuc.
Earnshaw 2012 ⁵⁸	Kanada	Pfizer	Drzewo decyzyjne, cała populacja podzielona na grupy wiekowe,	PCV-13, PHID-CV	2+1	IChP, ZP, ZUS	Szczepionka PCV-13 zdominowała szczepionkę PCV-7 zarówno dla analizy z uwzględnieniem efektu pośredniego jak i bez.
Nakamura 2011 ⁵⁹	Kraje o średnich dochodach w tym Polska**	GAVI Alliance	Model statyczny, oparty na drzewach decyzyjnych, horyzont 10-letni	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0	ZP pneumokokowe, ZOMR pneumokokowe, inne IChP niż ZP i ZOMR	Zgodnie z wytycznymi WHO szczepienie szczepionką PCV-13 i PHID-CV będzie efektywne kosztowo dla wszystkich krajów objętych analizą oraz wysoce efektywne kosztowo (<1xPKB/mieszkańca) odpowiednio dla 71 i 68 krajów. ICER dla grupy krajów, do której włączono również Polskę wyniósł 1 900\$, 1 300\$ i 1 100\$ odpowiednio dla PCV-7, PHID-CV i PCV-13.
Tasslimi 2011 ⁶⁰	Państwa należące do Global Alliance for Vaccines and Immunization *	GAVI Alliance	Model statyczny, oparty na drzewach decyzyjnych, horyzont 10-letni	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0	ZP pneumokokowe, ZOMR pneumokokowe, inne IChP niż ZP i ZOMR	Szczepionki PCV-13 oraz PHID-CV oceniono jako kosztowo-efektywne w 72 krajach a PCV-7 w 71 krajach (<prógu 3xPKB na mieszkańca), natomiast PCV-13 i PHID-CV wysoce kosztowo-efektywne w 69 krajach.
Struktura modelu bazująca na kohorcie							

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zokożeń pneumokokowych – analiza ekonomiczna

Kod publikacji	Kraj analizy	Finansowanie analizy	Typ modelu	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Uwzględnione choroby	Wyniki analizy
Ayieko 2013 ⁶¹	Kenia	GAVI Alliance	Stacyczny model decyzyjny, brak informacji o horyzoncie czasowym	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV	Trzy dawki	IChP (ZDMR, bakteremia, bakteryjne zapalenie płuc), niebakteryjne zapalenie płuc	PHID-CV oraz PCV-13 efektywne kosztowo względem braku szczepień odpowiednio 59 dolarów za DALY i 47 dolarów za DALY.
Beutels 2011 ⁶²	Belgia	Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)		PHID-CV, PCV13	2+1, 3+1	IChP, ZP, ZUŚ	Wyniki w zależności od przyjętych założeń. PCV-13 (Z+1) bardziej efektywna kosztowo niż PHID-CV (3+1) gdy najważniejszym efektem szczepionki ma być profilaktyka ciężkich infekcji <i>S. pneumoniae</i> . Uwzględnienie dodatkowego efektu względem ZUŚ dla szczepionki PHID-CV powoduje większą efektywność kosztową tej szczepionki względem PCV-13. Największy wpływ na wyniki analizy miały: koszt szczepionek, założenia dotyczące dodatkowego efektu skuteczności szczepionki PHID-CV względem ZUŚ i serotypu 19A.
Hoshi 2013 ⁶³	Japonia	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan	Model Markowa, kohorta urodzeniowa, 5-letni horyzont czasowy	Brak szczepień, PCV-7, PCV13	3+1	Bakteremia, ZDMR, ZP, ZUŚ	Efektywność kosztowa szczepienia PCV-13 względem braku szczepień poniżej progu 3xPKB na mieszkańca.
Kulpeng 2013 ⁶⁴	Tajlandia	Thai Health Promotion Foundation and the Thailand Research Fund	Model Markowa, dożywotni horyzont czasowy	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV	2+1	Bakteremia, ZDMR, ZP, ZUŚ	Obie szczepionki nie są efektywne kosztowo przy obecnie obowiązujących cenach preparatów.
Lee 2013 ⁶⁵	Hong Kong	GSK	Model Markowa, kohorta urodzeniowa, 10-letni horyzont czasowy	PCV-13, PHID-CV	3+1	Bakteremia, ZDMR, ZP (hospitalizowane, ambulatoryjne), ZUŚ (hospitalizowane, ambulatoryjne)	Dominacja szczepionki PHID-CV nad PCV-13 wynikająca z większej skuteczności PHID-CV względem ZUŚ.
Turel 2013 ⁶⁶	Turcja	Brak danych	Model kohortowy, 5-letni horyzont czasowy	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV, PCV-7	3+1	Bakteremia, ZDMR, ZP, ZUŚ	Wszystkie oceniane szczepionki uznano za efektywne kosztowo względem braku szczepień, tj. ICUR < 3xPKB na mieszkańca. Nie przedstawiono wyników porównania szczepionek między sobą.

Kod publikacji	Kraj analizy	Finansowanie analizy	Typ modelu	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Uwzględnione choroby	Wyniki analizy
Robberstad 2011 ⁶⁷	Norwegia	GSK, Autor pracuje w GSK	Model Markowa, kohorta urodzeniowa, 95-letni horyzont	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	nie opisano	ZDMR, bakteremia, ZP, ZUŚ	Szczepionka PCV-13 i PHID-CV pozwalają na zmniejszenie 66tality a także zwiększenie efektów zdrowotnych w porównaniu ze szczepieniem PCV-7. Wyniki analizy wskazują na większą efektywność kosztową szczepionki PHID-CV w porównaniu ze szczepionką PCV-13. Wynika to z dodatkowego efektu profilaktycznego PHID-CV względem ZUŚ spowodowanych NTHi, mimo większej skuteczności PCV-13 względem ZDMR, bakteriami.
Knerer 2012 ⁶⁸	Kanada i UK	GSK Autorzy pracują w GSK	Model Markowa, kohorta urodzeniowa, 95-letni horyzont	PHID-CV, PCV-13	3+1	ZDMR, bakteremia, ZP, ZUŚ	Wyniki analizy wskazują na większą efektywność kosztową szczepionki PHID-CV w porównaniu z PCV-13, ze względu na skuteczność szczepionki PHID-CV względem NTHi.
Rozenbaum 2010 ⁶⁹	Holandia	Wyeth (obecnie Pfizer)	Model decyzyjny, kohorta urodzeniowa, horyzont czasowy 5 lat; Powikłania, które wystąpiły w tym okresie analizowano w dożywnym horyzoncie czasowym	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	2+1	ZDMR, ZP, bakteremia, ZUŚ	Szczepionki określono jako efektywne kosztowo. ICER względem braku szczepień wyniósł 37 891€ dla szczepionki PHID-CV oraz 35 743 dla PCV-13 dla schematu 2+1. Schemat 3+1 był mniej efektywny kosztowo.
Kim 2010 ⁷⁰	Gambia	Fundacja Billa i Melindy Gates	Model Markowa, kohorta urodzeniowa, 5-letni horyzont	Brak szczepień, PCV-7, PCV9, PHID-CV, PCV-13	3+0	ZP, IchP (ZOMR lub posocznica)	Wyniki analizy wskazują szczepionkę PCV-13 za najbardziej efektywną kosztowo. ICER dla porównania braku szczepień ze szczepionką PHID-CV oraz z PCV-13 wyniósł odpowiednio 670\$/DALY (190% PKB/mieszkańca) i 570\$/DALY (160% PKB/mieszkańca).
Tyo 2011 ⁷¹	Singapur	Ministerstwo Zdrowia Singapuru, Szkoła Helleira w Brandeis	Model symulacyjny Markowa, dla grupy wiekowej 0-5 lat, horyzont 5-letni	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	2+1	IchP (ZOMR lub bakteremia), ZUŚ, ZP	ICER względem braku szczepień wyniósł 37 644\$ dla szczepionki PCV-13 oraz 45 100\$ dla PHID-CV. W modelu nie uwzględniono skuteczności szczepionki PHID-CV przeciwko ZUŚ wywołanym <i>H. influenzae</i> . Założono, że efekt pośredni stanowi 20% efektu bezpośredniego.

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – analiza ekonomiczna

Kod publikacji	Kraj analizy	Finansowanie analizy	Typ modelu	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Uwzględnione choroby	Wyniki analizy
Diez-Domingo 2011 ⁷²	Hiszpania (Walencja)	Pfizer	Drzewo decyzyjne; 10-letni horyzont	Brak szczepień, PCV-13	2+1	IchP (ZOMR, bakteremia, posocznica, ZP), ZUS	Oszacowany ICER dla scenariusza podstawowego 10 407€/QALY. Zmiana założeń co do skuteczności pośredniej oraz zmiany pokrycia serotypów spowodowały zmiany wartości ICER w zakresie 2 391-37 636€/QALY.
By 2012 ⁷³	Szwecja	GSK, Autorzy pracują w GSK	Model Markova, kohorta urodzeniowa, 100-letni horyzont czasowy	Brak szczepień, PHID-CV, PCV-13	2+1	IchP (ZOMR lub bakteremia), ZUS, ZP	Szczepionka PHID-CV zdominowała PCV-13.
Castaneda-Drjuela 2012 ⁷⁴	Kolumbia	Ministerstwo Zdrowia Kolumbii	Model Markova, kohorta urodzeniowa, 76-letni horyzont czasowy	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	NR	ZOMR, ZUS, ZP potwierdzone radiologicznie	Zarówno szczepionka PCV-13 jak i PHID-CV zdominowały szczepionkę PCV-7. ICER dla porównania szczepionki PCV-13 z PHID-CV był wyższy niż 1xPKB na mieszkańca, ale mniejszy niż 3xPKB na mieszkańca.
Model dynamiczny ang. transmission dynamic							
Bin-Chia Wu 2012 ⁷⁵	Tajwan	Nie opisano	Model dynamiczny (ang. transmission dynamic model), 10-letni horyzont	Brak szczepień, PCV-13	3+1	IchP, ZP, ZUS	Szczepionka PCV-13 jest kosztowo-efektywna zgodnie z wytycznymi WHD. ICER z perspektywy płatnika to 3B 045\$, natomiast z perspektywy społecznej 18 299\$.

Skróty: GSK, GlaxoSmithKline; TRIVAC. Vaccine cost-effectiveness model from Pan American Health Organization's ProVac Initiative; GAVI, Global Alliance for Vaccines and Immunization;

* Afganistan, Angola, Armenia, Azerbejdżan, Bangladesz, Benin, Bhutan, Boliwia, Burkina Faso, Burundi, Kambodża, Kamerun, Republika Środkowej Afryki, Czad, Komory, Kongo, Demokratyczna Republika Kongo, Wybrzeże Kości Słoniowej, Kuba, Dżibuti, Erytrea, Gambia, Gruzja, Ghana, Gwinea, Gwinea-Bisau, Gujana, Haiti, Honduras, Indie, Indonezja, Kenja, Kiribati, Korea Północna, Kirgistan, Laos, Lesotho, Liberia, Madagaskar, Malawi, Mali, Mauretania, Mołdowia, Mongolia, Mozambik, Birma, Nepal, Nikaragua, Niger, Nigeria, Pakistan, Papua Nowa Gwinea, Rwanda, Wyspy Świętego Tomasza i Książęca, Senegal, Sierra Leone, Wyspy Salomona, Somalia, Sri Lanka, Sudan, Tadżykistan, Tanzania, Timor Wschodni, Togo, Uganda, Ukraina, Uzbekistan, Wietnam, Jemen, Zambia, Zimbabwe

** Albania, Algieria, Białoruś, Bośnia i Hercegowina, Cape Verde, Chiny, Kolumbia, Dominikana, Ekwador, Egipt, El Salvador, Fidżi, Gwatemala, Iran, Irak, Jamajka, Jordania, Macedonia, Malediwy, Wyspy Marshalla, Mikronezja, Maroko, Namibia, Paragwaj, Peru, Filipiny, Samoa, Surinam, Suazi, Syria, Tajlandia, Tonga, Tunezja, Turkmenistan, Wanuatu (grupa o niższym PKB/mieszkańca; kraje nie należące do GAVI); Argentyna, Barbados, Belize, Bostwana, Brazylia, Bułgaria, Chile, Kostaryka, Chorwacja, Czechy, Dominika, Gwinea Równikowa, Estonia, Gabon, Grenada, Węgry, Kazachstan, Łotwa, Liban, Libia, Litwa, Malesja, Mauritius, Meksyk, Czarnogóra, Oman, Palau, Panama, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Seszele, Słowacja, Afryka Południowa, Saint Kitts i Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent i Grenadyny, Trinidad i Tobago, Turcja, Urugwaj, Wenezuela

4 OGRANICZENIA

Niniejsza analiza ekonomiczna, tak jak każde inne badanie, w szczególności modelowe, charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami.

