

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi Pasteur Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 08 września 2017 r.

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów	9
1. Analiza ekonomiczna	11
1.1. Wprowadzenie	12
1.2. Cel analizy	13
1.3. Problem decyzyjny	13
1.3.1. Populacja	13
1.3.2. Oceniana interwencja.....	13
1.3.3. Komparatory.....	15
1.3.4. Punkty końcowe / efekty zdrowotne	17
1.3.5. Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
1.4. Metodyka analizy	20
1.4.1. Strategia analityczna	20
1.4.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	21
1.4.3. Perspektywa analizy	22
1.4.4. Horyzont czasowy.....	22
1.4.5. Dyskontowanie	22
1.4.6. Model farmakoekonomiczny.....	22
1.4.7. Dane wejściowe modelu	26
1.4.8. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	55
1.4.9. Walidacja modelu.....	59
1.5. Wyniki analizy podstawowej	61
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	61
1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	64
1.5.3. Analiza progowa	67
1.6. Analiza wrażliwości.....	69
1.6.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW).....	69
1.6.2. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)...	74
1.6.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	78
1.6.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	92

1.7.	Dyskusja.....	98
1.8.	Ograniczenia analizy.....	101
1.9.	Wnioski końcowe	102
2.	Piśmiennictwo	103
3.	Załączniki	108
3.1.	Opinia Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii, dr n. med. Iwony Paradowskiej-Stankiewicz, w sprawie oceny wiarygodności dostępnych danych NIZP-PZH dotyczących śmiertelności z powodu grypy i jej powikłań	109
3.2.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	110
3.2.1.	Metodyka.....	110
3.2.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	111
3.3.	Struktura ludności wg wieku i płci – prognoza GUS na 2018 r.....	116
3.4.	Przegląd systematyczny badań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) dotyczących skuteczności szczepionki przeciw grypie	118
3.5.	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.....	123
3.6.	Średnia liczba zdarzeń zdrowotnych związanych z grypą dla porównywanych strategii....	128
3.7.	Parametry modelu testowane w analizie wrażliwości	129
3.7.1.	Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B – wariant AW	129
3.7.2.	Skuteczność szczepionki – warianty AW	129
3.8.	Odsetek potwierdzeń grypy w badaniach wirusologicznych w Polsce	130
3.9.	Kalkulacja kosztu hospitalizacji z powodu grypy na podstawie badania <i>Kovács 2014</i> (AW) 131	
3.10.	Ceny apteczne szczepionek TIV	131
3.11.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	133
3.12.	Spis tabel	134
3.13.	Spis wykresów	137

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), w profilaktyce grypy sezonowej [REDACTED].

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o umieszczenie produktu leczniczego VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu VaxigripTetra przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, wykonanego pierwotnie dla warunków kanadyjskich (*Chit 2015*) i adaptowanego do innych krajów (*Uhart 2016*). Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie [REDACTED]. Jako podstawowy komparator dla szczepionki VaxigripTetra przyjęto strategię braku szczepienia przeciw grypie, gdyż obecnie szczepionki przeciw grypie nie są finansowane ze środków publicznych (z wyjątkiem programów JST). Jako dodatkowy komparator uwzględniono szczepionki trójwalentne (TIV), które będą obecne na rynku do chwili zaprzestania ich produkcji na rzecz szczepionek QIV.

Analizę przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), obliczając koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania ocenianej interwencji (VaxigripTetra) zamiast komparatora.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, modyfikowano – w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne, jak również badania odnalezione w ramach przeglądów literatury – następujące zmienne i dane wejściowe analizy: parametry demograficzne (struktura i trwanie życia w populacji docelowej), parametry epidemiologiczne (liczba wizyt u lekarza, hospitalizacji i zgonów związanych z grypą w „przeciętnym” sezonie epidemicznym; częstość występowania typów i podtypów wirusa grypy - A/H1N1, A/H3N2 i B, skuteczność szczepionki trójwalentnej i czterowalentnej względem poszczególnych podtypów wirusa grypy), parametry kosztowe (koszty szczepionek i leczenia grypy), użyteczności (utrata QALY związana z grypą oraz użyteczność [REDACTED]), wyszczepialność w populacji docelowej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraczonych lat życia¹, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

Liczbę wizyt związanych z wirusem grypy typu A i B oszacowano w oparciu o dane publikowane przez NIZP-PZH w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych, dotyczące zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę (ILI) w Polsce oraz udział zakażeń wirusem grypy typu A i B wśród wszystkich przypadków ILI. Należy zaznaczyć, że dane raportowane przez PZH są najprawdopodobniej niepełne (przez co przyjęte oszacowania należy uznać za konserwatywne), co wynika z niskiego poziomu zgłaszania zachorowań do Inspekcji Sanitarnej, jak również z powodu rezygnacji przez wielu chorych z wizyty u lekarza (*Ernst & Young 2013*).

¹Ze względu na horyzont czasowy odpowiadający jednemu średniemu sezonowi grypowemu, nie dyskontowano kosztów.

Podobnie, publikowane przez NIZP-PZH liczby zgonów z powodu grypy w Polsce nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa, gdyż jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność serca, zawały serca, powikłania nerkowe), a nie samą grypę. Mając na uwadze bardzo niską wiarygodność polskich danych dotyczących zwiększonej umieralności związanej z grypą, liczbę zgonów z powodu grypy [REDACTED] oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących m.in. z projektu EuroMOMO (model FluMOMO).

Podstawowe oszacowanie skuteczności szczepionek względem poszczególnych typów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B) zaczerpnięto z aktualnego przeglądu systematycznego z metaanalizą badań typu *test-negative design* (Belongia 2016), nowoczesnego modelu badania kliniczno-kontrolnego, które w ostatnich latach stało się preferowaną metodą oceny skuteczności szczepionek przeciw grypie (Jackson 2013). Sezonową skuteczność QIV i TIV obliczano następnie jako średnią skuteczność przeciwko poszczególnym podtypom wirusa, ważoną udziałem danego podtypu w liczbie zdarzeń związanych z grypą. Założono przy tym – w oparciu o dane z historycznych sezonów grypowych na świecie – że przeciętnie 50% krążących szczepów B pochodzi z linii niezawartej w składzie szczepionek trójwalentnych.

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Wnioskowaną cenę zbytu netto szczepionki VaxigripTetra otrzymano od Wnioskodawcy. [REDACTED]

[REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-żyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). W ramach analizy konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki czterowalentnej [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w przeliczeniu na całą populację [REDACTED]; prognoza na 2018 r.), zakładając wyszczepialność (zarówno dla QIV i TIV) w populacji docelowej na średnim poziomie w ostatnich latach w Polsce ([REDACTED] na podstawie danych ECDC), jak również w przeliczeniu na jednego zaszczepionego.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Szczepionka czterowalentna (QIV; VaxigripTetra) vs brak szczepienia przeciw grypie

Przyjmując wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) [REDACTED]

[REDACTED]

██████████ względem strategii braku szczepienia przeciw grypie, w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi** ██████████

Z perspektywy płatnika publicznego (PPP), strategia QIV ██████████

██████████ względem strategii braku szczepienia przeciw grypie, w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi** ██████████

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY), szczepionka VaxigripTetra jest efektywna kosztowo względem strategii braku szczepienia przeciw grypie z prawdopodobieństwem ██████████

Szczepionka czterowalentna (QIV; VaxigripTetra) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

Przyjmując wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowa-

niem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) ██████████

██████████ względem szczepionki trójwalentnej (TIV), w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi** ██████████

Z perspektywy płatnika publicznego (PPP), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) ██████████

██████████ względem szczepionki trójwalentnej (TIV), w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi** ██████████

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie 130 002 zł/QALY, strategia profilaktyki grypy z zastosowaniem produktu VaxigripTetra jest efektywna kosztowo względem TIV z prawdopodobieństwem ██████████

Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w profilaktyce grypy sezonowej jest

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

A/H1N1(pdm09)	pandemiczny wirus A/H1N1 z 2009 r. (ang. <i>pandemic A(H1N1)2009 virus</i>)
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AK	analiza kliniczna
AKL	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARI	ostre zakażenia dróg oddechowych (ang. <i>acute respiratory infection</i>)
AW	analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HD TIV	szczepionka trójwalentna podawana w wysokich dawkach (ang. <i>high-dose trivalent influenza vaccine</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI-3	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health Utilities Index Mark 3</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ILI	choroba grypopodobna (ang. <i>Influenza-like illness</i>)
IPD	dane indywidualnych pacjentów (ang. <i>individual patients data</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoeconomiczne (ang. <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
JST	jednostkowe samorządy terytorialne
LAIV	szczepionki żywe czterowalentne (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
OTC	leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. <i>over-the-counter drugs</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PZH (NIZP)	Państwowy Zakład Higieny (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego)
QALD	dni życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life days</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RSV	wirus RS (ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
SF-6D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>short-form six-dimension utility index</i>)
SMDM	Towarzystwo Decyzji Medycznych (ang. <i>Society for Medical Decision Making</i>)
TIV	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
VC	odsetek zaszczepionych (ang. <i>Vaccine Coverage</i>)
VE	skuteczność/efektywność szczepionki (ang. <i>Vaccine Efficacy/Effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>willingness to pay</i>)
ZOZ	Zakład Opieki Zdrowotnej

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Wprowadzenie

Grypa jest jedną z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych, stanowiącą istotną przyczynę zachorowań, hospitalizacji oraz zgonów w wielu regionach świata, także w Polsce. Szacuje się, że każdego roku na świecie wirusem grypy zaraża się 5-10% populacji osób dorosłych i 20-30% dzieci (OPZG 2017/2018). W krajach uprzemysłowionych, [REDACTED] (WHO 2016). Grypa wywoływana jest przez trzy typy wirusa grypy: typ A, B i C, krążące z różną częstością w zależności od sezonu epidemicznego. W sezonach 2010/2011-2016/2017 w Polsce, średnio 32% potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę wywołanych było wirusem grypy typu B. Podobnie, europejskie dane z nadzoru wirusologicznego Sentinel w latach 2003-2016 wskazują, że wirus grypy typu B jest przyczyną średnio 23% wszystkich potwierdzonych przypadków grypy, w zakresie od 1 do 60% w poszczególnych sezonach (Ambrose 2012).

Od roku 2001, podczas każdego sezonu grypowego w Europie krążą wspólnie dwie linie genetyczne wirusa grypy typu B – Yamagata i Victoria, przy czym w większości sezonów obserwowane jest dominujące występowanie jednej z linii. Dotychczas stosowane szczepionki trójwalentne (TIV) zawierają dwa szczepy wirusa grypy typu A (A/H1N1 i A/H3N2) oraz wyłącznie jedną linię wirusa B, wybieraną w każdym sezonie zgodnie z rekomendacją WHO. W praktyce jednak przewidywanie, która z linii wirusa typu B będzie dominować w następnym sezonie, okazuje się trudne i często nietrafne – dane z historycznych sezonów grypowych w Europie i Stanach Zjednoczonych pokazują, że średnio ok. 40-60% krążących szczepów B nie było zawartych w szczepionce 3-walentnej (Ambrose 2012, Heikkinen 2014, García 2016).

Trudność dopasowania składu szczepionki TIV do krążącej linii wirusa grypy typu B była przesłanką do opracowania czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV), w tym szczepionki VaxigripTetra, które zawierają dwa szczepy wirusa grypy typu A (A/H1N1 i A/H3N2) oraz obie linie wirusa grypy typu B – Yamagata i Victoria (Belshe 2010, Ambrose 2012). Biorąc pod uwagę stosunkowo częste występowanie wirusów grypy typu B w środowisku oraz wysokie ryzyko niedopasowania składu szczepionek trójwalentnych do krążącej linii wirusa grypy typu B, szczepionka VaxigripTetra, eliminując to ryzyko, zapewnia szerszą ochronę przed zachorowaniem na grypę w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (Ambrose 2012).

Czterowalentne szczepionki przeciw grypie są coraz częściej stosowane oraz powszechnie rekomendowane przez najważniejsze instytucje zdrowia publicznego na świecie i w Europie: WHO SAGE (Strategic Advisory Group of Experts), CDC ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) i ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Stosowanie QIV jest także rekomendowane

przez Ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na nadchodzący sezon 2017/2018 (OPZG 2017/2017).

1.2. Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, [REDACTED]

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o umieszczenie produktu leczniczego VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

1.3. Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*VaxigripTetra APD 2017*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych.

1.3.1. Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie [REDACTED].

1.3.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi czterowalentna szczepionka przeciw grypie, inaktywowana (QIV; produkt leczniczy VaxigripTetra).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 3. roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej

przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce (ChPL VaxigripTetra 2017).

W ramach wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych założono dostępność szczepionki VaxigripTetra w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dostępnych w aptece na receptę.

Skrócony opis ocenianej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 14 listopada 2016 r. (ChPL VaxigripTetra 2017).

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.

<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>Szczepionka przeciw grypie.</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana.</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$ (uznawane za chroniące przed grypą) stwierdzano u $\leq 50\%$ osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalemtną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie dotyczy.</p>
<p>Wskazania</p>	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 3. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalemtną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od ukończenia 3. roku życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach. • Dzieci w wieku poniżej 3. roku życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra nie zostały dotychczas określone.

Sposób podawania

Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne. Zalecany miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego opisuje instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem.

Obecnie żadna ze szczepionek przeciwko grypie nie znajduje się na liście leków refundowanych ze środków publicznych (MZ 28/08/2017), jednak w niektórych jednostkach samorządu terytorialnego realizowane są programy bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka, z zastosowaniem szczepionek trójwalentnych (Vaxigrip i Influvac).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*VaxigripTetra APD 2017*).

1.3.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej w Polsce stosowane są przede wszystkim szczepionki trójwalentne, a szczepienia przeciw grypie zaliczane są do szczepień zalecanych, co oznacza, że finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie koszty wizyty lekarskiej (kwalifikacja do szczepienia) oraz wykonanie szczepienia, natomiast koszt szczepionki pokrywany jest przez świadczeniobiorcę.

Producent szczepionki VaxigripTetra deklaruje, że nowa szczepionka w całości zastąpi produkt Vaxigrip, który przestanie być dostępny. Jednocześnie należy oczekiwać, że podobna sytuacja będzie mieć miejsce w przypadku producentów innych szczepionek TIV, które stopniowo zostaną zastąpione przez odpowiednie szczepionki QIV. Zatem należy przyjąć, że w Polsce szczepionka czterowalentna VaxigripTetra będzie początkowo stosowana zamiast szczepionek TIV, ale dodatkowo, zwłaszcza w momencie wprowadzenia jej na listę leków refundowanych, część osób dotychczas nieszczepionych może zdecydować się na szczepienie właśnie ze względu na dostępność szczepionki QIV. Wydaje się więc, że w przypadku dostępności refundowanego produktu VaxigripTetra, zostanie on wybrany

przez część osób, które w przeciwnym wypadku zastosowały by szczepionkę TIV, i jednocześnie pewna grupa dotychczas nieszczepiących się, otrzyma szczepienie QIV.

Z uwagi na powyższe jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra należy przyjąć:

- **brak szczepienia** (komparator podstawowy);
- **inaktywowane szczepionki trójwalentne** (dostępne obecnie za pełną odpłatnością lub finansowane w ramach programów samorządowych – komparator dodatkowy, zasadny do chwili całkowitego zastąpienia szczepionek TIV przez produkty QIV).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*VaxigripTetra APD 2017*).

Wyniki analiz ekonomicznych dla programów szczepień ochronnych przedstawiane są najczęściej w przeliczeniu na całą populację docelową, z założeniem częściowego poziomu wyszczepialności w populacji, a nie na jednego pacjenta poddanego określonej interwencji. Podejście to wynika m.in. z faktu, że częstość występowania chorób zakaźnych jest względnie niska, co utrudnia interpretację inkrementalnych kosztów i efektów przypadających na jednego pacjenta. Jednocześnie należy zauważyć, że przeliczenie CEA na poziom całej populacji wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, nie wpływa jednak na wartość współczynników ICER i ICUR oraz ceny progowej ocenianej interwencji. W niniejszym modelu porównywane interwencje, nazywane umownie jako „szczepionka czterowalentna przeciw grypie (QIV)”, „szczepionka trójwalentna przeciw grypie (TIV)” i „brak szczepienia przeciw grypie”, należy rozumieć – na poziomie populacji docelowej – jako strategię wyszczepialności [REDACTED], gdzie:

- QIV: część populacji otrzymuje szczepionkę czterowalentną przeciw grypie, pozostała część populacji nie jest szczepiona
- TIV: część populacji otrzymuje szczepionkę trójwalentną przeciw grypie, pozostała część populacji nie jest szczepiona
- Brak szczepienia: populacja docelowa nie jest poddana szczepieniu ochronnemu przeciw grypie.

Poziomy wyszczepialności przyjęte dla aktywnych interwencji (QIV i TIV) omówiono w Rozdziale 1.4.7.2. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej założono, iż wszyscy zaszczepieni QIV otrzymają szczepionkę VaxigripTetra w sprzedaży aptecznej, co jest zgodne z celem analizy ekonomicznej, jakim jest ocena opłacalności finansowania QIV w ramach wykazu leków refundowanych.

W analizie wpływu na budżet (*VaxigripTetra BIA 2017*) uwzględniono z kolei szerszy zakres kategorii dostępności szczepionek, stąd oszacowania kosztu szczepionek na poziomie populacji nie pokrywają się w analizie ekonomicznej i BIA. Jak jednak zaznaczono, nie ma to wpływu na oszacowania wartości ICUR i ceny progowe.

Dla kompletności opracowania, wyniki analizy przedstawiono równoległe w przeliczeniu na jednego zaszczepionego pacjenta [REDACTED].

1.3.4. Punkty końcowe / efekty zdrowotne

Głównym punktem końcowym analizy klinicznej, wykorzystanym w modelowaniu efektywności ocenianej interwencji, była skuteczność szczepionki (ang. *vaccine efficacy, VE*), parametr interpretowany jako względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia określonego zdarzenia klinicznego (np. zachorowania, hospitalizacji, zgonu związanego z grypą) po zastosowaniu interwencji (szczepionki przeciw grypie) zamiast kontroli (brak szczepienia przeciw grypie). Skuteczność szczepionki może wykazywać wahania sezonowe oraz różnić się w zależności od typu wirusa, w związku z czym w modelu wprowadzono oddzielne oszacowania VE przeciwko poszczególnym podtypom wirusa zawartym w składzie szczepionek: A/H1N1(pdm09), A/H3N2 oraz B.

Na podstawie założonej skuteczności szczepionki, jak również przyjętych w modelu ekonomicznym wskaźników epidemiologicznych – liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów oraz częstości występowania poszczególnych szczepów w „przeciętnym” sezonie epidemicznym, w modelu ekonomicznym szacowano efekt zdrowotny QIV uzyskany w populacji docelowej osób [REDACTED], wyrażony liczbą:

- unikniętych wizyt związanych z grypą,
- unikniętych hospitalizacji związanych z grypą
- unikniętych zgonów związanych z grypą
- zyskanych lat życia (LYG)
- zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności, dla każdej z porównywanych strategii obliczono zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu zdrowotnego w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz odpowiadającą minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

1.3.5. Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy VaxigripTetra nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Podsumowanie założeń dotyczących warunków objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra w profilaktyce grypy sezonowej [Redacted] przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml.

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



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

1.4. Metodyka analizy

1.4.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną dla produktu VaxigripTetra przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, wykonanego z przeznaczeniem do adaptowania w różnych krajach i systemach ochrony zdrowia. Model opublikowano pierwotnie dla warunków kanadyjskich (*Chit 2015*) i adaptowano m.in. dla Hiszpanii, Niemiec, Wielkiej Brytanii, Włoch i Francji (*Uhart 2016*).

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich modyfikowano – w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne, jak również badania odnalezione w ramach przeglądów literatury – następujące zmienne i dane wejściowe analizy:

- Parametry demograficzne – liczebność i strukturę populacji, oczekiwany czas dalszego przeżycia osób [REDACTED],
- Parametry epidemiologiczne – liczba wizyt u lekarza z powodu grypy, liczba hospitalizacji i zgonów z powodu grypy w „przeciętnym” sezonie epidemicznym; udziały poszczególnych typów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B) oraz linii genetycznych (Yamagata / Victoria) wirusa grypy typu B,
- Skuteczność szczepionki trójwalentnej i czterowalentnej względem poszczególnych typów i podtypów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B),
- Parametry kosztowe – koszty szczepionek: cztero- i trójwalentnej oraz koszty leczenia grypy,
- Użyteczności – utrata użyteczności/utrata QALY związana z grypą oraz użyteczność [REDACTED],
- Wyszczepialność – odsetek osób [REDACTED] szczepionych przeciw grypie w Polsce,
- Parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania kosztów i przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

Ze względu na specyfikę wytycznych przeprowadzania HTA oraz minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy w warunkach polskich, model rozszerzono o kilka dodatkowych funkcjonalności (kalkulacja progowej ceny netto szczepionki VaxigripTetra, analiza scenariuszy).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOT-MIT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

1.4.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorami (brak szczepienia; TIV), wykazane w analizie klinicznej (*VaxigripTetra AKL 2017*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu VaxigripTetra uznano analizę kosztów-żyteczności (CUA).

Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-żyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny wskaźnik kosztów-żyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość stanowią rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu w analizach ekonomicznych (*AOTMIT 2016*).

Zgodnie z ustalonym progiem opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztowej efektywności wynosi 130 002 zł ($3 \times 43\,334$ zł; *GUS 31/10/2016*).

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

1.4.3. Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.



1.4.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów; w szczególności, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W modelu oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne występujące w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego), uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą, lata życia. Przyjęcie horyzontu rocznego pozwoliło na odzwierciedlenie sezonowości grypy. Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy, długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów epidemicznych jest mało wiarygodna, w związku z czym założenie dłuższego horyzontu niż roczny nie zwiększałoby wiarygodności oszacowań w analizie ekonomicznej.

1.4.5. Dyskontowanie

W modelu nie uwzględniano kosztów długookresowych (w horyzoncie powyżej 1 roku), w związku z czym nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Skumulowane przyszłe lata życia oraz QALY, utracone w wyniku zgonów występujących w jednym sezonie epidemiologicznym, dyskontowano na poziomie 3,5%, rekomendowanym przez AOTMiT dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano także scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania (AOTMiT 2016).

1.4.6. Model farmakoekonomiczny

Wykorzystany model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu Wnioskodawcy, wykonanego pierwotnie dla warunków kanadyjskich i opublikowanego wraz z udostępnioną online wersją elektroniczną (*Chit 2015*). Oryginalny model został przygotowany przez firmę CreativeCeutical w postaci arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Office Excel.

Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę prostego modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z gripą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Zastosowanie modelu statycznego w ocenie skuteczności szczepionek przeciw grypie [REDACTED] jest zgodne z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*), co omówiono szerzej w dyskusji (zob. Rozdział 1.7.).

Jak wspomniano w Rozdziale 1.3.3. , celem ułatwienia interpretacji wyników, koszty i wyniki zdrowotne w modelu przedstawione są domyślnie w przeliczeniu na populację docelową, a nie jak w standardowej analizie ekonomicznej – na jednego pacjenta. Podejście to nie wpływa jednak na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowej ocenianej interwencji. Dla kompletności analizy, koszty i wyniki zdrowotne w analizie podstawowej przedstawiono równoległe w przeliczeniu na populację docelową oraz na jednego zaszczepionego pacjenta.

W modelu porównywane są koszty i wyniki zdrowotne występujące w okresie jednego „przeciętnego” sezonu epidemicznego, tj. sezonu z uśrednionymi wartościami parametrów epidemiologicznych (wskaźników zachorowalności / hospitalizacji / zgonów, rozkładu typów wirusa) obserwowanymi w sezonach popandemicznych (od 2010/2011 do 2016/2017). Uśrednienie wskaźników rozpowszechnienia grypy i jej powikłań z kilku sezonów pozwoliło na ograniczenie błędu oszacowania wynikającego z dużej zmienności sezonowej zachorowalności, śmiertelności związanej z gripą oraz rozkładu typów wirusa krążących w środowisku. W świetle braku możliwości wiarygodnej prognozy rozpowszechnienia grypy w następnych sezonach, zastosowane podejście uznano za racjonalne i bardziej wiarygodne od wnioskowania na podstawie pojedynczego (np. ubiegłego) sezonu.

Uproszczony schemat modelu, obrazujący składowe koszty i konsekwencje zdrowotne związane z poszczególnymi zdarzeniami uwzględnionymi w modelu, przedstawia Wykres 1.

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.



Konsekwencje kosztowe i/lub zdrowotne w modelu towarzyszyły wystąpieniu następujących zdarzeń:

- Szczepienie przeciw grypie
- Wizyta u lekarza związana z grypą
- Hospitalizacja związana z grypą
- Zgon związany z grypą.

Szczepienie przeciw grypie, występujące u określonego odsetka chorych z ramienia QIV oraz TIV, wiąże się z kosztem zaszczepienia. Całkowity koszt szczepionki w populacji docelowej stanowi iloczyn jednostkowego kosztu szczepienia oraz liczby zaszczepionych w sezonie epidemicznym. Liczbę zaszczepionych obliczano jako iloczyn rocznej liczebności populacji docelowej i odsetka zaszczepionych (VC, z ang. *vaccine coverage*). W celu właściwego porównania QIV i TIV, w analizie ekonomicznej przyjęto jednakowy poziom wyszczepialności dla obu rodzajów szczepionek. Odsetek ten oszacowano w oparciu o historyczne dane o szczepieniach (z użyciem szczepionki trójwalentnej)

U pacjentów wymagających wizyty u lekarza z powodu grypy naliczano utratę użyteczności związaną z chorobą. Całkowitą utratę QALY w populacji docelowej obliczano jako iloczyn utraty QALY przypadającej na jeden epizod grypy oraz liczby wizyt z powodu grypy w sezonie epidemicznym. Prognozowana roczna liczba wizyt jest zależna od skuteczności interwencji oraz odsetka zaszczepionych (a zatem różna dla każdej z porównywanych strategii: QIV, TIV i brak szczepienia), co wynika ze zmniejszenia liczby zachorowań wskutek zastosowania szczepienia, wyrażonej parametrem skuteczności klinicznej szczepionki (VE, z ang. *vaccine efficacy*) interpretowanym jako względna (%) redukcja liczby epizodów u osoby zaszczepionej (względem osoby niezaszczepionej). Przyjmując, że liczebność populacji docelowej wynosi N , liczba wizyt na 100 tys. osób w populacji niezaszczepionej jest równa w ,

odsetek zaszczepionych w populacji wynosi VC , a skuteczność szczepionki w zmniejszaniu liczby wizyt związanych z grypą – VE , oczekiwaną liczbę wizyt W w populacji docelowej można obliczyć jako

$$W = ((1 - VC) \cdot w + VC \cdot (1 - VE) \cdot w) \cdot N/100\,000.$$

Należy zauważyć, że w praktyce dostępne dane dotyczące rozpowszechnienia grypy i jej powikłań odnoszą się do stanu aktualnego tj. częściowej wyszczepialności odpowiadającej strategii TIV w modelu. Oznacza to, że, poprzez odwrócenie powyższego wzoru, liczba wizyt w populacji dla strategii braku szczepienia ($W_{brak\ szcz}$) jest obliczana na podstawie danych dla strategii istniejącej (TIV): liczby wizyt/100 tys. osób (w_{TIV}), odsetka wyszczepień (VC_{TIV}) i skuteczności (VE_{TIV}):

$$W_{brak\ szcz} = \frac{w_{TIV}}{((1 - VC_{TIV}) + VC_{TIV} \cdot (1 - VE_{TIV}))} \cdot N/100\,000.$$

Następnie, liczba wizyt w populacji dla strategii QIV jest wyznaczana na podstawie oszacowanej liczby wizyt w populacji dla braku szczepienia ($W_{brak\ szcz}$), odsetka wyszczepień (VC_{QIV}) i skuteczności (VE_{QIV}) szczepionki czterowalentnej, ze wzoru:

$$W_{QIV} = ((1 - VC_{QIV}) + VC_{QIV} \cdot (1 - VE_{QIV})) \cdot W_{brak\ szcz}.$$

W modelu globalnym, oprócz konsekwencji zdrowotnych grypy leczonej ambulatoryjnie, zdefiniowano również koszt wizyty, jednak z uwagi na sposób rozliczania wizyty u lekarza POZ w warunkach polskich (stawka kapitacyjna), w polskiej adaptacji modelu koszt ten przyjęto na poziomie 0 zł.