Ograniczeniem analizy jest brak danych o skuteczności szczepionki PHiD-CV i PCV-13. Obie szczepionki zostały zarejestrowane przez EMA (European Medicines Agency) na podstawie porównania immunogenności szczepionek ze szczepionką PCV-7, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Uznano, że skuteczność szczepionek względem IChP jest taka sama.^{18,76}

Kolejne ograniczenie analizy wynika z trudnej do przewidzenia wielkości efektu *herd immunity* dla szczepionki PCV-13 i PHiD-CV. Niepewność ta została ograniczona przez przyjęcie konserwatywnych założeń. Zwiększenie skuteczności pośredniej wynikające ze zwiększenia pokrycia serotypów dla szczepionek PCV-13 i PHiD-CV zmniejszono o połowę. W analizie wrażliwości testowano scenariusz braku efektów pośrednich dla obu szczepionek oraz braku efektów pośrednich dla szczepionki PHiD-CV (w przeciwieństwie do szczepionki Prevenar®, w charakterystyce produktu leczniczego Synflorix® brak zapisów o występowaniu efektów pośrednich). Oba scenariusze, a w szczególności założenie o braku efektu *herd immunity* dla szczepionki PCV-13, mają wymiar teoretyczny. Skuteczność pośrednia szczepionek Prevenar® została potwierdzona w wieloletnich badaniach obserwacyjnych prowadzonych na populacji wielkości populacji Polski (ok. 40 mln) i jej występowanie jest opisane w ChPL.^{19,77,83,78}

Typ modelu, tj. stabilny w horyzoncie 1-rocznym zakładał wykonanie analizy użyteczności kosztów dla stanu przy pełnym ujawnieniu się efektu pośredniego. Wykorzystano ten typ modelu ze względu na możliwość oszacowania korzyści zdrowotnych dla pozostałych grup wiekowych niż kohorta urodzeniowa (skuteczność pośrednia), w przeciwieństwie do modelu kohortowego, w którym szacuje się wyniki zdrowotne dla kohorty urodzeniowej w horyzoncie dożywotnim. W wykorzystanym modelu ze względu na horyzont 1-roczny nie była możliwa symulacja zakładająca stopniowe ujawnienie efektu, co odpowiadałoby mniejszemu efektowi pośredniemu w pierwszym roku powszechnych szczepień. Większość badań oceniających efekt pośredni wykonano kilka lat po wprowadzeniu powszechnych szczepień, tym samym tempo ujawnienia się efektu *herd immunity* jest trudne do przewidzenia.^{19,41,83} Wykorzystanie modelu stabilnego jest zasadne w kontekście wieloletnich szczepień. Zmniejszenie zapadalności na choroby wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* w innych grupach niż zaszczepione (efekt pośredni) ujawniało się stopniowo a już w 2-3 roku po wprowadzeniu szczepień stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszenie zapadalności (patrz Ryc. 1).^{19,79,78} Tym samym scenariuszu z brakiem efektu pośredniego dotyczy tylko pierwszego roku wprowadzenia szczepień.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak polskich danych o zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie dla grupy poniżej <50. r.ż. oraz na zapalenie ucha środkowego. Wykorzystano dane epidemiologiczne dla zapalenia płuc z raportu belgijskiej agencji HTA, przywołującego dane z bazy lekarzy rodzinnych INTEGO, z 2004 roku³¹ oraz dane z Europy Centralnej dla ZUŚ.⁸

Pokrycie serotypów dla PCV-13, PCV-7 i PHiD-CV w scenariuszu podstawowym określono na podstawie danych z publikacji Skoczyńska 2011.¹⁶ Dane te dotyczyły okresu 2006-2009. Pokrycie szczepionkowe w 2011 dla PCV-13 i PHiD-CV raportowano na stronie KOROUN (Tab. 48).⁸⁰ Ze względu na brak pokrycia szczepionkowego dla PCV-7 w tej publikacji niezbędnego do oszacowania skuteczności bezpośredniej i pośredniej PCV-13 i PHiD-CV. Pokrycie serotypów dla tych szczepionek jest zbliżone do tego z publikacji Skoczyńska 2011.¹⁶ Dane z 2011 wpłynęłyby na zwiększenie efektywności kosztowej szczepionki PCV-13 względem szczepionki PHiD-CV ze względu na większą różnicę w pokryciu szczepionkowym w 2011 roku. W analizie wrażliwości wykorzystano dane z 2010 roku.⁵⁰ Porównanie oparte na danych z 2010 roku zwiększyło efektywność kosztową szczepionki PCV-13 szczególnie w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV ze względu na większe różnice w pokryciu szczepionkowym. Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z lat 2006-2009 ze względu na większą liczebność izolatów wykorzystaną do wyznaczenia wartości. Dane te uznano za odzwierciedlające bardziej stabilne pokrycie szczepionkowe. Obecnie w Polsce z budżetu finansowane jest szczepienie przeciw pneumokokom u dzieci z grup ryzyka. Grupa ta jest niewielka co, nie powinno wpływać na zmiany w pokryciu szczepionkowym. Jeżeli obserwowana różnica w pokryciu szczepionkowym dla szczepionki PCV-13 i PHiD-CV obserwowana w 2010 i 2011 będzie się utrzymywać w kolejnych latach efektywność kosztowa szczepień PCV-13 względem PHiD-CV będzie wyższa niż oszacowana w scenariuszu podstawowym. Zgodnie z analizą dla pokrycia szczepionkowego z 2010 roku wartość ICUR względem scenariusza podstawowego zmniejszyła się o ok. 45%.

Tab. 48
Pokrycie szczepionkowe PCV-13, PHiD-CV w odniesieniu do serotypów Streptococcus pneumoniae występujących w Polsce w 2011 roku (zmodyfikowano do grup wiekowych z modelu).

Szczepionka	Pokrycie szczepionkowe w grupach wiekowych						
	<2	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
2010 rok							
PCV-13	93,7	90,6	89,1	53,3	63	70,15	73,1
PHiD-CV	71	71,5	85,25	36,65	43,15	51,3	46,1
% różnica pomiędzy pokryciem dla PCV-13 a PHiD-CV	24%	21%	4%	31%	32%	27%	37%
2011 rok							
PCV-13	0,815	0,750	0,777	0,708	0,813	0,727	0,609

Szczepionka	Pokrycie szczepionkowe w grupach wiekowych						
	<2	2-4 lata	5-17 lat	18-34 lata	35-49 lat	50-64 lata	65+ lat
PHID-CV	0,593	0,679	0,638	0,541	0,446	0,403	0,342
% różnica pomiędzy pokryciem dla PCV-13 a PHID-CV	27%	9%	18%	24%	45%	45%	44%
Lata 2006-2009 – scenariusz podstawowy							
PCV-13	0,818	0,926	0,765	0,57	0,584	0,641	0,636
PHID-CV	0,727	0,815	0,69	0,476	0,425	0,437	0,506
% różnica pomiędzy pokryciem dla PCV-13 a PHID-CV	11%	12%	10%	16%	27%	32%	20%

* na podstawie publikacji Skoczyńska 2011 (dane z lat 2006-2009). Brak danych o pokryciu szczepionkowym dla PCV-7 w publikacji KOROUN.

Brak uwzględnienia kosztów powikłań ZOMR wpływa na zmniejszenie efektywności szczepionki PCV-13, jednak ze względu na małą liczbę zdarzeń, wpływ ten nie powinien być znaczący.

Model nie uwzględniał zmiany skuteczności szczepienia ze względu na zastosowany schemat szczepień. Dane empiryczne wskazują na zbliżoną skuteczność schematu 2+1 i 3+1.⁸¹ Ewentualne różnice w skuteczności są trudne do oszacowania.

Model umożliwił oszacowanie dodatkowych kosztów wynikających z oporności szczepu 19A na penicylinę. Tylko szczepionka PCV-13 zawiera w swoim składzie serotyp 19A. Ze względu na brak danych epidemiologicznych zrezygnowano z oszacowań.

5 DYSKUSJA

Dostępne dane i metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej (NFZ i pacjenta). Wykorzystano model profilaktyki zakażeń pneumokokowych dostarczony przez zleceniodawcę analizy stworzony w programie MS Office® Excel. Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględniał polskie dane demograficzne, epidemiologiczne oraz kosztowe. W modelu oszacowano roczne koszty leczenia IChP, zapalenia płuc i zapaleń ucha środkowego (ZUŚ).

Źródłem danych o skuteczności szczepionki PCV-7 były: badania kliniczne dla skuteczności bezpośredniej oraz badania obserwacyjne dla skuteczności pośredniej. Założono, że skuteczność szczepionek PCV-7, PHID-CV, PCV-13 jest taka sama dla IChP na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*).^{18,76} Skuteczność szczepionek PCV-13 i PHID-CV względem chorób o jakiegokolwiek przyczynie oszacowano poprzez zwiększenie skuteczności szczepionki PCV-7 proporcjonalnie do zwiększenia pokrycia serotypów. W scenariuszu podstawowym uwzględniono efekt pośredni (ang. *herd immunity*). Efekt pośredni dla szczepionek PHID-CV i PCV-13 oszacowano na podstawie danych dla szczepionki PCV-7 analogicznie do oszacowań dla zdarzeń o jakiegokolwiek etiologii, z tym że konserwatywnie zwiększenie wynikające z większego pokrycia serotypów zmniejszono o połowę. Sposób oszacowania skuteczności bezpośredniej i pośredniej był podobny w odnalezionych analizach ekonomicznych, z wyjątkiem oszacowań dla ZUŚ.

Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Nie przeprowadzono dyskontowania z uwagi na roczny horyzont analizy. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

Pominięto koszty związane z wizytą u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z uwagi, że są one rozliczane na zasadzie rocznej stawki kapitałowej. Zgodnie z Zarządzeniem nr 85/2011/DSOZ (z późniejszymi zmianami) §15 ust 7 i ust 2 pkt 7 zwiększenie liczby wizyt wynikających z rozpoznania J00-J22 (ICD-10), w tym zapalenia płuc, skutkuje zwiększeniem wydatków NFZ. Zgodnie z danymi NFZ populacja, dla której zostały przekazane dodatkowe środki z tytułu współczynnika korygującego 0,1 rozliczona za okres wzmożonej zachorowalności to 7 010 632 ubezpieczonych.⁸² Należy przewidywać, że wprowadzenie szczepionki zmniejszy liczbę porad z powodu zapalenia płuc wywołanego zakażeniem pneumokokami. Zrezygnowano z oszacowań oszczędności związanych ze zmniejszeniem liczby wizyt z uwagi na niską wiarygodność oszacowań na podstawie dostępnych danych.

[REDAKCYJNA KREWIDATA]

W modelu nie uwzględniono kosztu powikłań po ZOMR, tj. kosztu głuchoty oraz powikłań neurologicznych. Zmniejszenie liczby ZOMR, skutkuje mniejszą liczbą przypadków powikłań a tym samym mniejszymi kosztami związanymi z koniecznością leczenia tych chorych. Nieuwzględnienie tych kosztów jest działaniem konserwatywnym a wynikało z trudności oszacowania tego kosztu (niejednorodności tej grupy pacjentów).

Model szacował efektywność kosztową dla stabilnego stanu (ang. *steady-state model*), po pełnym ujawnieniu efektu pośredniego (ang. *herd immunity*). Stan ten osiągniany jest po przekroczeniu krytycznej liczby zaszczepionych osób w populacji. Zgodnie z obserwacją z polskiego badania zmniejszenie zapadalności na zapalenie płuc następowało stopniowo do 5. roku po rozpoczęciu programu do poziomu względem wartości z pierwszego roku ok. 74% w grupie <2. r.ż., o ok. 48% w grupie 0-29 lat, o ok. 45% w grupie 65+. Spadek dotyczył grup o najwyższej zapadalności na zapalenia płuc leczone szpitalnie.⁴¹

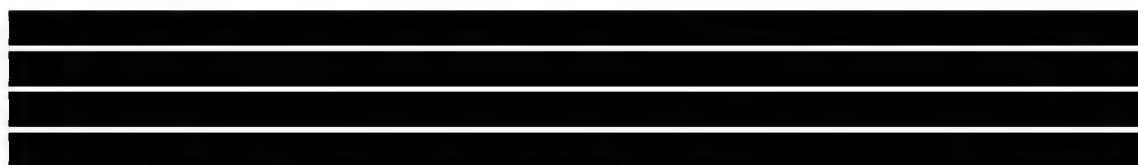
Wyniki

Wyniki analizy wskazują na dużą efektywność kosztową szczepienia PCV-13 względem braku szczepień. Takie same wnioski zamieszczono w innych analizach odnalezionych w toku przeglądu systematycznego. Brak efektywności kosztowej obserwowany jest jedynie po wykluczeniu efektu pośredniego szczepienia, jednak jest to mało prawdopodobne, gdyż efekt ten był obserwowany w wielu badaniach. Skuteczność pośrednią PCV-7 obserwowano dla IChP m.in. w Kanadzie⁸³ i USA¹⁹. W populacji polskiej zaobserwowano efekt pośredni względem zapaleń płuc leczonych szpitalnie – badanie Patrzałek 2011. Badanie Patrzałek 2011 dotyczyło populacji jednego miasta tym samym oszacowanie skuteczności pośredniej szczepionki względem szpitalnego zapalenia płuc oparto na wynikach badania przeprowadzonego w Anglii za Strutton 2013.²⁶ Dane uznano za bardziej wiarygodne w porównaniu do badania Patrzałek 2011 ze względu na większą populację badania. W badaniu Patrzałek 2011 stwierdzono zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc o ponad 37%, czyli przewyższające wartość oszacowaną w modelu, tj. 28% (patrz Tab. 22).⁴¹

Wprowadzenie do refundacji szczepionki PCV-13 jest również efektywne kosztowo względem refundacji szczepionki PHiD-CV. [REDAKCYJNA KREWIDATA], czyli znacznie poniżej progu zdefiniowanego art.12 pkt 13 oraz art.119 ust.2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696), tj. trzykrotnej wartości PKB na mieszkańca.