Hospitalizacja związana z grypą wiąże się z kosztem pobytu w szpitalu. Na poziomie populacji docelowej, koszt ten obliczano jako iloczyn kosztu jednej hospitalizacji oraz oczekiwanej liczby hospitalizacji w sezonie epidemicznym. Podobnie jak w przypadku wizyt ambulatoryjnych, prognozowana liczba hospitalizacji różni się dla porównywanych interwencji (QIV, TIV i brak szczepienia) co wynika z różnych odsetków zaszczepienia i/lub skuteczności szczepionek. Sposób obliczenia liczby hospitalizacji dla każdej ze strategii szczepienia jest analogiczny jak przedstawiony powyżej dla wizyt u lekarza.

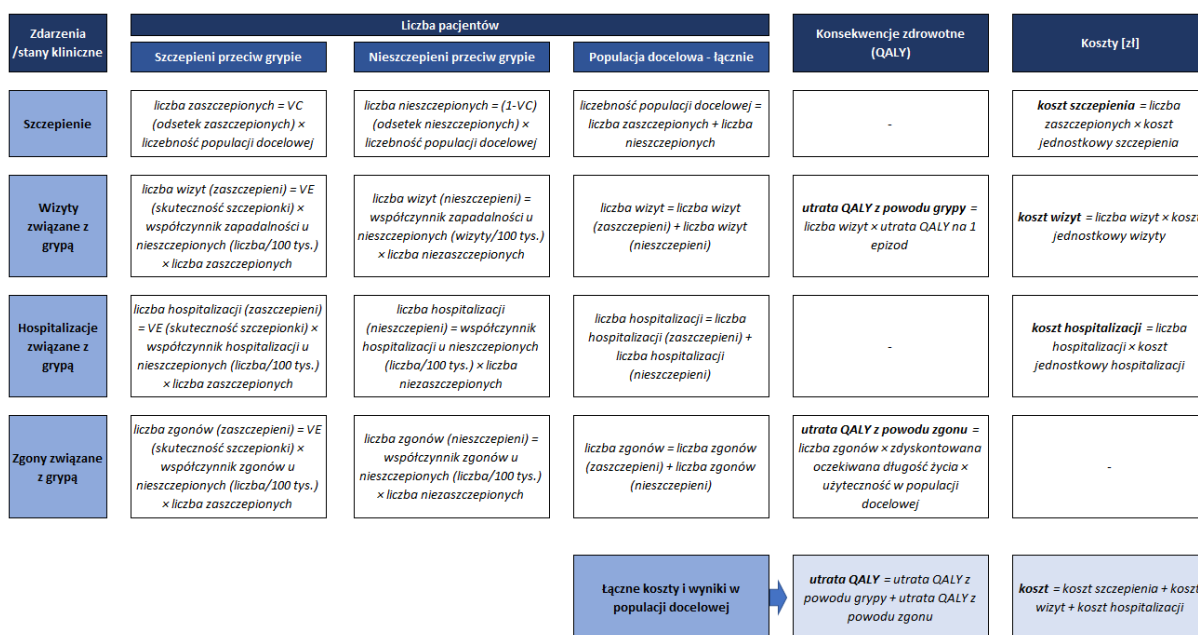
Ze względu na fakt, że pacjenci hospitalizowani są jednocześnie uwzględnieni w kategorii „wizyty związane z grypą” (dane dotyczące wizyt oparto na raportowanej przez PZH zachorowalności, obejmującej również przypadki wymagające hospitalizacji), w modelu nie uwzględniano oddzielnie utraty QALY związanej z grypą u chorych hospitalizowanych.

Oczekiwaną liczbę zgonów w populacji docelowej obliczano analogicznie jak w przypadku wizyt i hospitalizacji. Prognozowana dla każdego scenariusza (interwencji) liczba zgonów posłużyła następnie

do obliczenia utraty lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wyniku przedwczesnego zgonu. W tym celu wyznaczono oczekiwaną dalszą długość trwania życia – całkowitą i skorygowaną o jakość (QALY) – przypadającą na jednego pacjenta [redacted]. Następnie, mnożąc zdyskontowane średnie dalsze lata życia (QALY) przez liczbę zgonów z powodu grypy w populacji docelowej, uzyskano całkowitą utratę lat życia (QALY) w populacji związanej z grypą. Różnica utraconych lat życia (QALY) między komparatorem (brak szczepienia; TIV) a interwencją wyznaczała efekt szczepionki czterowalentnej wynikający ze zmniejszenia śmiertelności związanej z grypą, w postaci zyskanych lata życia (LYG) i zyskanych QALY. Ostatecznie, całkowity efekt netto ocenianej interwencji stanowił sumę QALY zyskanych w wyniku zmniejszonej zachorowalności (liczby wizyt) oraz zmniejszonej umieralności związanej z grypą.

Szczegółowy schemat kalkulacji kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych w zależności od statusu zaszczepienia, przedstawiono na poniższym diagramie (zob. Wykres 2).

Wykres 2. Schemat obliczania kosztów i wyników zdrowotnych w modelu ekonomicznym.



Parametry modelu, na podstawie których obliczono całkowite roczne koszty i wyniki zdrowotne dla porównywanych interwencji, omówiono szczegółowo w następnym rozdziale.

1.4.7. Dane wejściowe modelu

1.4.7.1. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej

W modelu ekonomicznym dla szczepionki VaxigripTetra wykorzystano następujące charakterystyki demograficzne populacji docelowej:

- Liczebność populacji docelowej
- Przeciętne dalsze trwanie życia
- Średni wiek w populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej uwzględniono w modelu w celu lepszego zobrazowania kosztów i konsekwencji zdrowotnych – ze względu na stosunkowo niskie rozpowszechnienie rozważanego stanu klinicznego, interpretacja inkrementalnych kosztów i konsekwencji zdrowotnych w przeliczeniu na jednego pacjenta może być utrudniona, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej dla chorób zakaźnych są zwyczajowo prezentowane w przeliczeniu na całą populację docelową. Należy przy tym zaznaczyć, że podejście to nie wpływa na oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen progowych ocenianej interwencji.

[Redacted]

[Redacted] Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1. , Tabela 41).

[Redacted table content]

Zestawienie wartości parametrów demograficznych przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej		
Liczebność populacji docelowej, w tym:	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
kobiety		
mężczyźni		
Przeciętne dalsze trwania życia		
Średni wiek w populacji docelowej		
Przeciętne dalsze trwanie życia *		

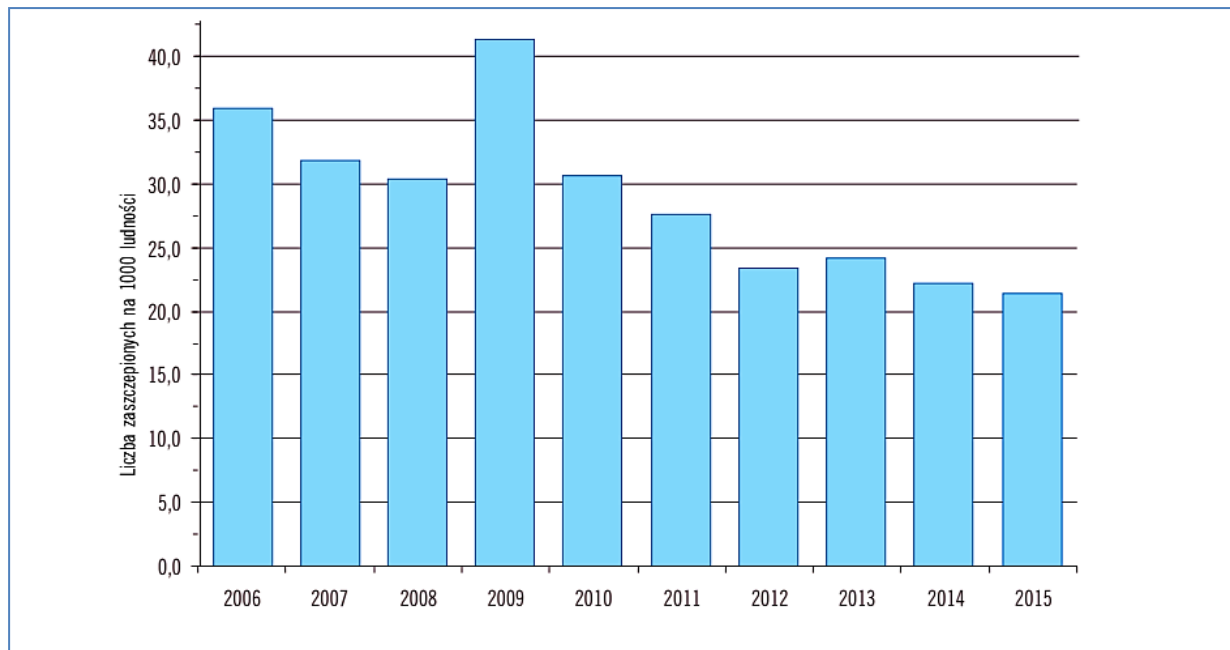
1.4.7.2. Wyszczepialność przeciw grypie

Wyszczepialność, tj. odsetek osób szczepionych przeciw grypie w danej populacji w ciągu jednego sezonu epidemicznego, spełnia w modelu dwie zasadnicze funkcje:

- wykorzystane w modelu historyczne wskaźniki zachorowalności na grypę dotyczyły populacji częściowo zaszczepionej, w związku z czym wyznaczenie wskaźników zachorowalności w hipotetycznych populacjach: nieszczepionej oraz całkowicie zaszczepionej wymagało założenia poziomu wyszczepialności dla szczepionki trójwalentnej (TIV), występującego w sezonach z których zaczerpnięto dane epidemiologiczne (2010/2011 i późniejsze),
- Jak wspomniano w Rozdziale 1.3.3. , interwencje porównywane w modelu reprezentują scenariusze z założeniem częściowej wyszczepialności populacji docelowej; założenie odsetka zaszczepionych TIV i QIV wpływa zatem zarówno na koszty i wyniki zdrowotne w populacji.

Dostępne dane nt. historycznej i aktualnej wyszczepialności przeciw grypie w Polsce wskazują, że odsetek szczepionych przeciw grypie zmniejszył się w ostatnich sezonach w stosunku do wyszczepialności obserwowanej przed ogłoszeniem pandemii grypy wywołanej przez wirus A/H1N1 (2009 r.).

Wykres 3. Liczba osób zaszczepionych przeciw grypie (na 1000 ludności) w populacji ogólnej (bez względu na wiek) w latach 2006-2015 (Czarkowski 2016).



Należy mieć jednak na uwadze, że wartość ta wciąż znajduje się znacznie poniżej docelowego poziomu wyszczepialności zalecanego przez Radę Unii Europejskiej – objęcia szczepieniami [redacted], a także przez WHO (Ernst & Young 2013).

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie [redacted] odnaleziono w kilku publikowanych źródłach:

- Publikacje Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) „Szczepienia ochronne w Polsce”; źródłem danych PZH były roczne sprawozdania ze szczepień ochronnych w danym roku kalendarzowym (druk MZ-54), przesłane do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH przez Wojewódzkie Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne w ramach Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej
- Dane dotyczące sezonowej wyszczepialności przeciwko grypie w krajach europejskich, publikowane przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), oparte na danych pochodzących od dystrybutorów
- Dane przedstawione w załączniku do „Rekomendacji polskich Ekspertów dotyczących profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2016/2017” – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl (Rekomendacje Ekspertów 2016/2017).

W analizie uwzględniano dane o wyszczepialności w sezonach od 2010/2011 do 2016/2017, zgodnie z zakresem lat wykorzystanych do obliczenia wskaźników epidemiologicznych (zachorowań, hospitalizacji i zgonów) w przeciętnym sezonie epidemicznym (zob. Rozdział 1.4.7.3.).

Porównanie odsetków zaszczepień raportowanych w poszczególnych źródłach, wraz z obliczeniem średniej sezonowej wyszczepialności w okresie od 2010/2011 do 2016/2017, zamieszczono w poniższej tabeli.

[Redacted Table Content]

Ze względu na znikomy wpływ parametru wyszczepialności na główne wyniki analizy – wartość ICUR oraz cenę progową ocenianej interwencji, odstąpiono od testowania alternatywnych odsetków szczepionych w analizie wrażliwości.

1.4.7.3. Parametry epidemiologiczne

1.4.7.3.1. Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób

Za punkt wyjścia do oszacowania liczby wizyt z powodu grypy w sezonie epidemicznym posłużyły dane o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę w Polsce, publikowane przez NIZP-PZH w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>). Dane PZH pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz dane przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach PZH wykazywana jest grypa (rozpoznana klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji. Ponieważ dane PZH uwzględniają zachorowania zgłaszane do lekarza, w dalszych obliczeniach założono, że raportowana zachorowalność jest tożsama z liczbą wizyt u lekarza.

Interpretując dane epidemiologiczne PZH istotne jest rozróżnienie pomiędzy „grypą prawdziwą”, tj. wywołaną przez wirusa grypy (typu A i B), oraz innych zachorowań o charakterze grypy (grypopodobnych, ILI). Dane PZH o zachorowalności obejmują zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę, tj. grypę rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie, chorobę grypopodobną (ILI) oraz ostre zakażenia dróg oddechowych (ARI). W związku z tym, przyjęcie nieskorygowanych współczynników zapadalności z PZH jako tożsamych z zachorowalnością na grypę typu A i B prowadziłoby do przeszacowania rzeczywistego rozpowszechnienia rozważanego stanu zdrowotnego.

Z drugiej strony należy jednak podkreślić, że dane liczbowe PZH o zachorowaniach na grypę i choroby grypopodobne są znacznie niedoszacowane, co wynika z faktu ograniczonego zgłaszania zachorowań do Inspekcji Sanitarnej przez lekarzy, jak również z powodu rezygnacji przez wielu chorych z wizyty u lekarza (*Godala 2010, Ernst & Young 2013*). W związku z powyższym, wykorzystanie danych PZH o zachorowalności na ILI jako podstawy dalszych obliczeń należy traktować jako podejście konserwatywne.

Oszacowanie liczby przypadków grypy prawdziwej (wywołanej przez wirusa grypy typu A i B) spośród wszystkich zgłoszonych do PZH przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę wykonano na podstawie danych z tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH dotyczących analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi celem laboratoryjnego potwierdzenia przyczyny zachorowania o charakterze grypy. Ze względu na fakt, że badania laboratoryjne w kierunku grypy wykonywane są bardzo rzadko, głównie w ramach nadzoru

epidemiologicznego Sentinel [REDACTED]
[REDACTED] oszacowanie odsetka wyników dodatnich oddzielnie dla każdego sezonu jest obciążone znaczną niepewnością. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto dla każdego sezonu jednakowy odsetek wyników dodatnich (tj. odsetek zbadanych próbek, u którego potwierdzono obecność wirusa grypy typu A lub B), obliczony jako średni odsetek wyników dodatnich [REDACTED] (ważony liczbą wykonanych badań) w sezonach od 2010/2011 do 2016/2017. Założenie to można uznać za upraszczające, gdyż odsetek wyników dodatnich może wzrastać w sezonach o dużym nasileniu epidemii, jednak w świetle ograniczonej wiarygodności oszacowań rocznych, wydaje się racjonalne i mało istotne dla wyników analizy.