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych zidentyfikowano różnice w sposobie oszacowania skuteczności szczepionek w profilaktyce ZUŚ, co wpływało na wynik porównania szczepionki PCV-13 z PHiD-CV.⁸⁴ W części analiz nie uwzględniono profilaktyki ZUŚ.^{59,60,70} Większość analiz ekonomicznych (patrz rozdział 3.3) sponsorowanych lub wykonanych przy udziale producenta szczepionki Synflorix (PHiD-CV) wskazywało na większą efektywność kosztową lub dominację szczepionki PHiD-CV nad

PCV-13, co w dużej mierze wynikało z założonej skuteczności szczepionki PHID-CV względem zapalenia ucha środkowego wywołanego przez bezotoczkowego *Haemophilus influenzae* (NTHi). Takie założenie oparto na badaniu 11-walentnej szczepionki Prymula 2006.⁸⁵ Założenie to może być kwestionowane w kontekście zmiany nośnika dla kilku serotypów w szczepionce 10-walentnej względem szczepionki 11-walentnej. Zgodnie z najnowszym badaniem szczepionka PHID-CV nie ogranicza nosicielstwa NTHi wśród dzieci zaszczepionych (w schemacie 2+1 a także w schemacie 3+1).^{86,87} W badaniu Prymula 2006, w którym obserwowano skuteczność szczepionki 11-walentnej względem ZUS wywołane przez NTHi obserwowano również zmniejszenie nosicielstwa.⁸⁵ Znaczące zmniejszenie nosicielstwa stwierdzono dla szczepionkowych serotypów *S. pneumoniae* czego pochodną jest zapobieganie zakażeniom.⁸⁶ Nie stwierdzono również by szczepionka PHID-CV zmniejszała nosicielstwo serotypów innych niż szczepionkowe⁸⁶ tym samym skuteczność krzyżowa względem innych serotypów jest wątpliwa. Ma to odzwierciedlenie w decyzji Europejskiej Agencji Leków, która zamieściła w ChPL dla szczepionki Synflorix następującą informację: „Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*.”¹⁸ W sytuacji braku wystarczających dowodów na skuteczność szczepionki PHID-CV względem zapalenia ucha środkowego wywoływanego przez NTHi nieuzasadnione wydaje się założenie takiego efektu w analizie ekonomicznej.



występowanie efektu pośredniego szczepień w przypadku wyszczepialności $\geq 70\%$ na podstawie danych z publikacji Snedecor 2009.⁸⁸ Stwierdzono, że w grupie wiekowej < 5 lat obserwowano większe zmniejszenie zapadalności na IChP niż wynikające z wyszczepialności w przypadku zaszczepienia 70% dzieci. Przeprowadzony scenariusz analizy wrażliwości wskazuje na większą efektywność szczepionki Prevenar 13[®] zarówno w porównaniu z brakiem szczepień (zmniejszenie ICUR o 69%) oraz ze szczepionką Synflorix (zmniejszenie ICUR o 48%). Wynikało to ze zmniejszenia kosztu szczepień poprzez zmniejszenie zapotrzebowania oraz zmniejszenie dopłaty NFZ do dawki. Wyniki tego scenariusza należy ostrożnie interpretować z uwagi na założenie autorów modelu o braku wpływu wyszczepialności na poziom skuteczności pośredniej.



6 WNIOSKI KOŃCOWE

Wprowadzenie do refundacji szczepień przeciw pneumokokom szczepionką Prevenar-13 przyniesie liczne korzyści zdrowotne i będzie działaniem efektywnym kosztowo. Wyniki analizy wskazują na efektywność kosztową stosowania szczepionki Prevenar 13 względem szczepionki PHID-CV.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających analizy ekonomiczne dotyczące efektywności kosztowej szczepionki PCV-13:

- MEDLINE (Ovid): do 28.10.2013 (Tab. 49),
- EMBASE (Embase.com): 28.10.2013 (Tab. 50),
- Cochrane: do 28.10.2013 (Tab. 51).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych badań.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]

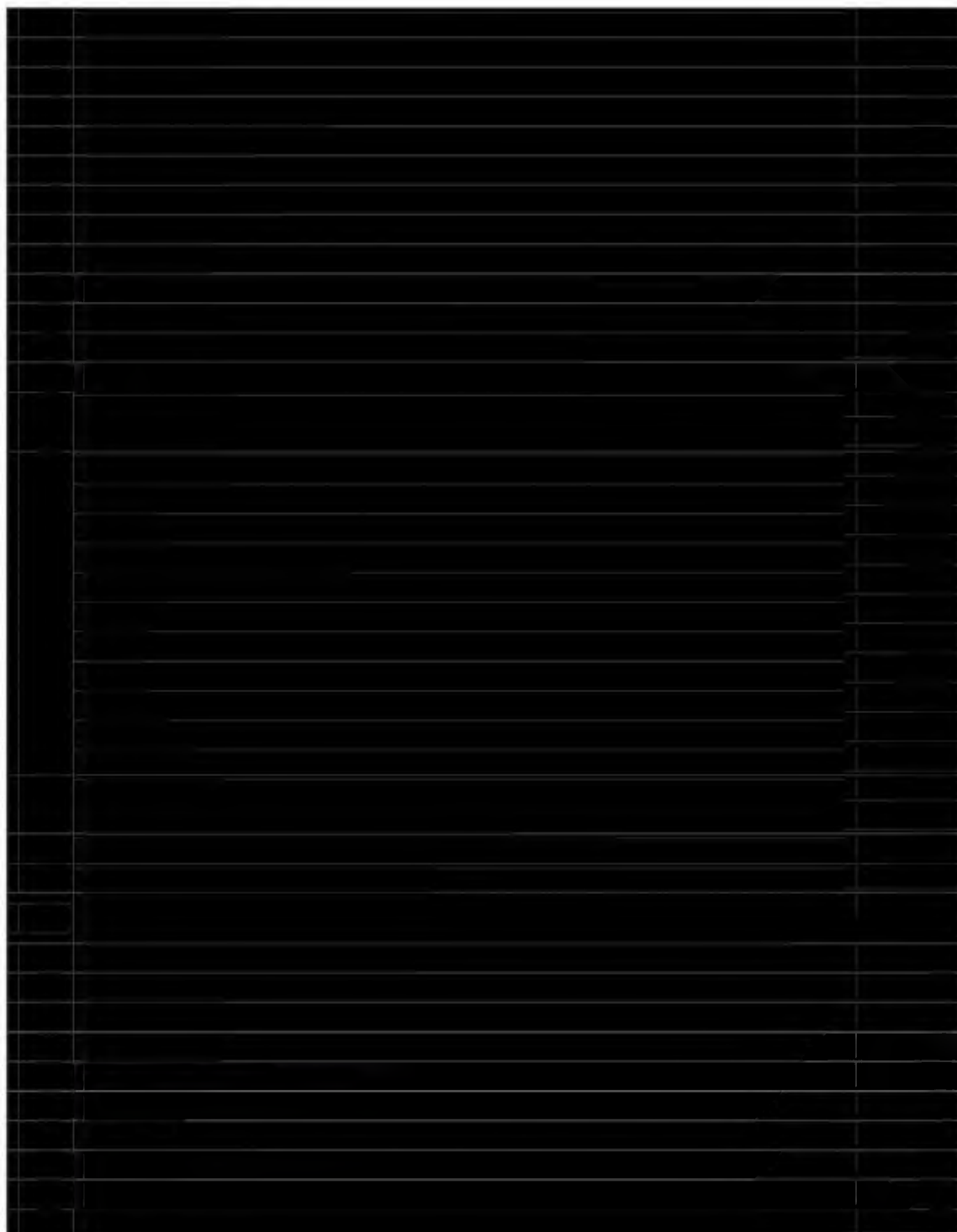
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie QUOROM (Ryc. 7). Publikacje włączone do analizy zamieszczono w Tab. 52, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 53.

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Rodzaj interwencji:</i>	szczepienia dzieci rozpoczynające się w pierwszym roku życia szczepionką PCV-13
<i>Porównanie:</i>	szczepionka PHiD-CV lub brak szczepień
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Tab. 49
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 28.10.2013.



Tab. 50

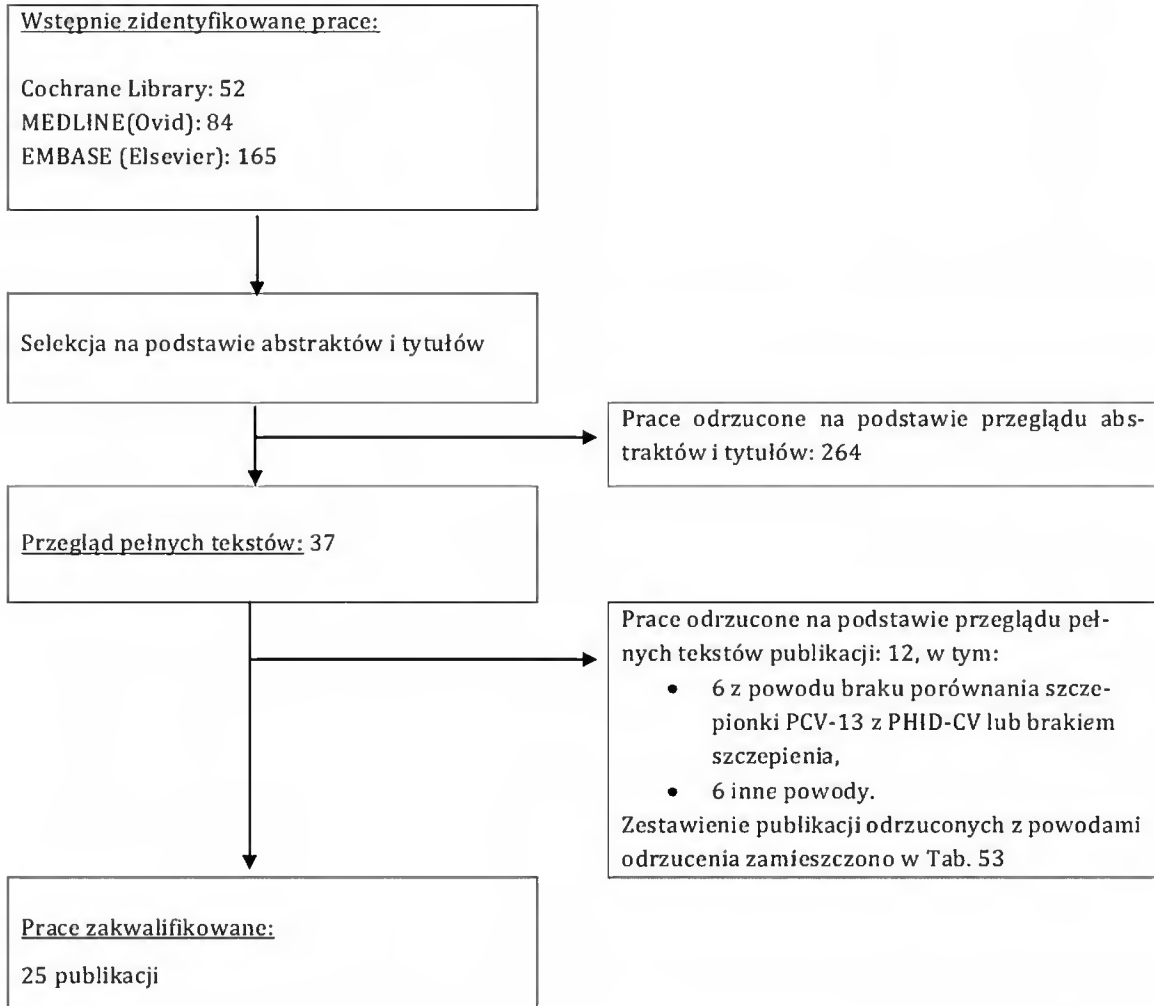
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie EMBASE (Embase.com), na dzień 28.10.2013.





Tab. 51
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie Cochrane, na dzień 28.10.2013.

Ryc. 6
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 (diagram QUOROM).



Tab. 52
Analizy ekonomiczne włączone do raportu.

Nazwa publikacji	Przypis piśmienniczy
Ayieko 2013	Ayieko P, Griffiths UK, Ndiritu M, Moisi J, Mugoya IK, Kamau T, English M, Scott JA. Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children. <i>PLoS One</i> . 2013 Jun 24;8(6):e67324.
Bakir 2012	Bakır M, Türel O, Topachevskiy O. Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2012 Nov 9;12:386. doi: 10.1186/1472-6963-12-386.
Beutels 2011	Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, Bilcke J, Thiry N, Sabbe M et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2011.
Bin-Chia Wu 2012	Bin-Chia Wu D, Chang CJ, Huang YC, Wen YW, Wu CL, Fann CSJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine in Taiwan: A transmission dynamic modeling approach. <i>Value Health</i> 2012;15(1 SUPPL.):S15-S19.
By 2012	By A, Sobocki P, Forsgren A, Silfverdal SA. Comparing Health Outcomes and Costs of General Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines in Sweden: A Markov Model. <i>Clin Ther</i> 2012;34(1):177-189.
Castaneda-Orjuela 2012	Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Velandia-Gonzalez M, Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. <i>Vaccine</i> 2012;30(11):1936-1943.
Chuck 2010	Chuck AW, Jacobs P, Tyrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. <i>Vaccine</i> 2010;28(33):5485-5490.
Diez-Domingo 2011	Diez-Domingo J, Ridao-Lopez M, Gutierrez-Gimeno MV, Puig-Barbera J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). <i>Vaccine</i> 2011;29(52):9640-9648.
Earnshaw 2012	Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. <i>BMC Infect Dis</i> 2012;101.
Hoshi 2013	Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. <i>Vaccine</i> 2013; 31(25):2762-2771.
Kim 2010	Kim SY, Lee G, Goldie SJ, Kim SY, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. <i>BMC Infect Dis</i> 2010;10:260.

Nazwa publikacji	Przypis piśmienniczy
Klok 2013	Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. <i>Clin Ther</i> 2013; 35(2):119-134.
Knerer 2012	Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(1):61-76.
Kulpeng 2013	Kulpeng W, Leclahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meczyai A, Punpanich W, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? <i>Vaccine.</i> 2013 Jun 10;31(26):2839-47.
Lee 2013	Lee KKC, Chia Wu DB, Topachevskyi O, Delgleize E, DeAntonio R. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. <i>Value Health Reg Issues</i> 2013; 2(1):64-74.
Mucino-Ortega 2011	Mucino-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. Economic evaluation of a children's immunization program in Mexico based on the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Value Health</i> 2011;14(5 SUPPL.):S65-S70.
Nakamura 2011	Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu TA, Levine O, Knoll MD, Russell LB et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. <i>Int Health</i> 2011;3(4):270-281.
Newall 2011	Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, MacIntyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. <i>Vaccine</i> 2011;29(45):8077-8085.
Robberstad 2011	Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kvaerner KJ, Berstad AKH. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. <i>Vaccine</i> 2011;29(47):8564-8574.
Rozenbaum 2010	Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, Van Der Ende A, Van Den Dobbelsteen G et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. <i>BMJ</i> 2010;340:c2509.
Strutton 2012	Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. <i>J Infect</i> 2012;64(1):54-67.
Tasslimi 2011	Tasslimi A, Nakamura MM, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. <i>Int Health</i> 2011;3(4):259-269.

Nazwa publikacji	Przypis piśmienniczy
Turel 2013	Türel O, Kisa A, McIntosh ED, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. Value Health. 2013 Jul-Aug;16(5):755-9.
Tyo 2011	Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: Comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. Vaccine 2011;29(38):6686-6694.
Urena 2011	Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. Vaccine 2011;29(31):4963-4972.

Tab. 53
Analizy ekonomiczne odrzucone na etapie selekcji publikacji na podstawie pełnych tekstów.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Blank PR, Szucs TD. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Switzerland. Vaccine 2012;30(28):4267-4275.	Nie porównano efektywności kosztowej PCV-13 z brakiem szczepień. Szczepionkę PCV-13 porównano ze szczepionką PCV-7. Analizowano również efektywność kosztową doszczepiania.
Boccalini S, Azzari C, Resti M, Valleriani C, Cortimiglia M, Tiscione E et al. Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy. Vaccine 2011;29(51):9521-9528.	Analiza efektywności kosztowej doszczepiania dzieci zaszczepionych PCV-7 szczepionką PCV-13.
Choi YH, Jit M, Flasche S, Gay N, Miller E, Choi YH et al. Mathematical modelling long-term effects of replacing Prevnar7 with Prevnar13 on invasive pneumococcal diseases in England and Wales. PLoS ONE [Electronic Resource] 2012;7(7):e39927.	Publikacja zawiera jedynie oszacowanie efektów zdrowotnych szczepień.
Claes C, Von Der Schulenburg JMG. Health economic modeling of a serotype catch-up with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, Prevenar 13(registered trademark)) in Germany. Pharmacoecoon - Ger Res Artic 2010;8(2):85-95.	Analiza dotyczy efektywności kosztowej doszczepiania dzieci szczepionką PCV-13 po wcześniejszym szczepieniu PCV-7.
Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoecconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. Vaccine 2011;29(SUPPL. 3):C35-C42.	Przegląd analiz ekonomicznych z regionu Ameryki Łacińskiej. Przeszukano tylko jedną bazę danych (MEDLINE).

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Morano R, Perez F, Brosa M, Perez E, I, Morano R, Perez F et al. [Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in Spain]. [Spanish]. <i>Gac Sanit</i> 2011;25(4):267-273.	Język hiszpański
Picazo J, Mendez C, Oyaguez I, Casado MA, Guijarro P. Cost-utility of the inclusion of new conjugate pneumococcal vaccines to the regional immunization program in Madrid. Impact on invasive pneumococcal disease. <i>Vacunas</i> 2010;11(3):96-104.	Język hiszpański
Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ et al. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. <i>BMJ</i> 2012;345:c6879.	Tylko populacja wysokiego ryzyka, tj. dzieci zakażone HIV, przewlekła choroba nerek, zaburzenia funkcjonowania śledziony, zaburzenia odporności immunologicznej, przewlekła choroba serca, wątroby, choroba układu oddechowego, cukrzyca. Dzieci powyżej 2. r.ż.
Rubin JL, McGarry LJ, Strutton DR, Klugman KP, Pelton SI, Gilmore KE et al. Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. <i>Vaccine</i> 2010;28(48):7634-7643.	Brak porównania z PHiD-CV lub brakiem szczepień.
Strutton DR, Farkouh RA, Rubin JL, McGarry LJ, Loiacono PM, Klugman KP et al. Modeling the impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine serotype catch-up program using United States claims data. <i>BMC Infect Dis</i> 2012;12:175.	Analiza dotyczyła programu odszczepiania dzieci zaszczepionych PCV-7 szczepionką PCV-13.
Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, Garcia MS. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries (Structured abstract). <i>Vaccine</i> 2010; 28:G23-G29.	Brak porównania z PCV-13.
van Hoek AJ, Choi YH, Trotter C, Miller E, Jit M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. <i>Vaccine</i> 2012	Porównanie sytuacji wprowadzenia szczepienia PCV-13 z zaprzestaniem szczepień.

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu ekonomicznym profilaktyki zakażeń pneumokokowych:

- MEDLINE (PubMed): do 29.10.2013 (Tab. 54),
- EMBASE: 29.10.2013 (Tab. 55),
- Cochrane: do 29.10.2013 (Tab. 56).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]

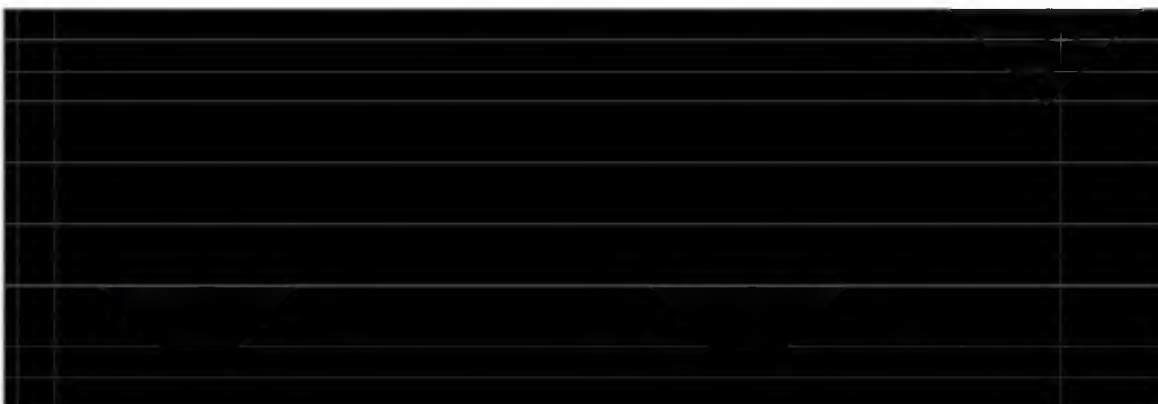
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie.

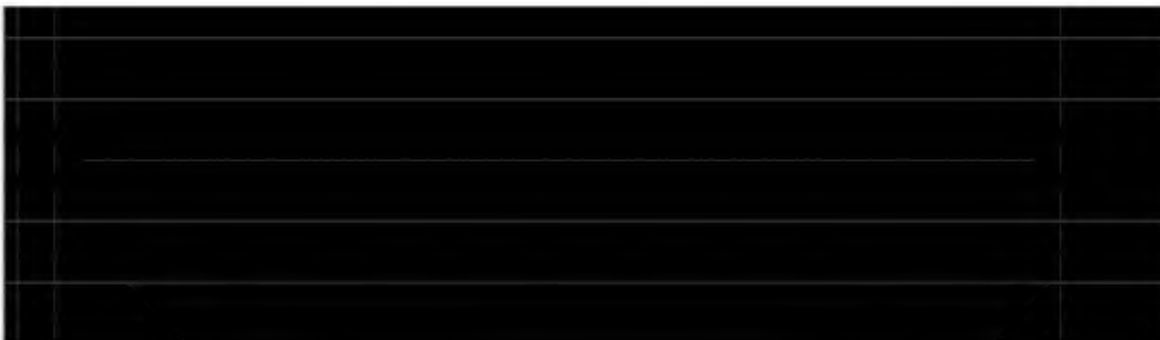
W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu dla powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie QUOROM (Ryc. 7). Publikacje włączone do analizy zamieszczono w Tab. 57, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 58.

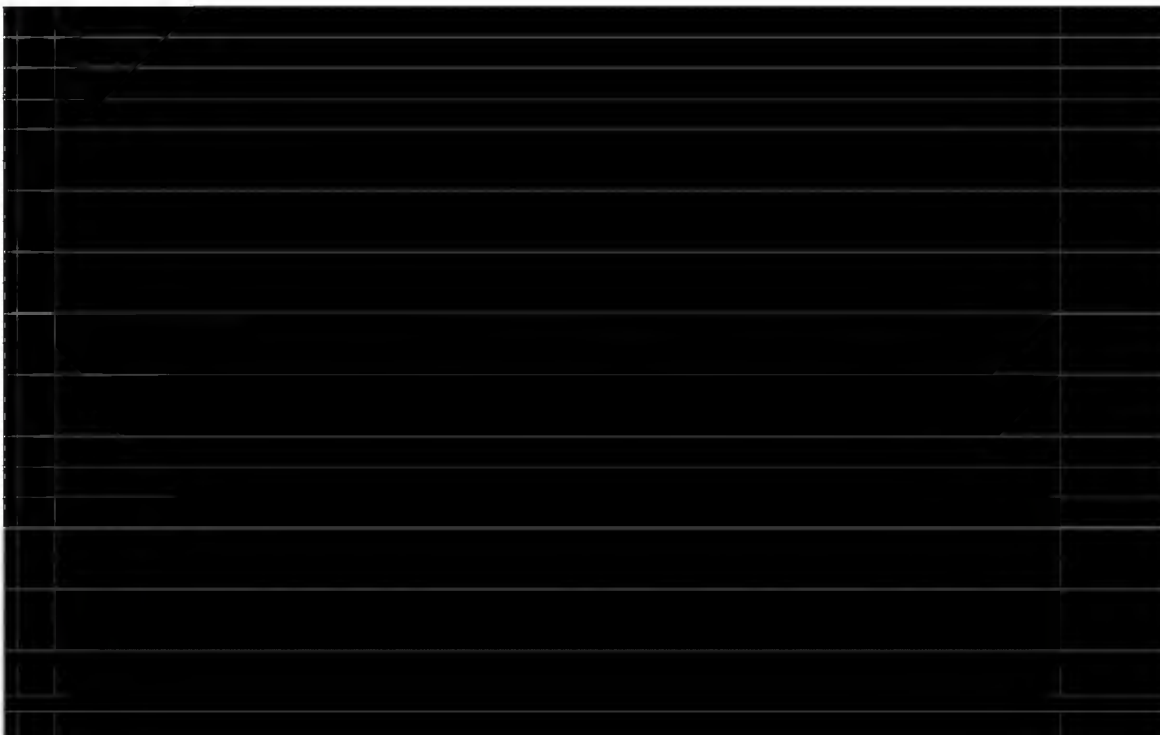
Tab. 54

Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 29.10.2013.

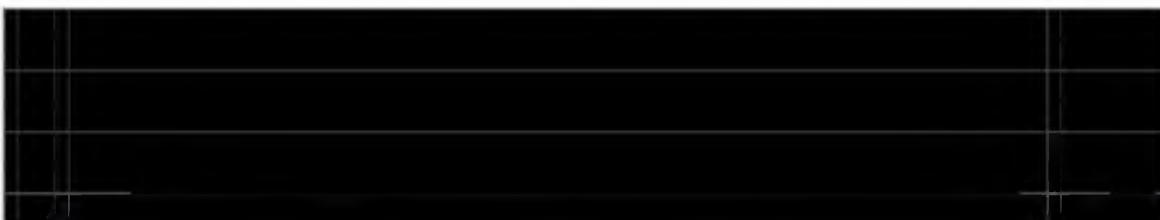


A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring any text or data that was originally present in the table.