Średni odsetek wyników dodatnich na obecność zakażenia wirusami grypy typu A i B w sezonach 2010/2011 – 2016/2017 oszacowano na 32,4%. Dane źródłowe i kalkulację przedstawiono w Załączniku (zob. Rozdział 3.8.).

Raportowane przez PZH liczby zachorowań na grypę lub choroby grypopodobne (ILI) oraz szacowane liczby przypadków zakażeń wirusem grypy A i B w przeliczeniu na 100 tys. osób [REDACTED] obliczone jako iloczyn zapadalności na ILI oraz procentowego udziału zakażeń wirusem grypy typu A lub B wśród pacjentów z ILI (32,4%), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczba wizyt związanych z grypą lub chorobą grypopodobną łącznie (ILI) oraz grypą (zakażenie wirusem grypy typu A i B) w poszczególnych sezonach.

Sezon	Liczba wizyt na 100 tys. osób	
	łącznie grypa i podejrzenia grypy (ILI)	W tym: grypa (wywołana wirusem grypy typu A lub B)
2010/2011	1 552,6	503,3
2011/2012	1 624,1	526,5
2012/2013	4 775,0	1 548,0
2013/2014	3 926,1	1 272,8
2014/2015	5 710,0	1 851,1
2015/2016	5 531,2	1 793,2
2016/2017	7 474,7	2 423,2
Średnia w sezonie	4 370,5	1 416,9

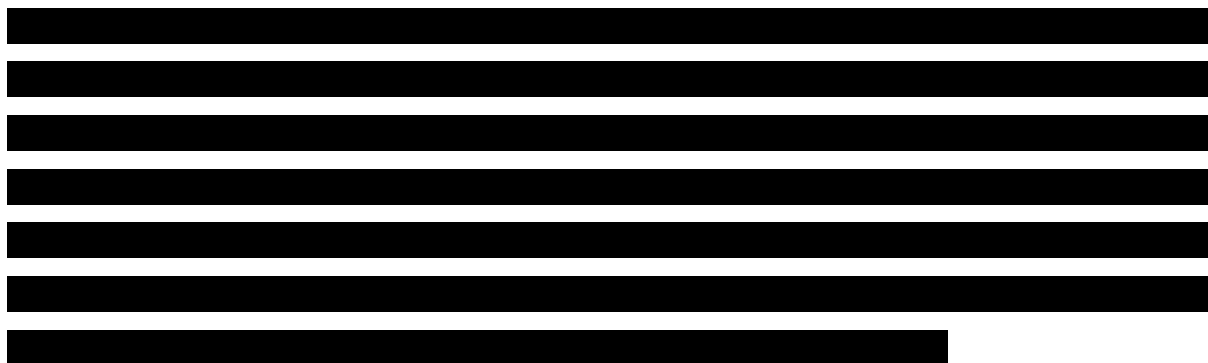
Przedstawione wskaźniki liczby wizyt odnoszą się do scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką trójwartentną, odpowiadającego w modelu strategii TIV. Sposób

wyznaczenia liczby wizyt dla pozostałych strategii w modelu (QIV i brak szczepienia) przedstawiono w Rozdziale 1.4.6. , a uzyskane oszacowania przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.6. Tabela 50).

W analizie założono, że przypadki zgłaszane do lekarza stanowią 42% wszystkich chorych (*Bayer 2014*), co oznacza, że na każdą wizytę z powodu grypy przypada 1,38 przypadków niekonsultowanych. Ponieważ jednak u chorych niezgłaszających się do lekarza uwzględniano w modelu jedynie koszty leków (które w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 0 zł), nie naliczając konserwatywnie m.in. utraty użyteczności, parametr ten nie wpływał na wyniki w analizie podstawowej.

Podsumowując, w analizie podstawowej założono, że liczba wizyt związanych z grypą odpowiada zachorowalności (na grypę lub ILI) raportowanej przez PZH, skorygowanej o udział grypy wywołanej wirusem typu A lub B wśród pacjentów badanych laboratoryjnie. Oszacowanie to należy uznać za konserwatywne, gdyż dane dotyczące liczby zachorowań na grypę są zaniżone ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych w Polsce, jak i fakt, że wielu chorych nie udaje się do lekarza.

1.4.7.3.2. Liczba hospitalizacji i zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób



Dane dotyczące liczby skierowań do szpitala oraz zgonów związanych z grypą w Polsce są publikowane przez NIZP-PZH w tygodniowych „Meldunkach o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę” (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>), jednak powszechnie uważa się, że liczby raportowane przez PZH, w szczególności współczynniki zgonów, są znacząco niedoszacowane z powodu niewłaściwej rejestracji i zgłaszania chorób zakaźnych. Zgodnie z opinią Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii dr I. Paradowskiej-Stankiewicz (przedstawioną w załączniku: zob. Rozdział 3.1.), dostępne dane NIZP-PZH dotyczące śmiertelności z powodu grypy i jej powikłań w Polsce są niedoszacowane z powodu niewłaściwego lub nieprecyzyjnego wskazania wyjściowej przyczyny zgonu u wielu chorych na grypę, co jest spowodowane niską jakością informacji o przyczynach zgonów w Polsce. Podobnie, zgodnie z opinią byłego Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii prof. A. Zielińskiego oraz kierownika

Zakładu Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy NIZP-PZH prof. L. B. Brydak, raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa (*Ernst & Young 2013*). Rozbieżności wynikają m.in. w fakt, że jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechową), a nie samą grypę (ICD-10: J10-J11). Często też infekcja grypowa powoduje zaostrzenie choroby już istniejącej (*Ernst & Young 2013, Kuchar 2007*). Ocenę rzeczywistej liczby hospitalizacji i zgonów z powodu grypy utrudnia również fakt, że w szpitalach bardzo rzadko wykonuje się badania laboratoryjne w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy np. u chorych z zapaleniem płuc; ponadto, w momencie wystąpienia wtórnych powikłań grypy, stanowiących faktyczną przyczynę zgonu / hospitalizacji, zakażenie jest już często niewykrywalne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze bardzo niską wiarygodność danych NIZP-PZH, liczbę zgonów z powodu grypy [REDACTED] oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO. Oszacowania EuroMOMO zostały także wskazane przez Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii dr I. Paradowską-Stankiewicz jako najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących śmiertelności związanej z grypą (pełną treść opinii Konsultanta przedstawiono w załączniku: zob. Rozdział 3.1.). EuroMOMO (www.euromomo.eu) jest siecią, powołaną we współpracy z Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Światową Organizacją Zdrowia (WHO) w celu cotygodniowego monitorowania umieralności z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski). Począwszy od 2013 r., w ramach sieci EuroMOMO realizowany jest nowy projekt dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z grypą (z ang. *excess influenza-attributable mortality*) w Europie, w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO. Narzędzie FluMOMO umożliwia oszacowanie dodatkowej liczby zgonów (w przeliczeniu na 100 tys. osób w danej grupie wiekowej) spowodowanych wirusem grypy, w oparciu o szereg danych wejściowych, w tym cotygodniowej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, aktywności grypy w tym okresie oraz zmian temperatury powietrza.

Należy podkreślić, że problem braku wiarygodnych danych epidemiologicznych nt. liczby zgonów związanych z grypą nie jest ograniczony do Polski (*Simonsen 2005*). Z tego względu, tradycyjną i preferowaną na świecie metodą oceny liczby zgonów związanych z grypą pozostaje pośrednie oszacowanie wpływu grypy na śmiertelność w oparciu o modele statystyczne (*Simonsen 2007, Matias 2014*). W modelach tych standardowo szacuje się dodatkową liczbę zgonów w okresie zimowym względem oczekiwanej „bazowej” liczby zgonów w przypadku braku aktywności grypy, i przypisuje

nadwyżkę zgonów grypie. W związku z powyższym, wykorzystanie w niniejszej analizie wyników modelu FluMOMO – zamiast danych pochodzących z rejestrów PZH – nie tylko nie stanowi ograniczenia analizy, lecz jest zgodne z aktualną i rekomendowaną praktyką modelowania konsekwencji zdrowotnych grypy.

Na chwilę obecną w ramach projektu FluMOMO oszacowano umieralność związaną z grypą w Europie w sezonach 2013/2014, 2014/2015, 2015/2016 i 2016/2017 (z uwzględnieniem okresu do lutego 2017 r.; *Vestergaard 2017*). Dane dla wcześniejszych sezonów uwzględnionych w niniejszej analizie (2010/2011 – 2012/2013) zaczerpnięto z analizy *Uhart 2016*, obliczając dla każdego sezonu średnią liczbę zgonów/100 tys. osób z pięciu krajów europejskich objętych badaniem (Niemcy, Włochy, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania). Dane z badania *Uhart 2016* uznano za dostatecznie spójne z FluMOMO, gdyż pochodzą z największych krajów uczestniczących w projekcie FluMOMO oraz dotyczą tego samego wyniku zdrowotnego (*excess influenza-attributable mortality*). Szczegółowe dane źródłowe są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Ze względu na wspomniane ograniczenia danych NIZP-PZH, liczbę hospitalizacji / 100 tys. osób w analizie podstawowej obliczono przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji w wysokości 42%, wyznaczonej na podstawie średniej proporcji zgonów i hospitalizacji z powodu grypy w sezonach popandemicznych (od 2010/2011) w pięciu krajach europejskich (*Uhart 2016*; szczegółowe obliczenia dostępne w wersji elektronicznej modelu).

Liczby hospitalizacji oraz zgonów przypadające na 100 tys. osób dla poszczególnych sezonów epidemicznych oraz dla średniego sezonu, przyjęte w analizie podstawowej, przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Liczba hospitalizacji oraz zgonów związanych z grypą w poszczególnych sezonach (analiza podstawowa).

Sezon	Liczba na 100 tys. osób	
	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą
2010/2011	206,7	87,5
2011/2012	142,8	60,5
2012/2013	262,2	111,0
2013/2014	70,9	30,0
2014/2015	436,9	185,0
2015/2016	106,3	45,0

Sezon	Liczba na 100 tys. osób	
	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą
2016/2017	323,6	137,0
Średnia/ sezon	221,3	93,7

Liczba zgonów przyjęta dla „przeciętnego” sezonu epidemiologicznego w modelu wynosi 93,7 na 100 tys. [redacted]. Dla porównania, w analizie śmiertelności związanej z grypą w sezonach od 1972/73 do 2002/2003 w Stanach Zjednoczonych, wykonanej przy użyciu czterech alternatywnych metod statystycznych, średnie współczynniki zgonów z powodu grypy [redacted] wyniosły od 64,7 do 119,3 na 100 tys. osób. (Thompson 2009)

Przedstawione wskaźniki odnoszą się do scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką trójwalentną, odpowiadającego w modelu strategii TIV. Sposób wyznaczenia liczby wizyt dla pozostałych strategii w modelu (QIV i brak szczepienia) przedstawiono w Rozdziale 1.4.6. a uzyskane oszacowania przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.6. Tabela 50).

Ze względu na dużą zmienność sezonową śmiertelności związanej z grypą, w analizie wrażliwości testowano szeroki zakres zmienności ww. parametru, przyjmując (dla każdego sezonu) odpowiednio minimalny i maksymalny współczynnik zgonów (na 100 tys.) dla poszczególnych sezonów epidemicznych (w obu wariantach przeliczając liczbę hospitalizacji wg proporcji liczby zgonów do hospitalizacji na poziomie 42%). W tym celu, na podstawie danych dla 5 krajów europejskich (sezony 2010-2011, 2011-2012 i 2012-2013), obliczono maksymalną zmianę (wzrost i spadek) częstości zgonów z powodu grypy względem przyjętej w wariacie podstawowej wartości średniej, które następnie zastosowano dla każdego sezonu grypowego. Wartości te wyniosły: -47,2% i +85,1%. Dodatkowo obliczenia powtórzone w wariacie, gdzie w przypadku danych z badania *Uhart 2016* przyjmowano najniższą częstość zgonów spośród danych dostępnych dla wspomnianych 5 krajów.

W poniższej tabeli zestawiono obliczone wartości częstości zgonów z powodu grypy, przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 8. Liczba hospitalizacji oraz zgonów związanych z grypą, na 100 tys. osób w poszczególnych sezonach (analiza wrażliwości).

Sezon	Wariant -47,2%		Wariant +85,1%		Wariant min. (Uhart 2016)	
	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą
2010/2011	109,1	46,2	382,7	162,0	100,8	42,7

Sezon	Wariant -47,2%		Wariant +85,1%		Wariant min. (Uhart 2016)	
	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą	Hospitalizacje związane z grypą	Zgony związane z grypą
2011/2012	75,3	31,9	264,4	111,9	81,7	34,6
2012/2013	138,3	58,6	485,4	205,5	137,0	58,0
2013/2014	37,4	15,8	131,2	55,5	70,9	30,0
2014/2015	230,5	97,6	808,9	342,5	436,9	185,0
2015/2016	56,1	23,7	196,8	83,3	106,3	45,0
2016/2017	170,7	72,3	599,0	253,6	323,6	137,0
Średnia/ sezon	116,8	49,4	409,8	173,5	179,6	76,0

1.4.7.3.3. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach

W celu bardziej precyzyjnego obliczenia liczby zdarzeń związanych z poszczególnymi szczepami wirusa, w modelu epidemiologicznym uwzględniono sezonową zmienność występowania szczepów wirusa typu A (H1N1, H3N2) i B w latach 2010-2017. Częstości występowania poszczególnych podtypów określono na podstawie tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>). W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami w danym sezonie epidemicznym wg wybranych patogenów. Liczby próbek oraz wyniki badań opierały się na danych z tygodniowych raportów przesyłanych do Krajowego Ośrodka ds. Grypy NIZP-PZH przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne, które otrzymały próbki do badań wirusologicznych od lekarzy pierwszego kontaktu, biorących udział w wybiórczym nadzorze nad grypą (system Sentinel). Próbki pobierane są od niektórych pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi (RSV, parainfluenza, adenowirus).

Obliczoną na podstawie danych NIZP-PZH sezonową częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane źródłowe są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 9. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).