Tab. 55
Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 29.10.2013.

A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring any text or data that was originally present in the table.

Tab. 56
Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 29.10.2013.

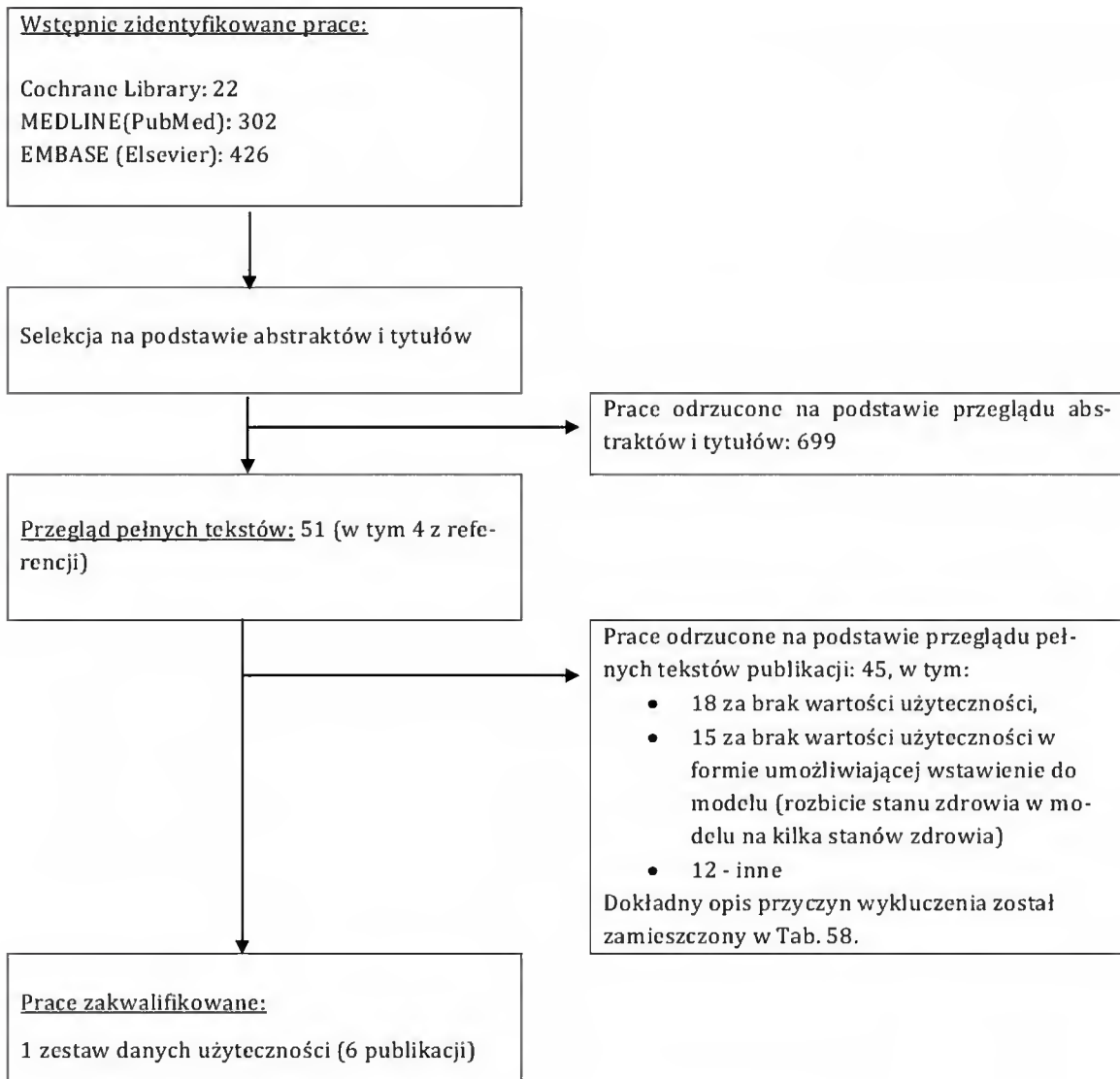
A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring any text or data that was originally present in the table.

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Petrou S, Kupek E. Estimating preference-based health utilities index mark 3 utility scores for childhood conditions in England and Scotland. <i>Med Decis Making</i> 2009; 29(3): 291-303	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. <i>Vaccine</i> 2003; 21(23): 3273-81.	Wartość użyteczności dotyczy powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Brak różnienia na dwa stany zdrowia: powikłania neurologiczne, zaburzenia słuchu.
Bovier PA, Wyss K, Au HJ. A cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against <i>N. meningitidis</i> in sub-Saharan African countries. <i>Soc Sci Med</i> 1999; 48(9): 1205-20.	
Smith KJ, Zimmerman RK, Lin CJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. <i>Vaccine</i> 2008; 26(11): 1420-31.	
Koomen I, Raat H, Jennekens-Schinkel A, et al. Academic and behavioral limitations and health-related quality of life in school-age survivors of bacterial meningitis. <i>Qual Life Res</i> 2005; 14(6): 1563-72.	
Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. <i>Vaccine</i> 2004; 22(9-10): 1138-49.	Brak wartości użyteczności w publikacji. Analiza efektywności kosztowej.
Skull SA, Butler JR, Robinson P, et al. Should programmes for community-level meningococcal vaccination be considered in Australia? An economic evaluation. <i>Int J Epidemiol</i> 2001; 30(3): 571-8.	
Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. <i>Clin Infect Dis</i> . 2001 Sep 1;33(5):737-9.	Zamieszczono wartość użyteczności tylko dla zaburzenia słuchu. Ocena dotyczyła bardzo małej grupy osób.
Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. <i>Scand J Infect Dis</i> . 2005;37(11-12):821-32.	Użyteczności tylko dla utraty słuchu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Rozenbaum MH, Sanders EAM, van Hoek A, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: An economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. <i>BMJ (Online)</i> 2010; 340(7760): 1347.	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. <i>Vaccine</i> . 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.	
Oostenbrink R, HA AM, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. <i>J Clin Epidemiol</i> 2002; 55(8): 791-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Oostenbrink R, Oostenbrink JB, Moons KG, et al. Cost-utility analysis of patient care in children with meningeal signs. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2002; 18(3): 485-96.	
Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. <i>Vaccine</i> 2011; 29(38): 6686-94.	
Newall AT, Creighton P, Philp DJ, et al. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. <i>Vaccine</i> 2011; 29(45): 8077-85	
Ortega-Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 46(1): 1-13.	Użyteczność powikłania neurologicznego na podstawie wartości użytecz-

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, Rosenstein NE; ABCs Team. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. <i>Pediatrics</i> . 2005 May;115(5):1220-32.	ności dla pacjentów z chorobą Alzheimerera.
Bos JM, Rumke HC, Welte R, et al. Combination vaccine against invasive meningococcal B and pneumococcal infections: potential epidemiological and economic impact in the Netherlands. <i>Pharmacoeconomics</i> 2006; 24(2): 141-53.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości) dla utraty słuchu. Mało wiarygodne zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z powikłaniami neurologicznymi.
Bos JM, Rumke H, Welte R, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. <i>Clin Ther</i> 2003; 25(10): 2614-30.	
Giachetto LG, Telechea OH, Speranza MN, et al. [Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination in Uruguay]. <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2010; 28(2): 92-9	Język hiszpański.
Ortqvist A, Jonsson B, Baltussen R, et al. [Vaccination of the elderly against pneumococcal disease is cost-efficient. Mass vaccination of all aged 65 and over is recommended]. <i>Lakartidningen</i> 2000; 97(45): 5120-5.	Publikacja w języku szwedzkim.
Picazo J, Mendez C, Oyaguez I, et al. Cost-utility of the inclusion of new conjugate pneumococcal vaccines to the regional immunization program in Madrid. Impact on invasive pneumococcal disease. <i>Vacunas</i> 2010; 11(3): 96-104.	Publikacja w języku hiszpańskim.
Bennett JE, Sumner II W, Downs SM, et al. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2000; 154(1): 43-8	Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, Van Den Dobbelsteen GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2013; 9(5):1129-1138.	Inne definicje stanów zdrowia. Stany zdrowia rozbite w zależności od ciężkości powikłań i utraty słuchu.
Legood R, Coen PG, Knox K, et al. Health related quality of life in survivors of pneumococcal meningitis. <i>Acta Paediatr</i> 2009; 98(3): 543-7	Brak stanów zdrowia występujących w modelu. Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości).
Tilson L, Usher C, Butler K, et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. <i>Value Health</i> 2008; 11(5): 898-903.	Brak wartości użyteczności w publikacji.
Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. <i>Pediatrics</i> 2001; 108(4): 835-44.	
De WP, Nguyen VH, Erickson LJ, et al. Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. <i>Vaccine</i> 2004; 22(9-10): 1233-40.	
Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. <i>Vaccine</i> 2006; 24(29-30): 5690-9.	
Bergman A, Hjelmgren J, Ortqvist A, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. <i>Scand J Infect Dis</i> 2008; 40(9): 721-9.	
Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, et al. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-	

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. <i>Vaccine</i> 2007; 25(18): 3669-78.	
Rozenbaum MH, Hoek AJ, Hak E, et al. Huge impact of assumptions on indirect effects on the cost-effectiveness of routine infant vaccination with 7-valent conjugate vaccine (Prevnar(registered trademark)). <i>Vaccine</i> 2010; 28(12): 2367-9.	
Isaacman DJ, Strutton DR, Kalpas EA, et al. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. <i>Clin Ther</i> 2008; 30(2): 341-57.	
Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. <i>Vaccine</i> 2011; 29(SUPPL. 3): C35-C42.	
Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing?. Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination-a review (2002-2006). <i>Vaccine</i> 2007; 25(8): 1355-67.	
Griffiths UK, Clark A, Shimanovich V, Glinskaya I, Tursunova D, Kim L et al. Comparative economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Belarus and Uzbekistan (Structured abstract). <i>PLoS ONE</i> 2011; 6.	
Ginsberg GM, Eidelman AI, Shinwell E, Anis E, Peyser R, Lotan Y. Should Israel screen all mothers-to-be to prevent early-onset of neonatal group B streptococcal disease? A cost-utility analysis. <i>Isr J Health Policy Res</i> 2013; 2(1):6.	
Garcia-Altes A. Systematic review of economic evaluation studies: Are vaccination programs efficient in Spain? <i>Vaccine</i> 2013; 31(13):1656-1665.	
Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2013; 9(3):699-706.	
Lee KKC, Chia Wu DB, Topachevskiy O, Delgleize E, DeAntonio R. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. <i>Value Health Reg Issues</i> 2013; 2(1):64-74.	Brak wartości użyteczności dla stanów: powikłania neurologiczne i utrata słuchu.
Rajasingham R, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Meya DB, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Treatment Strategies in Resource-Limited Settings: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>PLoS Med</i> 2012; 9(9).	
Kulpeng W, Sornsrivichai V, Chongsuvivatwong V, Rattanavipapong W, Leelahavarong P, Cairns J et al. Variation of health-related quality of life assessed by caregivers and patients affected by severe childhood infections. <i>BMC Pediatr</i> 2013; 13(1):122.	Konieczność łączenia stanów zdrowia (modyfikacja wartości). Brak stanu zdrowia utrata słuchu.
Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal Serogroup A, C, W135 and Y Conjugated Vaccine: A Cost-Effectiveness Analysis in the Netherlands. <i>PLoS ONE</i> 2013; 8(5).	Tylko stan zdrowia utrata słuchu. W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających zestaw użyteczności uzyskany w jednej grupie badanej.
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. <i>Vaccine</i> 2013; 31(25):2762-2771.	Niejasne pochodzenie przyjętych danych. Wartości przyjęte w publikacji to zmodyfikowane wartości z artykułu: Rozenbaum 2010 ⁶⁹ w którym wartości użyteczności pochodziły z 3 innych publikacji, jednak publikacjom tym przypisano nieistniejące odwołania.

Ryc. 7
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności powikłania neurologicznego i utraty słuchu (diagram QUOROM).



7.3 Dane dotyczące kosztów

Siatka centylowa

Tab. 59

Średnia masa ciała dzieci w wieku od 1 do 12 na podstawie siatek centylowych (wartości odczytane z wykresu).⁹⁰

Wiek [lata]	Masa ciała [kg] – wartości przybliżone na podstawie wykresu		
	Chłopcy	Dziewczęta	Średnia
1	10,25	9,5	10
2	13	12	13
3	15	14,5	15
4	17	16,5	17
5	19,25	19	19
6	21,25	21	21
7	24	23,5	24
8	26,75	26	26
9	30,5	29	30
10	34	33	34
11	38	37,5	38
12	43	42	43

Tab. 60

Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni otolaryngologicznej dziecięcej.⁵¹

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu (zł)
dolnośląski	UNIERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	8,6
kujawsko-pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	8,5
małopolski	SZPITAL DZIECIĘCY	9,3
mazowiecki	CENTRALNA WOJSKOWA PRZYCHODNIA LEKARSKA "CEPELEK" SP ZOZ	9,8
podkarpackie	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	8,4
podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W HAJNÓWCE	9,4
wielkopolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EUROMED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,28
Średnia z 7 województw		8,90

Tab. 61
Koszt stosowania jednostki antybiotyku.³⁰

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dotacja świadczenia [zł]	Dotacja NFZ do p*	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) 11.07.2013	Udział w sprzedaży gramów
Azithomycynum w formie płynnej										
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g/5ml	1 but.a 20 ml (16,5 g)	5909990635320	18,33	8,58	50%	14,04	10,725	45,825	27490	0,022577368
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,2 g/5 ml	1 but.a 20 ml (16,5 g)	5909990635337	27,41	17,17	50%	18,83	10,725	34,2625	79575	0,130708916
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml	butelka 30ml (1200mg)	5909990635344	34,12	25,75	50%	21,25	10,725	28,43333	33687,00	0,0830008
Bactrazol, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml	20 ml	5909990073559	14,3	8,58	50%	10,01	10,725	35,75	0	0
Bactrazol, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml	20 ml	5909990073566	27,65	17,17	50%	19,07	10,725	34,5625	0	0
Sumamed, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml	1 but.a 20 ml (HDPE)	5909990742110	20,82	8,58	50%	16,53	10,725	52,05	98268	0,0807069
Sumamed Forte, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.a 20 ml (HDPE)	5909990742219	32,13	17,17	50%	23,55	10,725	40,1625	237958	0,3908669
Sumamed Forte, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml	1 but.a 30 ml (HDPE)	5909990742226	42,06	25,75	50%	29,19	10,725	35,05	77380,33	0,1906560
Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g	1 but.a 2g	5909990707577	42,78	42,78	50%	21,39	10,695	21,39	24713	0,1014832
Sredni koszt gramu†							10,721956	36,6252	-	-
Clarithromycinum w formie płynnej										
Fromilid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	60 ml (25 g)	5909990059522	30,61	30,61	50%	15,31	5,1	10,20333	23374,33	0,0555898

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - analiza ekonomiczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Do płać świadczeniobiorcy [zł]	Do płać NFZ do g* [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) (1-11) (12-113)	Udział w sprzedaży gramów
Fromilid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5ml	60 ml (25 g)	5909990818013	17,94	17,94	50%	8,97	5,98	11,96	7149	0,0085010
Klabax, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5ml	60 ml (but.)	5909990620647	17,76	17,76	50%	8,88	5,92	11,84	17319	0,0205944
Klabax, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5ml	100 ml	5909990620654	28,22	28,22	50%	14,11	5,644	11,288	3864	0,0076579
Klabax, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	60 ml (but.)	5909990620661	36,02	36,02	50%	18,01	6,0033333	12,00667	29980,34	0,0713005
Klabax, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	100 ml	5909990620678	57,63	57,63	50%	28,82	5,762	11,526	6654	0,0263747
Klacid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5ml	60 ml	5909990331710	25,05	19,31	50%	15,4	6,4333333	16,7	92538	0,1100389
Klacid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 125 mg/5ml	100 ml	5909990331727	40,37	32,19	50%	24,28	6,436	16,148	18113	0,0358976
Klacid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	60 ml	5909990780624	40,34	38,63	50%	21,03	6,4366667	13,44667	212698,8	0,5058493
Klacid, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	100 ml	5909990780631	64,38	64,38	50%	32,19	6,438	12,876	39910,8	0,1581959
Średni koszt grama†							6,2928980	13,4155	-	-
Roxithromycinum w formie płynnej										
Rulid, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	10 tabl. (blist.)	5909990785919	15,69	10,73	50%	10,33	10,72	31,38	15849,5	-
Azithromycinum w formie stałej										
Azibiot, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991054816	19,25	8,85	50%	14,83	2,9466667	12,83333	88590,00	0,0595189
Azigen, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909990859887	19,08	8,85	50%	14,66	2,9466667	12,72	2138	0,0014364
Azigen, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990859955	19,08	8,85	50%	14,66	2,9466667	12,72	9311,670	0,0062560

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Uczestnictwo świadczeniobiorcy [zł]	Plata NFZ do g* [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) 01-02, 03	Udział w sprzedaży gramów
Azimylin, tabl. powł., 125 mg	6 tabl.	5909991034313	20,93	4,42	50%	18,72	2,9466667	27,90667	2211,833	0,0007430
Azimylin, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909991034412	22,49	8,85	50%	18,07	2,9466667	14,99333	36330,17	0,0244083
Azimylin, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991035518	20,94	8,85	50%	16,52	2,9466667	13,96	203841,4	0,1369502
Azithromycin Genoptim, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909990969876	18,38	8,85	50%	13,96	2,9466667	12,25333	3659,334	0,0024585
Aziteva, Azithromycinum 123ratio, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990609925	18,38	8,85	50%	13,96	2,9466667	12,25333	10610,00	0,0071283
Azitrin, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909990635641	19,08	8,85	50%	14,66	2,9466667	12,72	1400,5	0,0009409
Azitrin, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990635702	18,63	8,85	50%	14,21	2,9466667	12,42	19226	0,0129169
AzitroLEK, tabl. powł., 0,25 g	6 tabl. (1 blistero 6 szt.)	5909990573738	29,86	8,85	50%	25,44	2,9466667	19,90667	24803,50	0,0166642
AzitroLEK, tabl. powł., 0,5 g	3 tabl. (blistero)	5909990573752	22,49	8,85	50%	18,07	2,9466667	14,99333	208627,5	0,1401658
Azitrox 500, tabl. powł., 500 mg	3 tabl. (blistero)	5909991087319	22,49	8,85	50%	18,07	2,9466667	14,99333	129296,3	0,0868674
Azycyna, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909991098421	24,19	8,85	50%	19,77	2,9466667	16,12667	7753,164	0,0052089
Azycyna, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991098520	19,08	8,85	50%	14,66	2,9466667	12,72	267594,7	0,1797828
Canbiox, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990740543	21,92	8,85	50%	17,5	2,9466667	14,61333	76538,67	0,0514223
Nobaxin, tabl. powł., 500 mg	2 tabl. (blistero)	5909991108830	15,4	5,9	50%	12,45	2,95	15,4	373,5	0,0001673

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - analiza ekonomiczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zwartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Procent odpłatności	Dotacja świadczeniobiorcy [zł]	Dotacja NFZ do g* [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) (1-11,2-113)	Udział w sprzedaży gramów
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 kaps.	5909990742318	28,72	8,85	50%	24,3	2,9466667	19,14667	36156,84	0,0242919
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909990742417	28,72	8,85	50%	24,3	2,9466667	19,14667	348208,8	0,2339431
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	2 tabl.	5909990742424	22,32	5,9	50%	19,37	2,95	22,32	15493	0,0069393
Sumamed, tabl. powl., 125 mg	6 tabl.	5909990846214	27,51	4,42	50%	25,3	2,9466667	36,68	5327,044	0,0017895
Sredni koszt gramu							2,9466904	15,4755	-	-
Clarithromycinum w formie stałej										
Fromilid 250, tabl. powl., 250 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990773626	19,13	12,39	50%	12,94	1,7685714	5,465714	13352,58	0,0086857
Fromilid 500, tabl. powl., 500 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990781010	27,89	24,77	50%	15,51	1,7685714	3,984286	67558,11	0,0878915
Fromilid 500, tabl. powl., 500 mg	28 szt.	5909991036546	48,76	48,76	50%	24,38	1,7414286	3,482857	473,7143	0,0012326
Klabax, tabl. powl., 500 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990045532	25,51	24,77	50%	13,13	1,7685714	3,644286	243719,1	0,3170727
Klabax, tabl. powl., 500 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990045549	35,39	35,39	50%	17,7	1,769	3,539	57971,60	0,1077424
Klabax, tabl. powl., 250 mg	14 tabl. (1 blista 14 szt.)	5909990081165	19,22	12,39	50%	13,03	1,7685714	5,491429	58060,06	0,0377674
Klabion, tabl. powl., 250 mg	10 tabl. (2 blist.po 5 szt.)	5909990890934	17,72	8,85	50%	13,3	1,768	7,088	1405,8	0,0006532
Klabion, tabl. powl., 250 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990890965	24,93	12,39	50%	18,74	1,7685714	7,122857	13856,28	0,0090133
Klabion, tabl. powl., 500 mg	10 tabl. (2 blist.po 5 szt.)	5909990891030	26,92	17,7	50%	18,07	1,77	5,384	16990,60	0,0157888
Klabion, tabl. powl., 500 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990891061	40,42	24,77	50%	28,04	1,7685714	5,774286	56544,94	0,0735636

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dojść świadczenia [zł]	Dotyczy NFZ do g* [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) 01-02, 03	Udział w sprzedaży gramów
Klacid, tabl. powł., 250 mg	10 tabl. (blist.)	5909990331819	21,59	8,85	50%	17,17	1,768	8,636	17199	0,0079912
Klacid, tabl. powł., 250 mg	14 tabl. (1 blista 14 szt.)	5909990331826	30,1	12,39	50%	23,91	1,7685714	8,6	18721,28	0,0121780
Klacid, tabl. powł., 500 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990719419	58,23	24,77	50%	45,85	1,7685714	8,318571	34439,65	0,0448052
Klarmin, tabl. powł., 500 mg	14 tabl.	5909991030117	25,63	24,77	50%	13,25	1,7685714	3,661429	175130,1	0,2278400
Klarmin, tabl. powł., 250 mg	14 tabl.	5909991030223	19,04	12,39	50%	12,85	1,7685714	5,44	28539,99	0,0185649
Lekoklar, tabl. powł., 250 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990913428	15,97	12,39	50%	9,78	1,7685714	4,562857	1533,076	0,0009972
Lekoklar, tabl. powł., 500 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990913510	30,45	24,77	50%	18,07	1,7685714	4,35	5370,644	0,0069871
Taclar, tabl. powł., 250 mg	14 tabl. (blist.)	5909990898114	19,15	12,39	50%	12,96	1,7685714	5,471429	2201,864	0,0014323
Taclar, tabl. powł., 500 mg	14 tabl. (blist.)	5909991023416	27,95	24,77	50%	15,57	1,7685714	3,992857	15213,93	0,0197929
Sredni koszt grama†							1,7686018	4,32825	-	-
Roxithromycinum w formie stałej										
Renicin, tabl. powł., 0,15 g	10 tabl. (1 blist.po 10)	5909990467419	18,12	8,85	50%	13,7	2,9466667	12,08	5425,5	0,0364567
Rolicyn, tabl. powł., 50 mg	10 tabl. (blist.)	5909990847815	15,2	2,95	50%	13,73	2,94	30,4	2786,4	0,0062411
Rolicyn, tabl. powł., 100 mg	10 tabl. (blist.)	5909990847914	18,73	5,9	50%	15,78	2,95	18,73	23657,7	0,1059787
Rolicyn, tabl. powł., 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990848010	20,95	8,85	50%	16,53	2,9466667	13,96666667	48693,3	0,3271948

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - analiza ekonomiczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odplatności	Do płać świadczenie [zł]	Do płać NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) (1-113)	Udział w sprzedaży gramów
Roxitron, tabl. powł., 0,15 g	10 tabl.	5909991032319	18,12	8,85	50%	13,7	2,9466667	12,08	3096,1	0,0208043
Rulid, tabl. powł., 150 mg	10 tabl.	5909990085910	25,65	8,85	50%	21,23	2,9466667	17,1	56636,2	0,3805672
Xitrocin, tabl. powł., 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990971718	20,78	8,85	50%	16,36	2,9466667	13,85333333	18268,81002	0,1227573
Średni koszt grama †							2,9469783	15,6445	-	-
Spiramycinum w formie stałej										
Rovamycine, tabl. powł., 1,5 mln j.m.	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990098613	19,63	14,16	50%	12,55	0,295	0,817917	42986,47	0,0932357
Rovamycine, tabl. powł., 3 mln j.m.	10 tabl. (2 blist.po 5 szt.)	5909990692118	23,75	17,7	50%	14,9	0,295	0,791667	334452,3	0,9067643
Średni koszt 1mln j.m. †							0,295	0,79411	-	-
Amoxicilinum w formie stałej										
Amotaks, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319	16,07	14,32	ryczałt	4,95	0,695	1,004375	314351,9	0,1119305
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517	10,23	7,16	ryczałt	6,27	0,495	1,27875	47128,19	0,0083904
Amotaks D15, tabl., 500 mg	16 tabl.	5909991043520	8,21	7,16	ryczałt	4,25	0,495	1,02625	36145,31	0,0064351
Amotaks D15, tabl., 750 mg	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629	11,93	10,74	ryczałt	4,39	0,6283333	0,994167	45733,37	0,0122131
Amotaks D15, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728	14,74	14,32	ryczałt	3,62	0,695	0,92125	246167,4	0,0876522
Duomox, tabl., 250 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215	7,39	4,48	ryczałt	6,11	0,256	1,478	20926,45	0,0023285
Duomox, tabl., 500 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314	11,91	8,95	ryczałt	6,16	0,575	1,191	136792,8	0,0304422