Sezon	Typ A	Typ B	Typ A, podtyp *	
			H1N1	H3N2
2010/2011	60,27%	39,73%	100%	0%
2011/2012	73,08%	26,92%	0%	100%
2012/2013	79,18%	20,82%	91,95%	8,05%
2013/2014	96,51%	3,49%	50,00%	50,00%
2014/2015	51,35%	48,65%	51,43%	48,57%
2015/2016	49,15%	50,85%	99,27%	0,73%
2016/2017	99,03%	0,97%	0%	100%

* zakładano, że rozkład występowania podtypów H1N1 i H3N2 w próbkach, dla których nie wykonywano badania podtypu wirusa A, jest taki sam jak wśród próbek badanych ze względu na podtyp

Ze względu na fakt, że badania laboratoryjne ukierunkowane na rodzaj wirusa są wykonywane w Polsce rzadko, w konsekwencji czego powyższe oszacowania są obciążone niepewnością, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład występowania szczepów wirusa grypy w Europie w oparciu o dane ECDC z systemu Sentinel (zob. Rozdział 3.7.1.).

Dane dotyczące częstości występowania szczepów z linii genetycznych krążących w środowisku (Victoria i Yamagata) w kolejnych sezonach w Europie zaczerpnięto z ECDC (PZH nie publikuje analogicznych danych dla Polski).

Tabela 10. Udziały linii genetycznych wirusa grypy typu B w poszczególnych sezonach.

Sezon	Udział [%]	
	linia Yamagata	linia Victoria
2010/2011	10,33%	89,67%
2011/2012	37,24%	62,76%
2012/2013	90,86%	9,14%
2013/2014	86,25%	13,75%
2014/2015	96,88%	3,12%
2015/2016	3,61%	96,39%
2016/2017	55,90%	44,10%

Przyjęty rozkład częstości występowania poszczególnych rodzajów wirusa grypy – wraz z oszacowaniem sezonowej liczby zdarzeń związanych z grypą został wykorzystany do obliczenia średniej sku-

teczności szczepionek w modelu. Szczegóły przedstawiono w następnym rozdziale analizy (Rozdział 1.4.7.4.).

1.4.7.4. Skuteczność szczepionek przeciw grypie

1.4.7.4.1. Skuteczność szczepionek przeciw grypie ze względu na typ wirusa

W związku z brakiem badań klinicznych oceniających skuteczność (*VE, vaccine efficacy*) szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu grypie oraz zdarzeniom związanym z grypą względem szczepionki trójwalentnej, oszacowanie skuteczności TIV oraz QIV przeprowadzono w oparciu o skuteczność szczepionek przeciw grypie względem poszczególnych szczepów wirusa zawartych w szczepionkach: A/H1N1, A/H3N2 oraz krążącego szczepu wirusa typu B – zawartego w składzie szczepionki (*matched B*) lub niewybranego do szczepionki (*mismatched B*). Skuteczność względem poszczególnych szczepów wazono następnie częstością występowania zdarzeń związanych z zakażeniami danym podtypem wirusa w trakcie sezonu grypowego, wyznaczoną na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych (zob. Rozdział 1.4.7.3.), otrzymując w efekcie średnią sezonową skuteczność szczepionki.

W celu odnalezienia danych dotyczących skuteczności szczepionek przeciw szczepom wirusa grypy typu A (podtypy A/H1N1 i A/H3N2) i typu B, wykonano przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na badania wtórne o najwyższej wiarygodności (przeglądy systematyczne z metaanalizą). Do przeglądu włączono 8 publikacji opisujących przeglądy systematyczne z metaanalizą skuteczności szczepionki przeciw grypie [Belongia 2016, Breteler 2013, Chan 2014, Darvishian 2017, Gross 1995, Restivo 2017, Jefferson 2005; Rivetti 2006]. Metodykę i wyniki przeglądu przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.4.).

Badania różniły się istotnie pod względem:

- rodzaju włączanych badań pierwotnych (badania RCT; badania kohortowe; badania kliniczno-kontrolne, w tym badania typu *test-negative design*),
- uwzględnionych punktów końcowych: grypa potwierdzona laboratoryjnie (grypa prawdziwa) lub klinicznie (ILI, tj. grypa i choroby grypopodobne), różne definicje hospitalizacji związanej z grypą (np. poprzez świadczenia związane z występowaniem zapalenia płuc, chorób układu oddechowego lub ARI) oraz śmiertelności,
- zakresu uwzględnionych rodzajów szczepionek (w części badań nie uwzględniano np. LAIV),
- dostępności wyników w podziale na poszczególne typy wirusa.

W wyborze podstawowych oszacowań do modelu preferowano wartości VE przedstawione w podziale na typ wirusa, co jest uzasadnione następującymi przesłankami:

- Oceniana interwencja (VaxigripTetra) różni się od szczepionek trójwalentnych zawartością jednej dodatkowej linii wirusa grypy typu B (przy identycznym składzie szczepów wirusa typu A). Oznacza to, że skuteczność QIV i TIV jest jednakowa względem wirusa typu A oraz różna dla wirusa typu B. Precyzyjne oszacowanie dodatkowej skuteczności QIV względem TIV wymagało zatem rozdzielenia skuteczności szczepionek na poszczególne podtypy wirusa,
- Założenie jednakowej skuteczności szczepionki bez względu na typ wirusa wydaje się mało realistyczne w świetle najnowszych danych wskazujących na niższą skuteczność szczepionki względem szczepu A/H3N2 w ostatnich sezonach w Europie (*Kissling 2017*).

W ramach przeglądu zidentyfikowano dwa badania wtórne z metaanalizą skuteczności szczepionki w podziale na szczepy wirusa A/H1N1, A/H3N2 i typ B (*Belongia 2016, Darvishian 2017*). Mocną stroną obu badań jest aktualność przeglądu (uwzględniono badania pierwotne opublikowane do lipca 2014 r. – *Darvishian 2017*, oraz do marca 2015 roku – *Belongia 2016*) oraz włączenie jednorodnych metodologicznie badań pierwotnych typu *test-negative design* (TND), nowoczesnego modelu badania kliniczno-kontrolnego, które w ostatnich latach stało się preferowaną metodą oceny skuteczności szczepionek przeciw grypie (*De Serres 2013, Jackson 2013*). W świetle braku wysokiej jakości badań RCT, dowody z metaanalizy badań TND należy uznać za najbardziej wiarygodne źródło oszacowania skuteczności szczepionek.

Ze względu na poniższe ograniczenia analizy *Darvishian 2017*, w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania *Belongia 2016*:

- W przeglądzie *Darvishian 2017*, 90% przypadków z wirusem typu B pochodziło z badania przeprowadzonego na Tajwanie w pojedynczym sezonie, w którym szczepionka nie była dopasowana do krążącego szczepu (*Lo 2013*); w konsekwencji, w metaanalizie uzyskano nierealistyczne oszacowanie skuteczności szczepionki (VE = -1,52%) przeciw szczepom wirusa typu B. Oszacowanie to uznano za nierealistyczne, gdyż „przeciętna” sezonowa skuteczność szczepionki powinna uwzględniać zarówno sezony z dopasowaniem jak i niedopasowaniem linii B, tak jak ma to miejsce w rzeczywistości. Z tego względu wartość przedstawioną w przeglądzie *Belongia 2016* uznano za bardziej wiarygodną,
- W metaanalizie *Darvishian 2017* uwzględniono wyłącznie zestawy danych z poziomu pacjenta; dane IPD uzyskano jedynie z 40% badań zidentyfikowanych przez autorów w ramach przeglądu systematycznego.

Wartości uwzględnione w dalszych obliczeniach w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli. Skuteczność szczepionki przeciw wirusowi typu B podzielono na skuteczność w sytuacji dopasowania (*match*) oraz niedopasowania (*mismatch*) składu szczepionki do linii B, zakładając, że przeciętnie 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV (uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.4.2.) oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej, tzn. szczepionka częściowo wykazuje ochronne działanie nawet przy niedopasowaniu szczepu B w sezonie grypowym.

Tabela 11. Skuteczność szczepionki w podziale na typ wirusa (analiza podstawowa).

Szczep wirusa grypy	Skuteczność szczepionki w redukcji zachorowań na wirusa grypy:	Źródło
A/H1N1	62%	<i>Belongia 2016</i>
A/H3N2	24%	<i>Belongia 2016</i>
B, w tym:	63%	<i>Belongia 2016</i>
Dopasowanie TIV do krążącego szczepu B	75,6%	Obliczone na podstawie następujących danych: skuteczność względem szczepu B (ogółem) = 63% (<i>Belongia 2016</i>) dopasowanie TIV do krążącego szczepu typu B = 50% (<i>Chit 2015</i>) ochrona krzyżowa: skuteczność względem niedopasowanego szczepu B = 67% skuteczności względem dopasowanego szczepu B (<i>Uhart 2016; Tricco 2013</i>)
Brak dopasowania TIV do krążącego szczepu B	50,4%	

Oszacowana skuteczność szczepionek przeciw wirusowi typu B wynosi 50% w przypadku niedopasowania składu szczepionki do krążącego szczepu oraz 76% w przypadku, gdy szczepionka zawiera linię krążącego szczepu B. Obliczone wartości są wysoce zgodne z wynikami metaanalizy *Tricco 2013* przeprowadzonej w celu porównania skuteczności szczepionki przeciw dopasowanym (*matched*) i niedopasowanym (*mismatched*) szczepom wirusa grypy, w którym średnia skuteczność TIV u dorosłych wyniosła odpowiednio 77% (*matched B*) i 52% (*mismatched B*).

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wpływu szczepionki na zdarzenia związane z grypą – hospitalizacje i zgony (różne definicje punktów końcowych, brak danych ze względu na typ wirusa, zob. Rozdział 3.4.), w analizie założono, że skuteczność szczepionek w zapobieganiu zdarzeniom uwzględnionym w modelu (wizyty, hospitalizacje, zgony) będzie taka sama jak oszacowana w *Belongia 2016* skuteczność w odniesieniu do potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę. Założenie to wydaje się racjonalne, gdyż zakładając, że szczepionka w jednakowym stopniu zapobiega wystąpieniu lżejszych jak i powikłanych przypadków grypy, procentowe zmniejszenie (tj. VE) liczby zdarzeń związanych z grypą powinno odpowiadać zbliżonemu procentowemu zmniejszeniu (tj. VE)

liczby zachorowań. Analogiczne założenie przyjmowano także w wielu innych publikowanych modelach farmakoekonomicznych dla QIV (m.in. *Uhart 2016, Meier 2015*).

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące zestawy danych:

- W wariancie minimalnej skuteczności: wartości dolnych granic 95% CI dla podstawowych oszacowań VE (*Belongia 2016*),
- W wariancie maksymalnej skuteczności: wartości górnych granic 95% CI dla podstawowych oszacowań VE (*Belongia 2016*),
- Jako alternatywne źródło danych przyjęto wyniki wieloośrodkowego badania kliniczno-kontrolnego, realizowanego corocznie w państwach Unii Europejskiej (w tym w Polsce) w ramach projektu I-MOVE (*Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness*), sieci obejmującej instytucje (najczęściej krajowe ośrodki referencyjne ds. grypy) zaangażowane w zwalczanie grypy i współpracującej z Europejskim Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC). Oszacowanie średniej skuteczności szczepionki w Europie w sezonach uwzględnionych w modelu (2010/2011 do 2016/2017), przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.7.2. , Tabela 53),
- Testowano również wariant skuteczności w oparciu o założenia analizy ekonomicznej QIV w pięciu krajach Unii Europejskiej (*Uhart 2016*). Oszacowania VE pochodzą m.in. z metaanalizy badań RCT, przeprowadzonej w ramach przeglądu Cochrane (*Jefferson 2005*).

W analizie wrażliwości testowano ponadto dwa – istotne zwłaszcza dla porównania QIV z TIV – parametry związane ze skutecznością szczepionki przeciwko szczepom wirusa typu B:

- Odsetek krążących szczepów wirusa B, nie zawartych w szczepionce trójwalentnej; parametr omówiono szerzej w następnym rozdziale (zob. Rozdział 1.4.7.4.2.),
- Parametr α poziomu ochrony krzyżowej, oznaczający względne zmniejszenie skuteczności szczepionki w przypadku niedopasowania szczepionki do krążącego szczepu B, tj.:

$$VE_{mismatched\ B} = \alpha \cdot VE_{matched\ B}$$

W analizie podstawowej, skuteczność szczepionki niedopasowanej do szczepu B przyjęto na poziomie 67% skuteczności szczepionki dopasowanej, tj. $\alpha = 0,67$ (*Uhart 2016, Tricco 2013*). W analizie wrażliwości testowano niższą (0,6) i wyższą (0,7) wartość α , zaczerpniętą odpowiednio z badań *Chit 2015* i *You 2014*.

W kolejnym rozdziale przedstawiono metodykę i wyniki oszacowania średniej sezonowej skuteczności szczepionek TIV i QIV w modelu.

1.4.7.4.2. Oszacowanie skuteczności szczepionki trójwalentnej (TIV) i czterowalentnej (QIV) w modelu

Sezonową skuteczność szczepionki trójwalentnej obliczano w modelu jako średnią ze skuteczności przeciwko szczepom wirusa grypy danego typu (A/H1N1; A/H3N2; szczep typu B – z dopasowaniem szczepionki do krążącego typu szczepu; B – z niedopasowaniem szczepionki do krążącego szczepu; zob. Rozdział 1.4.7.4.1.), ważoną liczbą zdarzeń (zachorowania / hospitalizacje / zgony) wywołanych przez poszczególne szczepy w trakcie sezonu grypowego, przy czym liczbę zdarzeń obliczano oddzielnie dla każdego z uwzględnionych historycznych sezonów (2010/2011 do 2016/2017) – i następnie uśredniono – w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne omówione w Rozdziale 1.4.7.3.