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Prozom odpłatności	Uczestnictwo świadczeniobiorcy [zł]	Plata NFZ do g*	Koszt z perspektywy wspólnej*	Refundacja (liczba opakowań) 01-02, 03	Udział w sprzedaży gramów
Duomox, tabl., 1000 miligram	20 tabl.	5909990063413	17,9	17,9	ryczałt	3,2	0,735	0,895	1303465	0,5801521
Duomox, tabl., 375 miligram	20 tabl. (4 blistko 5 szt.)	5909990328314	9,59	6,71	ryczałt	6,08	0,468	1,278667	26499,45	0,0044229
Duomox, tabl., 750 miligram	20 tabl. (4 blistko 5 szt.)	5909990328413	14,22	13,43	ryczałt	3,99	0,682	0,948	175029,5	0,0584272
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 kaps.	5909990066018	4,16	3,58	ryczałt	3,78	0,095	1,04	1558,438	0,0001387
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps.	5909990066117	8,22	7,16	ryczałt	4,26	0,495	1,0275	30661,9	0,0054589
Ospamox, tabl. powł., 0,5 g	16 tabl.	5909990293124	7,81	7,16	ryczałt	3,85	0,495	0,97625	11560,01	0,0020581
Ospamox, tabl. powł., 0,75 g	16 tabl.	5909990293223	11,35	10,74	ryczałt	3,81	0,628333	0,945833	17110,48	0,0045694
Ospamox, tabl. powł., 1 g	16 tabl.	5909990293322	13,9	13,9	ryczałt	3,2	0,66875	0,86875	106222,1	0,0378222
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990778041	17,84	17,84	ryczałt	3,2	0,732	0,892	106852,3	0,0475583
Sredni koszt grama†							0,7068635	0,92999	-	-
Amoxicilinum w formie płynnej										
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379	16,46	16,46	ryczałt	3,2	2,21	2,743333	393737	0,8487626
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	100 ml	5909990083619	9,65	9,65	ryczałt	3,2	1,29	1,93	84190	0,1512374
Sredni koszt grama†							2,0708616	2,62033	-	-

* zamiast grama, 1 mln j.m. dla spiramycyny, † średnia ważona udziałem w refundacji gramów (lub j.m. w przypadku spiramycyny) substancji, nie wykorzystywano DDD ze względu oszacowania w obrębie jednej substancji; liczba zrefundowanych opakowań na podstawie danych NFZ

Tab. 62
Dawkowanie antybiotyków w leczeniu zapalenia płuc w populacji wiekowej 5-17 lat.

Lek	Założenia odnośnie dawkowania
Azithromycinum	Do 12. r.ż. stosowany preparat w postaci płynnej. Dawkowanie zgodne z opisanym w ChPL dla preparatu 8actrazol, tj. 200 mg dla pacjentów w wieku 5-7 lat (masa ciała z zakresu 19-24 kg), 300 mg dla pacjentów w wieku 8-10 lat (masa ciała z zakresu 26-34 kg), 400 mg dla pacjentów w wieku 11-12 lat (masa ciała z zakresu 38-43). U pacjentów powyżej 45 kg należy stosować dawkę dla dorosłych, tj. w grupie 13-14 lat stosowano dawkę 500 mg (preparat w formie stałej). Zgodnie z wytycznymi terapia azytromycyną powinna być stosowana przez 5 dni.
Clarithromycinum	Dla pacjentów o masie <40 kg stosowany preparat w postaci płynnej, tj. do 11 r.ż. (za siatką centylową). Na podstawie dawkowania opisanego w ChPL dla preparatu Klabax, tj. 125 mg 2x dziennie dla pacjentów w wieku 5 lat, 187,5 mg 2x dziennie dla pacjentów w wieku 6-8 lat (masa ciała 20-29 kg), 250 mg 2x dziennie dla pacjentów w wieku 9-11 lat. Dawka 250 mg 2x dziennie preparatu w formie stałej (ChPL Klacion) dla pacjentów w wieku 12-14 lat. Zgodnie z wytycznymi czas terapii wynosi 7 dni.
Roxithromycinum	Dawkowanie na podstawie ChPL preparatu Rolicyn i Rulid. Dla pacjentów w wieku 5-6 lat (masa ciała 19-21 kg) 50 mg 2x dziennie, dla pacjentów w wieku 7-11 lat (masa ciała 24-38 kg) 100 mg 2x dziennie, dla pacjentów wieku 12-14 lat 300 mg raz dziennie. U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg i dorosłych zaleca się stosowanie preparatów stałych. Zgodnie z wytycznymi terapia trwa 7 dni.
Spiramycinum	Dawkowanie na podstawie ChPL preparatu Rovamycine. Dla dzieci (pacjentów wieku 6-14 lat) 1,5 mln j.m. na dobę. Refundowane tylko postaci stałe. Zgodnie z wytycznymi terapia trwa 7 dni.
Amoxicilinum	Dawkowanie dla pacjentów w wieku 5-11 lat 82,5 mg/kg m.c. na dobę zgodnie z wytycznymi przez 7 dni (postać płynna leku). Dawkowanie dla pacjentów w wieku 12-14 lat jak u dorosłych 3 g/dobę (za wytycznymi) przez 7 dni (zgodnie z wytycznymi). Amoksycylina jest zalecana w antybiotekoterapii jako leczenie I rzutu u pacjentów powyżej 15. r.ż. przez ok. 7 dni w dawce 3 g na dobę.

Tab. 63
Koszt antybiotykoterapii zapalenia płuc w grupie wiekowej 5-17 lat.

Wiek	Masa ciała (kg)	Azithromycinum		Clarithromycinum		Roxithromycinum		Spiramycinum		Amoxicilinum		Średnia dla rocznika	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
5	19	10,72196	36,62521	11,01257	23,47707	7,504	21,966	Brak refundacji płynu, przeciwwskazane podanie tabletki		22,72253	28,7515369	12,99026	27,704956
6	21	10,72196	36,62521	16,51886	35,21561	7,504	21,966	3,0975	8,338198	25,11437	31,77801	12,59134	26,784607
7	24	10,72196	36,62521	16,51886	35,21561	15,008	43,932	3,0975	8,338198	28,70214	36,31773	14,80969	32,085751
8	26	16,08293	54,93782	16,51886	35,21561	15,008	43,932	3,0975	8,338198	31,09399	39,34421	16,36026	36,353567
9	30	16,08293	54,93782	22,02514	46,95415	15,008	43,932	3,0975	8,338198	35,87768	45,39716	18,41826	39,911866
10	34	16,08293	54,93782	22,02514	46,95415	15,008	43,932	3,0975	8,338198	40,66137	51,45012	19,37499	41,122457
11	38	21,44391	73,25043	22,02514	46,95415	15,008	43,932	3,0975	8,338198	45,44506	57,50307	21,40392	45,995569
12	43	21,44391	73,25043	6,190106	15,14887	6,188654	32,85353	3,0975	8,338198	14,84413	19,52975	10,35286	29,824156
13	-	7,366726	38,68876	6,190106	15,14887	6,188654	32,85353	3,0975	8,338198	14,84413	19,52975	7,537424	22,911823
14	-	7,366726	38,68876	6,190106	15,14887	6,188654	32,85353	3,0975	8,338198	14,84413	19,52975	7,537424	22,911823
15	-	x	x	x	x	x	x	x	x	14,84413	19,52975	14,84413	19,529753

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – analiza ekonomiczna

Wiek	Masa ciała (kg)	Azithromycinum		Clarithromycinum		Roxithromycinum		Spiramycinum		Amoxicilinum		Średnia dla rocznika	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
16	-	x	x	x	x	x	x	x	x	14,84413	19,52975	14,84413	19,529753
17	-	x	x	x	x	x	x	x	x	14,84413	19,52975	14,84413	19,529753
Średnia dla grupy wiekowej 5-17 lat												14,300678	29,553526

Zgodnie z wytycznymi w grupie wiekowej 5-15 lat można stosować amoksycylinę, makrolidy lub ampicylinę (wykluczono ampicylinę ze względu na brak refundacji). W grupie wiekowej >15 lat zaleca się stosowanie amoksycyliny.

Tab. 64

Oszacowanie odsetka zgonów wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc (ICD-10: J12-J18) na podstawie danych z PZH (za 2011 rok) oraz GUS (za 2011), zmodyfikowano dla grup wiekowych zdefiniowanych w modelu.

	Grupa wiekowa [lata]						
	<2	2-4	5-17	18-34	35-49	50-64	65+
Liczba hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (PZH)	32083	18876	13573	3402	5303,5	12820,5	35402
Zgony z powodu zapalenia płuc (GUS)	43	15	64,4	177,6	398	1307	7954
%	0,134027	0,079466	0,474471	5,220459	7,504478	10,19461	22,46766

Tab. 65

Dane dotyczące zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie na podstawie badania belgijskiego.¹⁰

Dane belgijskie		Dane dopasowane do modelu*	
Grupa wiekowa	Zapadalność na 100 tysięcy	Grupa wiekowa	Zapadalność na 100 tysięcy
0-4	1557	<2	1557
5-14	208	2-4	1557
15-24	156	5-17	194,39401
25-44	267	18-34	225,82892
45-64	361	35-49	296,49042
65-74	690	50-64	361
75+	1053	65+	862,94137

* Dane oszacowano przy uwzględnieniu struktury wiekowej ludności Polski w 2011 roku (dane GUS)


7.4 Checklista do minimalnych wymagań

Tab. 66

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Zgodność z wymaganiami	
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o refundacji leków z obwieszczenia MZ z 23 grudnia 2013 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1.1, 3.2.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 2.10, 3.1.2, 3.2.1
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 3.3, 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2.7
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączony do wniosku
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy



§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.		Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:		
<ul style="list-style-type: none">• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Uwzględniono	
<ul style="list-style-type: none">• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Uwzględniono	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:		
<ul style="list-style-type: none">• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy porównania z brakiem szczepień. Dla porównania ze szczepionką PHiD-CV 	
<ul style="list-style-type: none">• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);		
<ul style="list-style-type: none">• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.		
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono	
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
<ul style="list-style-type: none">• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.10	
<ul style="list-style-type: none">• uzasadnienie zakresów zmienności;		
<ul style="list-style-type: none">• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.1.2, 3.2.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		

<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	Uwzględniono
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Patrz opis metodyki w rozdziale 7.1, 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	PIŚMIENNICTWO
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	PIŚMIENNICTWO

SPIS TABEL

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....	10
Tab. 2 Udział poszczególnych grup wiekowych w całkowitej ludności Polski (dane GUS za 2012 rok).....	12
Tab. 3 Dane z badania Tichopad 2013 dotyczące zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie w grupie wiekowej powyżej 50. r.ż. dla Polski.....	16
Tab. 4 Założenia modelu: wyjściowa zapadalność z powodu chorób pneumokokowych.....	17
Tab. 5 Śmiertelność w przebiegu ZOMR, posocznicy pneumokokowej i zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji.....	18
Tab. 6 Pokrycie szczepionkowe szczepionek PCV-7, PCV-13 i PHID-CV w odniesieniu do serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> występujących w Polsce w latach 2006-2009 (Źródło: Skoczyńska 2011).....	19
Tab. 7 Oszacowanie skuteczności bezpośredniej szczepionek.....	21
Tab. 8 Oszacowanie skuteczności pośredniej szczepionek.....	22
Tab. 9 Wartości użyteczności dla powikłań po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych.....	23
Tab. 10 [REDACTED].....	24
Tab. 11 Cena dawki szczepionki Synflorix (PHID-CV) na podstawie ceny zaakceptowanej przez Ministerstwo Zdrowia w przetargach.....	24
Tab. 12 Koszt dawki szczepionki stosowanej w grupie ryzyka na podstawie przetargów Ministerstwa Zdrowia.....	24
Tab. 13 Zestawienie kosztów leczenia ZOMR.....	26
Tab. 14 Zestawienie kosztów leczenia sepsy pneumokokowej.....	27
Tab. 15. Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006 / Beutels 2006, Table 1, str. 20).....	27
Tab. 16 Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii.....	28
Tab. 17 Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w w warunkach szpitalnych.....	30
Tab. 18. Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w zależności od wieku.....	31
Tab. 19. Koszty leczenia zapalenia ucha środkowego.....	32
Tab. 20 Koszt zabiegu nacięcia błony bębenkowej w ramach myringotomii.....	33
Tab. 21 Hospitalizacje związane z zapaleniem ucha środkowego.....	33
Tab. 22 Porównanie oszacowań modelu z wynikami badania obserwacyjnego w Kielcach: zapadalność na zapalenie płuc hospitalizowane.....	35
Tab. 23 Porównanie oszacowań modelu z wynikami badań obserwacyjnych: zapadalność na IChP. (zmodyfikowano na podstawie Fitzwater 2012).....	35
Tab. 24 Redukcja zapadalności na ZUS oszacowana przez model.....	36
Tab. 25 Koszt konsultacji na izbie przyjęć.....	39
Tab. 26 Koszty jednostkowe po uwzględnieniu kosztów konsultacji na izbie przyjęć.....	39
Tab. 27 Pokrycie szczepionkowe szczepionek PCV-7, PCV-13 i PHID-CV w odniesieniu do serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> występujących w Polsce w 2010 roku (Źródło: Skoczyńska 2011b).....	39

[REDACTED]	40
Tab. 29 Konsekwencje zdrowotne wprowadzenia do refundacji szczepień PCV-13: scenariusz podstawowy, PCV-13 vs brak szczepień.....	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
Tab. 32 [REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
Tab. 37 Konsekwencje zdrowotne wprowadzenia obowiązkowych szczepień PCV-13: scenariusz podstawowy, PCV-13 vs PHID-CV.....	49
Tab. 38 [REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
Tab. 41 [REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	55
[REDACTED]	56
[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
Tab. 47 Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych.....	63
Tab. 48 Pokrycie szczepionkowe PCV-13, PHID-CV w odniesieniu do serotypów Streptococcus pneumoniae występujących w Polsce w 2011 roku (zmodyfikowano do grup wiekowych z modelu).....	69
Tab. 49 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 28.10.2013.....	76
Tab. 50 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie EMBASE (Embase.com), na dzień 28.10.2013.....	77
Tab. 51 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 w bazie Cochrane, na dzień 28.10.2013.....	78

Tab. 52 Analizy ekonomiczne włączone do raportu.....	80
Tab. 53 Analizy ekonomiczne odrzucone na etapie selekcji publikacji na podstawie pełnych tekstów.	82
Tab. 54 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 29.10.2013.....	84
Tab. 55 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 29.10.2013.....	85
Tab. 56 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 29.10.2013.	85
Tab. 57 Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.....	86
Tab. 58 Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odrzucone z analizy.....	86
Tab. 59 Średnia masa ciała dzieci w wieku od 1 do 12 na podstawie siatek centylowych (wartości odczytane z wykresu).....	91
Tab. 60 Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni otolaryngologicznej dziecięcej.....	91
Tab. 61 Koszt stosowania jednostki antybiotyku.....	92
Tab. 62 Dawkowanie antybiotyków w leczeniu zapalenia płuc w populacji wiekowej 5-17 lat	99
Tab. 63 Koszt antybiotykoterapii zapalenia płuc w grupie wiekowej 5-17 lat	100
Tab. 64 Oszacowanie odsetka zgonów wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc (ICD-10: J12-J18) na podstawie danych z PZH (za 2011 rok) oraz GUS (za 2011), zmodyfikowano dla grup wiekowych zdefiniowanych w modelu.....	102
Tab. 65 Dane dotyczące zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie na podstawie badania belgijskiego.....	102
Tab. 66 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	103

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (Active Bacterial Core Surveillance), w latach 1997 – 2006. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (Źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).	12
Ryc. 2 Struktura modelu.....	15
Ryc. 3 Sposób oszacowania kosztów w modelu.....	15
Ryc. 4 Dane z badań obserwacyjnych dotyczących redukcji zapadalności na powikłane ZUS (Fitzwater 2012).	36
Ryc. 5 Zmniejszenie liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej po 10 latach od wprowadzenia szczepień w zależności od pokrycia dla PCV-7 (za Snedecor 2009).....	40
Ryc. 6 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki PCV-13 (diagram QUOROM).....	79
Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności powikłania neurologicznego i utraty słuchu (diagram QUOROM).	90

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Center for Disease Control and Prevention. Active Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae* (1997 – 2006). <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm> [dostęp 09.08.2008]
- ² Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm [dostęp 30.12.2013].
- ³ Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm [dostęp 30.12.2013].
- ⁴ Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2009 Aug;8(8):977-86.
- ⁵ Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Nov;7(9):1063-74.
- ⁶ Państwowy Zakład Higieny http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf [dostęp: 30.12.2013].
- ⁷ Państwowy Zakład Higieny. <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm> [dostęp: 30.12.2013].
- ⁸ Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, Grasso D, Barbiero C, Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226.
- ⁹ Arguedas A, Kvaerner K, Liese J, Schilder AG, Pelton SI. Otitis media across nine countries: disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Dec;74(12):1419-24.
- ¹⁰ Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53)
- ¹¹ Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, et al. (2013) Clinical and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia among Adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS ONE* 8(8): e71375.
- ¹² Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283(11):1460-68.
- ¹³ Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, Rosenstein NE; ABCs Team. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005; 115(5):1220-32.
- ¹⁴ von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 482-87.
- ¹⁵ Konior R, Skoczyńska A, Bojarska K, Kadłubowski M, Hryniewicz W. [Invasive pneumococcal disease in the Malopolska region of Poland, in the year 2002-2008. Is introduction of mass vaccination with conjugated pneumococcal vaccine justified?]. *Med Wieku Rozwoj*. 2009 Oct-Dec;13(4):317-23.

¹⁶ Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiewska A, Waśko I, Foryś M, van der Linden M, Hryniewicz W; Participants of laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine*. 2011 Mar 3;29(11):2199-205.

¹⁷ Informacje przesłane przez pracownika zleceniodawcy – Małgorzatę Rowińską dnia 3 września 2013 roku.

¹⁸ European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf [dostęp: 14.11.13].

¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Sep 16;54(36):893-7.

²⁰ Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct;11(10):760-8.

²¹ Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine*. 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-79-80.

²² Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):779-81.

²³ Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.

²⁴ Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jan;22(1):10-6. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2):163.

²⁵ Ray GT. Pneumococcal conjugate vaccine: review of cost-effectiveness studies in Australia, North America and Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008 Aug;8(4):373-93.

²⁶ Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect*. 2012 Jan;64(1):54-67.

²⁷ Cox CM. Early Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) On Invasive Pneumococcal Disease — United States, 2010–11. Presentation #30196, Presented at the 1st National Immunization Conference Online, March 26, 2012. Źródło: <http://cdc.confex.com/cdc/nic2012/webprogram/Paper30196.html> [dostęp: 12.11.2013].

²⁸ Lindsay Kim i wsp. „Indirect Effects of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Pneumonia in Adults” IDWeek, San Francisco 2-6 październik 2013 r.

²⁹ Health Protection Agency, Centre for Infections <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal> data odwiedzin strony 14.10.2013 r.

-
- ³⁰ Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
- ³¹ Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A; Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006;118(3):e801-9.
- ³² Załącznik a1 do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.
- ³³ Załącznik nr 1c do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.
- ³⁴ Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A, Zielonka TM, Albrecht P, Lukas W, Niżankowska-Mogilnicka E et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- ³⁵ Jahnz-Różyk K. [Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland]. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Jul;29(169):37-40.
- ³⁶ Strona Narodowego Banku Polskiego.
- ³⁷ Komunikat DGL o wartości refundacji w okresie od stycznia do września 2013.
- ³⁸ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
- ³⁹ Załącznik 5a do Zarządzenia 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- ⁴⁰ Loba-Jakubowska E, Frasunkiewicz J, Chlebna-Sokół D. Etiologia i przebieg zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci –obserwacje własne. *Przegl Epidemiol* 2003; 57:613-8.
- ⁴¹ Patrzałek M, Albrecht P, Sobczyński M. Pośredni populacyjny wpływ powszechnych szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową (PCV7) na częstość zachorowań na zapalenie płuc w Kielcach. *Przegl Epidemiol* 2011;65:51-56.
- ⁴² Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):501-8.
- ⁴³ Singleton R, Wenger J, Klejka JA, Bulkow LR, Thompson A, Sarkozy D, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):257-63.
- ⁴⁴ Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO Jr. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):203-7.
- ⁴⁵ S. Ben-Shimol, Dagan R. I wsp. "Invasive pneumococcal disease in young children in Israel after sequential introduction of PCV7 followed by PCV13" plakat prezentowany na konferencji IDWeek 2013 <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper40110.html>
- ⁴⁶ 12. Picazo J, Expanding serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype- dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations (Madrid, Spain). *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Aug 7.

- ⁴⁷ A. Gentile i wsp. "Introduction of the PCV13 in Argentina: Assessment of effectiveness to prevent Consolidated Pneumonia In Children" plakat prezentowany podczas konferencji ICAAC, Denver 10-13 wrzesień 2013 r.
- ⁴⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar.
- ⁴⁹ Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Gurtman A, Gruber WC, Scott DA. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(7):952-62.
- ⁵⁰ Skoczyńska A, Kuch A, Gołębiewska A, Waśko I, Ronkiewicz P, Markowska M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol Merk Lek* 2011, XXXI, 182, 80.
- ⁵¹ Informator o umowach NFZ.
- ⁵² Chuck AW, Jacobs P, Tyrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2010;28(33):5485-5490.
- ⁵³ Bakır M, Türel O, Topachevskiy O. Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. *BMC Health Serv Res.* 2012 Nov 9;12:386. doi: 10.1186/1472-6963-12-386.
- ⁵⁴ Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther* 2013; 35(2):119-134.
- ⁵⁵ Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, MacIntyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine* 2011;29(45):8077-8085.
- ⁵⁶ Mucino-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. Economic evaluation of a children's immunization program in Mexico based on the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Value Health* 2011;14(5 SUPPL.):S65-S70.
- ⁵⁷ Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29(31):4963-4972.
- ⁵⁸ Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis* 2012;101.
- ⁵⁹ Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu TA, Levine O, Knoll MD, Russell LB et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. *Int Health* 2011;3(4):270-281.
- ⁶⁰ Tasslimi A, Nakamura MM, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. *Int Health* 2011;3(4):259-269.
- ⁶¹ Ayieko P, Griffiths UK, Ndiritu M, Moisi J, Mugoya IK, Kamau T, English M, Scott JA. Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children. *PLoS One.* 2013 Jun 24;8(6):e67324.
- ⁶² Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, Bilcke J, Thiry N, Sabbe M et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. *Health Technology Assessment Database* 2011.
- ⁶³ Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine* 2013; 31(25):2762-2771.

-
- 64 Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, Punpanich W, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? *Vaccine*. 2013 Jun 10;31(26):2839-47.
- 65 Lee KKC, Chia Wu DB, Topachevskiy O, Delgleize E, DeAntonio R. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Value Health Reg Issues* 2013; 2(1):64-74.
- 66 Türel O, Kisa A, McIntosh ED, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. *Value Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):755-9.
- 67 Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kvaerner KJ, Berstad AKH. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 2011;29(47):8564-8574.
- 68 Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econ*. 2012;15(1):61-76.
- 69 Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, Van Der Ende A, Van Den Dobbelsteen G et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
- 70 Kim SY, Lee G, Goldie SJ, Kim SY, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. *BMC Infect Dis* 2010;10:260.
- 71 Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: Comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine* 2011;29(38):6686-6694.
- 72 Diez-Domingo J, Ridao-Lopez M, Gutierrez-Gimeno MV, Puig-Barbera J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine* 2011;29(52):9640-9648.
- 73 By A, Sobocki P, Forsgren A, Silfverdal SA. Comparing Health Outcomes and Costs of General Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines in Sweden: A Markov Model. *Clin Ther* 2012;34(1):177-189.
- 74 Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Velandia-Gonzalez M, Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine* 2012;30(11):1936-1943.
- 75 Bin-Chia Wu D, Chang CJ, Huang YC, Wen YW, Wu CL, Fann CSJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine in Taiwan: A transmission dynamic modeling approach. *Value Health* 2012;15(1 SUPPL.):S15-S19.
- 76 European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [dostęp: 15.11.2012].
- 77 Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(1):83-95.
- 78 Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax*. 2010 Sep;65(9):770-4.

⁷⁹ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46.

⁸⁰ <http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHHP-17-07-2012.pdf> [dostęp: 12.11.13].

⁸¹ Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2012 Nov 16. doi:pji: S0140-6736(12)61854-6.

⁸² Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2012. Tabela IV.1.4.1

⁸³ Sahni V, Naus M, Hoang L, Tyrrell GJ, Martin I, Patrick DM. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in British Columbia following implementation of an infant immunization program: increases in herd immunity and replacement disease. *Can J Public Health*. 2012 Jan-Feb;103(1):29-33.

⁸⁴ Farkouh RA, Klok RM, Postma MJ, Roberts CS, Strutton DR. Cost-effectiveness models of pneumococcal conjugate vaccines: variability and impact of modeling assumptions. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Oct;11(10):1235-47.

⁸⁵ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.

⁸⁶ Rejestr badań GlaxoSmithKline [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=109563&studyId=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+\(Adsorbed\)](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=109563&studyId=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+(Adsorbed)) [dostęp: 14.11.13].

⁸⁷ van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, Schuerman L, Ijzerman EP, Bruin JP, van der Ende A, Veenhoven RH, Sanders EA. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(3):e30-9.

⁸⁸ Snedecor SJ, Strutton DR, Ciuryła V, Schwartz EJ, Botteman MF. Transmission-dynamic model to capture the indirect effects of infant vaccination with Prevnar (7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)) in older populations. *Vaccine*. 2009 Jul 23;27(34):4694-703.

⁸⁹ Torrance G. Preferences for health states: A review of measurement methods. In: Sinclair J, ed. *Clinical and Economic Evaluations of Perinatal Programs*. Vail: Mead Johnson, 1982.

⁹⁰ Jodkowska M, Woynarowska B. Testy przesiewowe u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Materiały instruktażowe dla pielęgniarek i higienistek szkolnych. Instytut Matki i Dziecka. Warszawa 2002.