Począwszy od sezonu 2001/2002, linie genetyczne wirusa grypy typu B (Yamagata i Victoria) krążą wspólnie ze zmienną częstością podczas każdego sezonu grypowego w Europie, przy czym w większości sezonów obserwuje się dominujące występowanie jednej z linii. Szczepionka trójwalentna zawiera wyłącznie jedną linię wirusa B, wybieraną w każdym sezonie zgodnie z rekomendacją WHO. W praktyce jednak przewidywanie, która z linii wirusa typu B będzie dominować w następnym sezonie, jest bardzo trudne, co potwierdzają obserwacje oparte na danych historycznych:

- W trakcie sześciu z 12 sezonów w okresie 2001-2012, dominujący krążący szczep B pochodził z linii B niewybranej do szczepionki ²
- Podobnie dane z literatury wskazują, że w ostatnich sezonach około 40-60% krążących szczepów B pochodzi z linii niezawartej w szczepionce 3-walentnej (*Ambrose 2012; García 2016; Heikkinen 2014*):
 - Średni udział linii B niewybranej do szczepionki TIV wyniósł 46% w Stanach Zjednoczonych (sezony 2001/2002 do 2010/2011) oraz 58% w Europie (sezony 2003/2004 do 2010/2011; *Ambrose 2012*)
 - W trakcie 12 sezonów epidemiologicznych (lata 1999-2012) w Finlandii, 41,7% spośród wszystkich zakażeń wirusem typu B było spowodowanych szczepem o linii genetycznej innej niż zawarta w szczepionce trójwalentnej (*Heikkinen 2014*)
 - W sezonach 2005/2006 do 2013/2014, udział linii wirusa B niewybranego do szczepionki trójwalentnej w Hiszpanii wyniósł 64,2% (*García 2016*).

W analizie podstawowej założono, że dopasowanie szczepionki trójwalentnej do linii wirusa grypy typu B wynosi średnio 50%, tj. przeciętnie połowa krążących szczepów wirusa typu B nie jest zawarta w składzie TIV. Założenie to jest zgodne z powyżej przytoczonymi badaniami, wskazującymi na ok. 40-

² <http://www.sanofi.pl/pl/medias/EEDC9123-E0FB-44BD-9813-81FBC2358B7C.pdf>

60% niedopasowanie linii B w szczepionce trójwalentnej, jak również z założeniem w innych analizach efektywności kosztów QIV (*Chit 2015, Uhart 2016, Clements 2014*). W analizie wrażliwości (dla porównania QIV vs TIV) testowano alternatywne oszacowania trafności dopasowania TIV do linii wirusa B - minimalne (41,7% na podst. *Heikkinen 2014*) i maksymalne (64,2% na podst. *García 2016*).

Skuteczność QIV modelowano analogicznie jak w przypadku szczepionki trójwalentnej – jako średnią ze skuteczności przeciwko poszczególnym szczepom wirusa grypy, ważoną liczbą zdarzeń (zachorowania / hospitalizacje / zgony) związanych z tymi szczepami w trakcie sezonu grypowego. Jedynym elementem różniącym skuteczność TIV i QIV jest odsetek krążących szczepów wirusa typu B zawartych w poszczególnych szczepionkach, wynoszący odpowiednio:

- 50% w przypadku szczepionek trójwalentnych (zob. wcześniejsze akapity niniejszego rozdziału)
- 100% w przypadku szczepionki VaxigripTetra, co wynika bezpośrednio z obecności w składzie QIV szczepów z obu linii genetycznych (Victoria i Yamagata) wirusa grypy typu B, krążących w środowisku.

Oszacowaną w ramach opisanego modelu epidemiologicznego, średnią skuteczność szczepionek w sezonie grypowym, przedstawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 12). Nieznaczne różnice w skuteczności szczepionek dla poszczególnych zdarzeń związanych z grypą wynikają z różnego rozkładu liczby tych zdarzeń w poszczególnych sezonach, co – przy uwzględnieniu sezonowej zmienności występowania szczepów – prowadziło do nieco różnych wag w obliczeniu średniej ważonej skuteczności.

Tabela 12. Średnia sezonowa skuteczność TIV i QIV w modelu.

Wynik zdrowotny	Skuteczność szczepionki [VE]	
	TIV	QIV
Wizyty u lekarza	47,06%	50,30%
Hospitalizacje	47,94%	51,58%
Zgony	47,94%	51,58%

Podsumowując, uzyskane wartości zależą zarówno od przyjętej skuteczności szczepionki przeciw poszczególnym podtypom wirusa, jak również wskaźników epidemiologicznych: liczby wizyt / hospitalizacji / zgonów na 100 tys. osób oraz częstości występowania poszczególnych podtypów w sezonie grypowym.

1.4.7.5. Użyteczności stanów zdrowia

Na całkowity efekt zdrowotny ocenianej interwencji, wyrażony w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY), składają się:

- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji liczby zachorowań na grypę
- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji śmiertelności związanej z grypą.

Oszacowanie składowej efektu wynikającej ze zmniejszenia liczby przypadków grypy wymagało wyznaczenia utraty użyteczności oraz – w dalszej kolejności – utraty QALY związanej z wystąpieniem epizodu grypy. W tym celu, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, którego wyniki omówiono szczegółowo w załączniku (zob. Rozdział 3.4.). Proces wyboru użyteczności do analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.5.1.

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku śmiertelności związanej z grypą wykorzystano użyteczności [redacted], zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę (Golicki 2015). Szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 1.4.7.5.2.

1.4.7.5.1. Utrata użyteczności związana z grypą

Utrata QALY w przeliczeniu na jeden epizod grypy jest obliczana jako iloczyn dwóch parametrów:

- Utraty użyteczności związanej z grypą
- Czasu trwania (objawów) grypy (wyrażonym w latach).

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z grypą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.4. Tabela 49).

Wartość utraty użyteczności związanej z grypą przedstawiono w czterech spośród 6 badań włączonych do przeglądu – w badaniach *Baguelin 2010* i *van Hoek 2011* podano wyłącznie końcową wartość utraty QALD/QALY na epizod grypy.

Zakres odnalezionych wartości utraty użyteczności związanej z grypą był szeroki: od 0,32 [redacted] [redacted] (*Hollmann 2013*) do 0,88-0,98 w badaniu *Griffin 2001*.

Oszacowania przedstawione w publikacjach *Rothberg 2003* i *Griffin 2001*, wskazujące na użyteczność

podczas grypy zbliżoną do stanu zgonu, wydają się jednak mało wiarygodne, co można tłumaczyć bardzo niską liczebnością próby badanych oraz ograniczeniami metodologicznymi badań (brak odpowiedniego pomiaru użyteczności bazowej bez obecności choroby, retrospektywna ocena użyteczności dla grypy – wypełnienie kwestionariusza nie w trakcie trwania epizodu, lecz w oparciu o wspomnienie przebytej choroby).

W związku z zastrzeżeniami do wiarygodności oszacowań w badaniach *Rothberg 2003* i *Griffin 2001*, w dalszym procesie wyboru podstawowej użyteczności dla grypy rozważano wyłącznie badania *Hollmann 2013*, *van Hoek 2011*, *Baguelin 2010* i *Pradas Velasco 2009*. Wartości utraty QALY dla grypy niewymagającej hospitalizacji raportowane w tych badaniach były generalnie spójne i zawierały się od 0,008 (*van Hoek 2011*, *Baguelin 2010*) do 0,014 (*Pradas Velasco 2009*).

Spośród odnalezionych danych

Biorąc pod uwagę:

- dostępność oszacowania użyteczności
- pomiar użyteczności z użyciem kwestionariusza EQ-5D, rekomendowanej metody w Wytycznych HTA (*AOTMiT 2016*)
- wysoką jakość metodologiczną badania (stosunkowo duża liczebność próby, pomiar użyteczności przed, w trakcie i po zakończeniu choroby),

w analizie podstawowej uwzględniono użyteczność zaczerpniętą z badania *Hollmann 2013*. Ze względu na fakt, że zdecydowana większość przypadków grypy nie wymaga hospitalizacji, w modelu uwzględniono użyteczność dla stanu grypy leczonej ambulatoryjnie (0,32). Należy zaznaczyć, że jest to założenie konserwatywne z punktu widzenia skuteczniejszej interwencji (QIV), gdyż utrata QALY związana z epizodem wymagającym hospitalizacji jest większa niż w przypadku grypy leczonej ambulatoryjnie, zatem przyjęcie niższej wartości utraty QALY powoduje zmniejszenie dodatkowego efektu ocenianej szczepionki czterowalentnej.

Mediana czasu trwania grypy w badaniu *Hollmann 2013* wynosiła 7 dni w łącznej populacji chorych leczonych ambulatoryjnie,

Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto, że średni czas trwania objawów choroby, tj. okres w jakim naliczono utratę użyteczności spowodowaną grypą, wynosi średnio 10 dni, zgodnie z założeniem analizy *Dolk 2016*.

Ostatecznie, utrata QALY przypadająca na jeden epizod grypy wynosi $0,32 \times 10 / 365,25 = 0,009$ w analizie podstawowej. Przyjęta wartość jest bardzo zbliżona do utraty QALY jak również średniej utraty QALY w innych badaniach o wysokiej wiarygodności - *van Hoek 2011* i *Baguelin 2010* (0,008).

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnej i maksymalnej utraty użyteczności, opierając się na alternatywnych oszacowaniach użyteczności EQ-5D i czasu trwania grypy:

- W wariantcie minimalnym przyjęto utratę użyteczności na poziomie 0,20 (odpowiadającym dolnej granicy przedziału ufności dla oszacowania podstawowego; *Hollmann 2013*) oraz krótszy od podstawowego czas trwania choroby (7 dni, zgodnie z medianą w *Hollmann 2013* oraz wariantem minimalnym w *Pradas Velasco 2009*), co jest równoznaczne z utratą QALY w wysokości 0,004 na każdy epizod grypy.
- W wariantcie maksymalnym przyjęto utratę QALY oszacowaną w podstawowym wariantcie badania *Pradas Velasco 2009*, wynoszącą 0,014 za każdy epizod grypy.

Wartości utraty QALY przyjęte w analizie podstawowej i w wariantach analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Utrata QALY/epizod grypy w analizie podstawowej oraz wariantach AW.

Wariant	Utrata użyteczności związana z grypą	Liczba dni z objawami grypy	Łączna utrata QALY / epizod *
Analiza podstawowa	0,32	10	0,009
AW: Minimalny	0,20	7	0,004
AW: Maksymalny	0,477	10,5	0,014

* Obliczana jako: utrata użyteczności × liczba dni z objawami choroby / 365,25.

Podsumowując, każda uniknięta wizyta z powodu grypy jest równoznaczna z dodatkowym efektem w wysokości 0,009 QALY w analizie podstawowej oraz 0,004-0,014 QALY w analizie wrażliwości. W mo-

delu założono konserwatywnie, że utrata QALY nie występuje w przypadkach grypy nie zgłaszanej do lekarza, leczonej samodzielnie przez chorego.

1.4.7.5.2. Użyteczność w populacji [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]) wykorzystano, wraz z oszacowaniem dyskontowanego czasu dalszego przeżycia, do obliczenia utraconych QALY związanych ze zgonami spowodowanymi gripą.

1.4.7.6. Koszty

W analizie kosztów wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- Koszty szczepionek (QIV, TIV)
- Koszty związane z leczeniem grypy.

Oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.4.7.6.1. Koszty szczepionki czterowalentnej (QIV)

Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie zawierające jedną szczepionkę VaxigripTetra wynosi [REDACTED]. Przeprowadzone kalkulacje ceny szczepionki VaxigripTetra w przypadku podjęcia decyzji o jej refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3 Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Cenę hurtową brutto obliczono w oparciu o obowiązującą na dzień składania wniosku marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu i powiększoną o stawkę VAT. Cenę detaliczną obliczono na podstawie zasad ustalania wysokości urzędowych marż detalicznych leków refundowanych (*Ustawa 2011*). Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją zakłada się [REDACTED]

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

Tabela 15. Cena produktu leczniczego VaxigripTetra w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Poziom refund.	Refundacja NFZ	Dopłata pacjenta
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przyjęta w dalszej analizie cena jednej szczepionki QIV wynosi [REDACTED]

Badanie kwalifikacyjne do szczepienia oraz podanie szczepionki przeciw grypie będą odbywać się w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Świadczenia z zakresu POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną za każdego pacjenta z aktywnej listy. W związku z faktem, że stawka kapi-

tacyjna jest niezależna od liczby świadczeń zrealizowanych u pacjenta, co uniemożliwia wycenę pojedynczej wizyty z perspektywy płatnika, w analizie przyjęto zerowy koszt podania szczepionki.

1.4.7.6.2. Koszty szczepionki trójwalentnej (TIV)

Zakres finansowania szczepień w Polsce ze środków publicznych jest związany z Programem Szczepień Ochronnych (PSO). Obecnie z budżetu państwa finansowane są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w PSO. Wytyczne zawarte w najnowszym Programie Szczepień Ochronnych na rok 2017 klasyfikują szczepienie przeciwko grypie jako świadczenie zalecane ze wskazań klinicznych lub indywidualnych, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia (PSO 2017). Źródła finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (na podst. OPZG 2013).

Typ świadczenia	Osoby ubezpieczone	Osoby nieubezpieczone
Badanie kwalifikacyjne	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Podanie szczepionki	Narodowy Fundusz Zdrowia	Indywidualnie
Preparat szczepionkowy	Indywidualnie lub inne źródło finansowania: samorządy terytorialne, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy	Indywidualnie lub inne źródło finansowania: samorządy, ubezpieczenia prywatne, pracodawcy

Nabycie i podanie szczepionki przeciw grypie może odbywać się w następującym trybie (OPZG 2013):

- Zakupienie przez pacjenta (za pełną odpłatnością) szczepionki w aptece na receptę i podanie w przychodni POZ,
- Nabycie i podanie szczepionki w przychodni POZ, z rozliczeniem szczepienia jako pełnopłatnego świadczenia („kosztu zakupu szczepionki”) w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń w rodzaju POZ; koszt świadczenia może obejmować – poza ceną szczepionki – również koszty materiałów higienicznych, koszty transportu i przechowania szczepionki,
- Realizowanie programu bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka w jednostkach samorządu terytorialnego (samorządowe programy profilaktyki grypy),
- Inne (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych oraz jako świadczenie bez dodatkowej opłaty dla osób objętych pakietem świadczeń medycznych wykupionych w centrach medycznych, np. przez pracodawców).

Należy mieć na uwadze, że koszty z perspektywy płatnika i pacjenta zależą istotnie od dostępu do szczepienia (np. pełna odpłatność za szczepionkę zakupioną w aptece i bezpłatne szczepienie w ramach programu samorządowego). Jednakże w analizie ekonomicznej koszt szczepionki VaxigripTetra dla każdego szczepienia został przyjęty zgodnie z proponowaną przez Wnioskodawcę ceną, nie uwzględniając, faktu, że w rzeczywistości część sprzedaży tego produktu będzie odbywać się poza wnioskowanym mechanizmem refundacyjnym, tj. w ramach świadczeń POZ i programów samorządowych (szczepionki TIV z czasem nie będą już produkowane). Wynika to z faktu, że wnioskowane warunki refundacji mają na celu poprawienie aptecznej dostępności szczepionki przeciw grypie [REDACTED] i nie powinny mieć wpływu na inne jej formy. Zatem wydaje się zasadne, że w przypadku porównania ze szczepionkami TIV, ich koszt również powinien zostać obliczony w zakresie obejmującym sprzedaż apteczną, gdzie średnia cena apteczna będzie odpowiadać perspektywie wspólnej (PPP+P), a w przypadku perspektywy tylko płatnika publicznego, będzie on równy 0 zł.

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty kwalifikacji do szczepienia oraz podania szczepionki są finansowane z budżetu NFZ w ramach świadczeń z zakresu POZ, niezależnie od formy dostępności szczepionki (zob. Tabela 16). Ponieważ świadczenia te wykonywane są w ramach opłaty kapitałowej, czyli stałej kwoty otrzymanej od NFZ na każdego zarejestrowanego pacjenta, koszt kwalifikacji do szczepienia oraz podania szczepionki trój-walentnej przyjęto – analogicznie jak dla QIV – na poziomie 0 zł (zob. Rozdział 1.4.7.6.1.).

1.4.7.6.3. Koszty leczenia grypy

1.4.7.6.3.1. Koszty leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)

Model globalny umożliwia opcjonalnie uwzględnienie kosztów leczenia grypy w warunkach ambulatoryjnych – wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz leków.

W adaptacji polskiej modelu, koszt wizyty u lekarza POZ przyjęto na poziomie 0 zł, co wynika z rozliczania świadczeń z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną za każdego zarejestrowanego pacjenta, która jest stała bez względu na liczbę zrealizowanych u pacjenta świadczeń.

W analizie podstawowej nie uwzględniano także kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy. Preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Spośród leków dostępnych na receptę, w leczeniu przyczynowym grypy stosuje się preparaty przeciwwirusowe: inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir – produkty lecznicze Ebilfumin i Tamiflu; zanamiwir - Relenza), amantadynę (Viregyt-K, Amantix) i rymantadynę (Rimantin). Żaden z leków przeciwwirusowych nie jest jednak refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia grypy (MZ 28/08/2017). Ograniczenie dla szerokiego zastosowania inhibitorów neuraminidazy stanowi również, poza wysoką ceną leku dla pacjenta, wymagane potwierdzenie grypy badaniem diagnostycznym (leki te działają tylko na określone typy wirusa), co wykonywane jest bardzo rzadko. W związku z powyższym, mając na uwadze brak refundacji i ograniczone zastosowanie leków przeciwwirusowych, koszty tych leków zostały pominięte jako mało istotne z perspektywy wydatków płatnika.

Należy podkreślić, że upraszczające pominięcie w analizie podstawowej kosztów leków stosowanych objawowo i przyczynowo jest założeniem konserwatywnym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, gdyż skutkuje zmniejszeniem oszczędności w ramieniu stosującym interwencję skuteczniejszą w zapobieganiu grypy (tj. szczepionkę czterowalentną).

W analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej (PPP+P) testowano wariant z uwzględnieniem kosztów leków OTC, przyjętych na poziomie 22,94 zł na podstawie analizy *Kuchar 2007* (koszt 18,40 zł wg stanu na 2007 r., powiększony o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016, wynoszący 124,66% (<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>)).

1.4.7.6.3.2. Koszty hospitalizacji

Hospitalizacja związana z grypą może być różnie klasyfikowana w systemie JGP w zależności od obecności i rodzaju powikłań (np. powikłania ze strony układu oddechowego lub krążenia). W analizach kosztów grypy w Polsce ocenia się, że w większości przypadków hospitalizacja jest raportowana jako

pozaszpitalne lub wirusowe zapalenie płuc (*Kuchar 2007, Zawłocka 2016*). Grypę z powikłaniami u osób dorosłych (np. zapaleniem płuc wirusowym (J10.0)) można rozliczyć jako grupę D18. Średnią wycenę hospitalizacji dla grupy D18 wg publikowanych statystyk JGP za 2016 r., wynoszącą 4 451,66 zł (źródło: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=VQLp_K06NnU%3d) przyjęto jako oszacowanie podstawowe kosztu hospitalizacji z powodu grypy w modelu.

W analizie wrażliwości rozważono dwa skrajne oszacowania kosztu hospitalizacji:

- Minimalne oszacowanie (1 361,87 zł) oparto na średniej wartości hospitalizacji dla alternatywnej grupy JGP (S57 - Inne choroby wirusowe), w ramach której możliwe jest rozliczenie części hospitalizacji związanej z grypą (np. J10.8 - Grypa z innymi objawami wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy). Należy zaznaczyć, że liczba hospitalizacji rozliczanych w ramach grupy S57 jest stosunkowo niska, w związku z czym oszacowanie oparte na wycenie grupy uwzględniono jedynie w ramach AW;
- Maksymalny koszt (11 411,19 zł) przyjęto w oparciu o analizę *Kovács 2014*, której celem była ocena obciążenia społeczno-ekonomicznego grypą [redacted] w krajach Europy Środkowo-Wschodniej. Wysoki koszt hospitalizacji w ww. analizie wynikał przede wszystkim z faktu uwzględniania w oszacowaniach również kosztu pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.) oraz w wersji elektronicznej modelu.

1.4.8. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 19. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Charakterystyka demograficzna populacji docelowej		
Liczebność populacji docelowej	██████████	████████████████████
Średni wiek	██████	████████████████████
Przeciętne dalsze trwanie życia	██████████	██████████
Parametry epidemiologiczne		

Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób	Sezon	Grypa i podejrzenia grypy (ILI)	Grypa prawdziwa (wywołana wirusem grypy typu A lub B)	
██████████	2010/2011	1 552,6	503,3	na podstawie danych NIZP-PZH, przedstawionych w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych (http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld)
	2011/2012	1 624,1	526,5	
	2012/2013	4 775,0	1 548,0	
	2013/2014	3 926,1	1 272,8	
	2014/2015	5 710,0	1 851,1	
	2015/2016	5 531,2	1 793,2	
	2016/2017	7 474,7	2 423,2	
	Średnia / sezon	4 370,5	1 416,9	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Liczba przypadków zachorowań niekonsultowanych z lekarzem przypadających na 1 wizytę	1,38	Bayer 2014
	Sezon	Hospitalizacje z powodu grypy
	2010/2011	206,7
	2011/2012	142,8
Liczba hospitalizacji związanych z grypą / 100 tys.	2012/2013	262,2
	2013/2014	70,9
	2014/2015	436,9
	2015/2016	106,3
	2016/2017	323,6
	Średnia / sezon	221,3
	Sezon	Zgony z powodu grypy
	2010/2011	87,5
	2011/2012	60,5
Liczba zgonów związanych z grypą / 100 tys.	2012/2013	111,0
	2013/2014	30,0
	2014/2015	185,0
	2015/2016	45,0
	2016/2017	137,0
	Średnia / sezon	93,7

Na podstawie Uhart 2016 oraz liczby zgonów

Na podstawie modelu FluMOMO (Vestergaard 2017) – sezony 2013/2014-2016/2017 oraz Uhart 2016 – sezony 2010/2011-2012/2013

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej					Źródło danych / uzasadnienie
Udziały typów i szczepów wirusa grypy w poszczególnych sezonach	Sezon	Udział [%]				na podstawie danych NIZP-PZH, przedstawionych w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych (http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld)
		Typ A	Typ B	Typ A, szczep		
	H1N1			H3N2		
	2010/2011	60,27%	39,73%	100%	0%	
	2011/2012	73,08%	26,92%	0%	100%	
	2012/2013	79,18%	20,82%	91,95%	8,05%	
	2013/2014	96,51%	3,49%	50,00%	50,00%	
	2014/2015	51,35%	48,65%	51,43%	48,57%	
2015/2016	49,15%	50,85%	99,27%	0,73%		
2016/2017	99,03%	0,97%	0%	100%		
Parametry skuteczności klinicznej szczepionki przeciwko grypie						
Skuteczność szczepionki (w zakresie redukcji zachorowań/hospitalizacji/zgonów) przeciwko wirusom grypy:	typu A/H1N1	62%			<i>Belongia 2016</i>	
	typu A/H3N2	24%			<i>Belongia 2016</i>	
	typu B	Dopasowanie szczepionki do krążącego szczepu wirusa typu B: 75,6% Brak dopasowania szczepionki do krążącego szczepu wirusa typu B: 50,4%		<i>Belongia 2016</i> , przy dodatkowych założeniach: 50% dopasowanie do krążącego szczepu typu B (<i>Chit 2015</i>), ochrona krzyżowa przy założeniu, że skuteczność szczepionki z niedopasowaną linią wirusa typu B jest równa 67% skuteczności dla szczepionki dopasowanej (<i>Uhart 2016</i>)		
Poziom dopasowania szczepionki TIV do krążącego szczepu wirusa B	50%			<i>Chit 2015</i>		
Użyteczności stanów zdrowia						
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	0,009			<i>Hollmann 2013</i>		

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Koszty i zużyte zasoby			
Koszt jednostkowy szczepionki przeciw grypie	QIV (VaxigripTetra)	[REDACTED]	Cena zbytu netto otrzymana od Wnioskodawcy; Ceny urzędowe i poziom odpłatności ustalone na podstawie Ustawy o refundacji leków (<i>Ustawa 2011</i>)
	TIV (Vaxigrip; Influvac)	[REDACTED]	Na podstawie Bazy Leków mp.pl oraz danych rynkowych IMS z 2016 r oraz
Koszt podania szczepionki przeciw grypie		0 zł	Podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ		Nie uwzględniono	Wizyty POZ rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną Leki stosowane w leczeniu grypy nie są refundowane z budżetu płatnika (leki objawowe – dostępne bez recepty; leki przeciwwirusowe dostępne na receptę nie są refundowane w leczeniu grypy i nie mają szerszego zastosowania)
Koszt hospitalizacji związanej z grypą		4 451,66 zł	NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2016 r. (grupa D18) (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx)
Parametry globalne modelu			
Roczna stopa dyskontowa	Koszty	-	Horyzont jednoroczny
	Efekty	3,5% (wyłącznie dla przyszłych utraczonych lata życia / QALY))	AOTMIT 2016

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.

1.4.9. Walidacja modelu

1.4.9.1. Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

1.4.9.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania szczepionki czterowalentnej [REDACTED]. Wyniki przeglądu przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1.), a odniesienie do niniejszej analizy – w dyskusji wyników (Rozdział 1.7.).

1.4.9.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na istotne niedoszacowanie dostępnych danych dotyczących zachorowalności, hospitalizacji i śmiertelności związanej z grypą w Polsce, w ramach walidacji zewnętrznej odstąpiono od zestawienia wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu z danymi raportowanymi przez NIZP-PZH. Walidację zewnętrzną przeprowadzono dla śmiertelności związanej z grypą (tj. liczby dodatkowych zgonów związanych z grypą / 100 tys [REDACTED]) – kluczowego parametru modelu, zarówno ze względu na jego istotny wpływ na wyniki analizy (zob. Rozdział 1.6.3.), jak i dużą niepewność oszacowania.

Walidację przyjętych w analizie podstawowej współczynników zgonu (średnia w „przeciętnym” sezonie epidemicznym = [REDACTED] w scenariuszu istniejącym częściowego zaszczepienia TIV) przeprowadzono poprzez oszacowanie udziału grypy w liczbie wszystkich zgonów występujących w sezonie zimowym (od grudnia do marca) [REDACTED] i odniesienie tego udziału do oszacowań pochodzących z zewnętrznych źródeł. Dostępne badania epidemiologiczne oparte na analizie śmiertelności w trakcie 33 sezonów grypowych w Stanach Zjednoczonych wskazują, że grypa odpowiada średnio za 5% (maksymalnie 10%) wszystkich zgonów (Simonsen 2005, Simonsen 2007; Trucchi 2015). Podobnie, w analizie śmiertelności z powodu grypy w 11 sezonach zimowych w Wielkiej Bry-

tanii, grypa stanowiła przyczynę średnio 4,3% (w zakresie 3-8%) wszystkich zgonów [redacted] (Hardelid 2013).

Analogiczne oszacowanie w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego przeprowadzono w następujący sposób.

Liczbę zgonów [redacted] w sezonie zimowym (grudzień-marzec) w Polsce obliczono w oparciu o najbardziej aktualne dane GUS dotyczące struktury zgonów [redacted] (dane za 2016 r.) oraz wg miesiąca zgonu (dane za 2015 r.). Oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Oszacowanie liczby zgonów [redacted] w sezonie zimowym w Polsce.

	odsetek	liczba	źródło obliczeń
Zgony ogółem / rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym: zgony w miesiącach XII-III	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prognozowaną na podstawie modelu ekonomicznego liczbę zgonów związanych z grypą w scenariuszu istniejącym ([redacted]) obliczono przy założeniu liczebności populacji docelowej w 2016 r. (tj. w roku, dla którego oszacowano liczbę zgonów w sezonie zimowym z dowolnej przyczyny), wynoszącej [redacted]. Projektowana na tej podstawie liczba zgonów w ramieniu TIV w modelu wyniosła 5 798 w średnim sezonie grypowym.

Ostatecznie, zakładając konserwatywnie że wszystkie zgony w modelu przypadają na okres zimowy, udział zgonów związanych z grypą spośród wszystkich zgonów [redacted] w sezonie zimowym wynosi 5,6% ([redacted]), co daje odsetek zbliżony do wartości przedstawianych w niezależnych badaniach, 5% (w zakresie 0-10%) w 33 sezonach epidemicznych w Stanach Zjednoczonych, 4,3% (w zakresie 3-8%) w 11 sezonach epidemicznych w Wielkiej Brytanii.

Na podstawie wykonanej analizy można pokusić się o wnioskowanie, że kluczowe z punktu widzenia wyników CUA wskaźniki zgonów związanych z grypą zostały przyjęte na realistycznym poziomie, co

potwierdza, że liczby zgonów raportowane przez GUS/PZH są istotnie niedoszacowane i niezasadne jako źródło danych w modelu ekonomicznym szczepionek przeciw grypie.

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono równoległe z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), kolejno dla porównania szczepionki czterowalentnej (QIV, VaxigripTetra):

- z brakiem szczepienia przeciw grypie
- z szczepionkami trójwartentnymi (TIV).

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.5.1.1. Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii profilaktycznego szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację [redacted] (patrz: Rozdział 1.4.7.1.) oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 21. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego	Koszt dla strategii [zł]:		
		QIV	TIV	Brak szczepienia
W przeliczeniu na całą populację docelową				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Koszty szczepionki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty leczenia grypy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łączny koszt	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Płatnika publicznego (PPP)	Koszty szczepionki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty leczenia grypy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łączny koszt	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Koszty szczepionki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty leczenia grypy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Łączny koszt	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Płatnika publicznego (PPP)	Koszty szczepionki	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty leczenia grypy

Łączny koszt

Średni koszt, przypadający na jednego zaszczepionego pacjenta w horyzoncie jednego sezonu grypowego, wynosi

1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli i na wykresie zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych związanych z grypą dla porównywanych w modelu strategii szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację (patrz: Rozdział 1.4.7.1.) oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 22. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Wynik zdrowotny	Wyniki dla strategii [zł]:		
	QIV	TIV	Brak szczepienia
W przeliczeniu na całą populację docelową			
Liczba zaszczepionych			
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy			
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza			
Liczba hospitalizacji z powodu grypy			
Liczba zgonów z powodu grypy			
Liczba utraconych LYG			
Liczba utraconych QALY			
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego			
Liczba zaszczepionych			
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy			
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza			
Liczba hospitalizacji z powodu grypy			
Liczba zgonów z powodu grypy			
Liczba utraconych LYG			

Liczba utraconych QALY

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

1.5.2.1. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia

W poniższej tabeli przedstawiono: średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie (na poziomie populacji docelowej oraz w przeliczeniu na jednego szczepionego), inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania QIV zamiast strategii opcjonalnej (brak szczepienia) oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na całą populację docelową					
QIV	██████████	██████	██████████	██████	██████████
Brak szczepienia	██████████	██████			
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego					
QIV	██████	██████	██████	██████	██████████
Brak szczepienia	██████	██████			

Przyjmując wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) ██████████

██████████ względem strategii braku szczepienia przeciw grypie, w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi ██████████

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na całą populację docelową					
QIV	██████████	██████	██████████	██████	██████████
Brak szczepienia	██████████	██████			
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego					
QIV	██████	██████	██████	██████	██████████
Brak szczepienia	██████	██████			

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego (PPP), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) wiąże się [redacted]

względem strategii braku szczepienia przeciw grypie, w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi [redacted]**

1.5.2.2. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

W poniższej tabeli przedstawiono: średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie (na poziomie populacji docelowej oraz w przeliczeniu na jednego szczepionego), inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania QIV zamiast strategii opcjonalnej (TIV) oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (analiza podstawowa, PPP+P).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na całą populację docelową					
QIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego					
QIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przyjmując wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) wiąże się [redacted]

[redacted] względem szczepionki trójwalentnej (TIV), w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej**

interwencji (QIV) wynosi

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (analiza podstawowa, PPP).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na całą populację docelową					
QIV					
TIV					
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego					
QIV					
TIV					

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego (PPP), strategia profilaktycznego szczepienia przeciw grypie z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra (QIV) wiąże się

względem szczepionki trójwalentnej (TIV), w horyzoncie jednego sezonu epidemicznego. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi**

1.5.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania QALY dla strategii QIV jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 130 002 zł. Przy obliczeniu ceny progowej zakładano jak w analizie podstawowej,

1.5.3.1. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia

Zestawienie ceny wnioskowanej oraz cen progowych produktu VaxigripTetra z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej (PPP+P), dla porównania QIV z brakiem szczepienia przeciw grypie, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs brak szczepienia).

Perspektywa	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB)	Cena detaliczna
Cena VaxigripTetra proponowana we wniosku				
-	██████	██████	██████	██████
Cena progowa produktu VaxigripTetra				
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	██████	██████	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	██████	██████	██████	██████

* Cena produktu VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności technologii lekowych w Polsce (130 002 zł/QALY)

1.5.3.2. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

Zestawienie ceny wnioskowanej oraz cen progowych produktu VaxigripTetra z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej (PPP+P), dla porównania QIV ze szczepionkami trójwalentnymi (TIV), zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs TIV).

Perspektywa	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB)	Cena detaliczna
Cena VaxigripTetra proponowana we wniosku				
-	██████	██████	██████	██████
Cena progowa produktu VaxigripTetra				
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	██████	██████	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	██████	██████	██████	██████

* Cena produktu VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności technologii lekowych w Polsce (130 002 zł/QALY)



1.6. Analiza wrażliwości

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności, przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości.

1.6.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Zestawienie wariantów testowanych w ramach prostej analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

LP	Wariant analizy wrażliwości
1	Minimalna liczba zgonów związanych z grypą
2	Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą
3	Alternatywny scenariusz liczby zgonów
4	Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC
5	Minimalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, nie zawartych w składzie TIV
6	Maksymalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, nie zawartych w składzie TIV
7	Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B
8	Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B
9	Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie
10	Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie
11	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE
12	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016
13	Minimalny koszt TIV (PPP+P) * ^
14	Maksymalny koszt TIV (PPP+P) * ^
15	Minimalne ceny szczepionek TIV w aptekach* ^
16	Uwzględnienie kosztu leków przeciwgrypowych (PPP+P) ^
17	Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą
18	Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą
19	
20	

LP	Wariant analizy wrażliwości
21	Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy
22	Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy
23	Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia

* warianty uwzględnione wyłącznie dla porównania z TIV (nie wpływają na porównanie z brakiem szczepionki)

^ warianty uwzględnione wyłącznie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (nie wpływają na perspektywę płatnika publicznego)

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

Tabela 30. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło / uzasadnienie zakresu zmienności
Liczba zgonów związanych z gripą	Zob. Tabela 7	Oszacowanie minimalne: Zob. Tabela 8	Alternatywne wartości tego parametru były dostępne dla trzech sezonów epidemicznych (2010-2011, 2011-2012 i 2012-2013), dla 5 krajów europejskich. Zetem na ich podstawie możliwe było oszacowanie maksymalnej i minimalnej wartości względem średnich z wariantu podstawowego, które następnie przeniesiono na wszystkie sezony uwzględnione w analizie. Dodatkowo w innym wariantcie przyjęto również tylko znane wartości minimalne dla okresu 2010-2013, kolejno dla Włoch, Francji i ponownie Włoch.
		Oszacowanie maksymalne: Zob. Tabela 8	
		Oszacowanie alternatywne: Zob. Tabela 8	
Częstość występowania podtypów wirusa (A/H1N1, A/H3N2, B)	Na podstawie danych PZH (analiza wirusologiczna próbek zebranych w ramach systemu Sentinel)	Na podstawie danych ECDC (analiza wirusologiczna próbek zebranych w Europie w ramach systemu Sentinel) – zob. Rozdział 3.7.1. (Tabela 51)	Ze względu na fakt, że badania wirusologiczne ukierunkowane na typ wirusa grypy są wykonywane w Polsce rzadko, w konsekwencji czego powyższe oszacowania są obarczone niepewnością, uznano za zasadne przetestowanie alternatywnego, ogólnoeuropejskiego źródła danych opartego na większej liczbie badanych próbek
Odsetek krążących szczepów wirusa typu B, nie zawartych w składzie TIV	50%	41,7%	<i>Heikkinen 2014</i> , na podstawie szybkiego przeglądu literatury
		64,7%	<i>García 2016</i> , na podstawie szybkiego przeglądu literatury
Ochrona krzyżowa (% zachowanie efektu (VE) szczepionki w przypadku braku dopasowania do linii krążącego szczepu wirusa typu B)	0,67	0,60	<i>Chit 2015</i> , na podst. przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych
		0,70	<i>You 2014</i> , na podst. przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	Przeciw wirusom: A/H1N1: 62% A/H3N2: 24% B (dopasowany): 75,6% B (niedopasowany): 50,4%	Minimalna skuteczność: Przeciw wirusom: A/H1N1: 36% A/H3N2: -6% B (dopasowany): 39,6% B (niedopasowany): 26,4%	Na podstawie dolnych granic 95% CI dla oszacowań podstawowych VE (<i>Belongia 2016</i>)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło / uzasadnienie zakresu zmienności
		<p>Maksymalna skuteczność:</p> <p>Przeciw wirusom:</p> <p>A/H1N1: 78%</p> <p>A/H3N2: 45%</p> <p>B (dopasowany): 94,8%</p> <p>B (niedopasowany): 63,2%</p>	<p>Na podstawie górnych granic 95% CI dla oszacowań podstawowych VE (<i>Belongia 2016</i>)</p>
		<p>Alternatywne źródło danych (1):</p> <p>Przeciw wirusom:</p> <p>A/H1N1: 51,6%</p> <p>A/H3N2: 29,4%</p> <p>B (dopasowany): 54,3%</p> <p>B (niedopasowany): 36,2%</p>	<p>Skuteczność w oparciu o wyniki badania I-MOVE, projektu monitorującego sezonową skuteczność szczepionki przeciw grypie w Europie</p>
		<p>Alternatywne źródło danych (2):</p> <p>Przeciw wirusom:</p> <p>A/H1N1: 58%</p> <p>A/H3N2: 58%</p> <p>B (dopasowany): 66%</p> <p>B (niedopasowany): 44%</p>	<p>Skuteczność w oparciu o RCT (na podst. <i>Uhart 2016</i>)</p>
Koszt szczepionki trójwalentnej (TIV)			
Koszt leków	Nie uwzględniono	22,94 zł / epizod grypy zgłoszony lub niezgłoszony do lekarza (pełnopłatne leki OTC – koszt wyłącznie z perspektywy wspólnej PPP+P)	Na podstawie analizy <i>Kuchar 2007</i> (cena leków 18,40 zł (stan na 2007 r.) powiększona o indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016, wynoszący 124,66% (http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/))
Koszt hospitalizacji	4 451,66 zł	Oszacowanie minimalne: 1 361,87 zł	Na podstawie wyceny alternatywnej grupy JGP (S57)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło / uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: 11 411,19 zł	Na podstawie badania Kovács 2014
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	-0,009	Minimalna utrata QALY: -0,004 Maksymalna utrata QALY: -0,014	W oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (zob. Rozdział 1.4.7.5.1. , Rozdział 3.5.) W oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (zob. Rozdział 1.4.7.5.1. , Rozdział 3.5.)
Dyskontowanie przyszłych utraconych lat życia	3,5% / rok	Bez dyskontowania	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

Wyniki jednokierunkowej AW kosztów-użyteczności, w szczególności oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej, przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.

1.6.2. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym mogą przyjmować nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym

zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości ujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, zużyte zasoby, użyteczności, prawdopodobieństwa i parametry kliniczno-demograficzne. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym $[0; 1]$ i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak hazard względny (HR) lub ryzyko względne (RR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny (Briggs 2002). Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	0,009	Normalny	Średnia = 0,009 SE = 0,002	Na podstawie średniej (0,32) i 95% CI (0,2; 0,45) dla utraty użyteczności w badaniu <i>Hollmann 2013</i>
Poziom wyszczepialności				
Koszt TIV				
Koszt hospitalizacji	4 451,66 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 1,84, \beta = 4,16$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $1\ 361,87 + (11\ 411,19 - 1\ 361,87) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 4 451,66 zł (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 1 361,87 zł i maksymalnej 11 411,19 zł (zgodnie ze skrajnymi wariantami deterministycznej AW)
Liczba wizyt / 100 tys. (TIV)	1 416,9	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,86, \beta = 3,14$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $503,3 + (2\ 423,2 - 503,3) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 1 416,9 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 503,3 i maksymalnej 2 423,2, przyjętych w oparciu o skrajne wartości uzyskane w sezonach 2010/2011 do 2016/2017 (zob. Tabela 6)
Liczba zgonów / 100 tys. (TIV)	93,7	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,14, \beta = 3,86$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $49,4 + (173,5 - 49,4) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 93,7 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 49,4 i maksymalnej 173,5 (zgodnie ze skrajnymi wariantami deterministycznej AW; zob. Tabela 8)
Udział szczepów wirusa grypy typu B 2010/2011	39,73%	Beta	$\alpha = 173,35, \beta = 262,96$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=264) i typu B (n=174) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu	
	2011/2012	26,92%	Beta	$\alpha = 6,73, \beta = 18,26$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=19) i typu B (n=7) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
	2012/2013	20,82%	Beta	$\alpha = 95,88, \beta = 364,62$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=365) i typu B (n=96) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
	2013/2014	3,49%	Beta	$\alpha = 2,96, \beta = 81,95$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=83) i typu B (n=3) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
	2014/2015	48,65%	Beta	$\alpha = 107,81, \beta = 113,79$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=114) i typu B (n=108) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
	2015/2016	50,85%	Beta	$\alpha = 326,96, \beta = 316,03$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=317) i typu B (n=328) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
	2016/2017	0,97%	Beta	$\alpha = 6,12, \beta = 624,44$	Na podstawie liczby laboratoryjnie potwierdzonych przypadków wirusa grypy typu A (n=612) i typu B (n=6) w danym sezonie w Polsce (dane z meldunków PZH)
Skuteczność szczepionki (VE) przeciw szczepom typu / podtypu:	A/H1N1	62%	Beta	$\alpha = 12,10, \beta = 7,42$	Na podstawie średniej (62%) i SE (11%) z badania <i>Belongia 2016</i> (SE obliczone w oparciu o 95% CI)
	A/H3N2	24%	Beta	$\alpha = 2,35, \beta = 7,43$	Na podstawie średniej (24%) i SE (13%) z badania <i>Belongia 2016</i> (SE obliczone w oparciu o 95% CI)
	B	63%	Beta	$\alpha = 10,03, \beta = 5,89$	Na podstawie średniej (63%) i SE (12%) z badania <i>Belongia 2016</i> (SE obliczone w oparciu o 95% CI)

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 5 000 prób symulacji Monte Carlo. Wyniki PSA przedstawiono w Rozdziale 1.6.4.

1.6.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla porównania szczepionki VaxigripTetra (QIV) z brakiem szczepienia oraz ze szczepionką trójwartentną (TIV), oddzielnie z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), przedstawiając oszacowania:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych QIV,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego QIV,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii QIV,
- ceny netto produktu VaxigripTetra, przy której ICUR osiąga wartość progową (130 002 zł/QALY).

W wariantach AW zaprezentowano koszty i wyniki przypadające na jednego zaszczepionego (opcjonalnie w modelu możliwe jest przedstawienie CUA w przeliczeniu na całą populację docelową). Należy jednak zaznaczyć, że wybór jednostki populacji nie wpływa na wartości ICUR oraz cen progowych produktu VaxigripTetra. Wyniki AW w przeliczeniu na populację docelową są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Wyniki zobrazowano również graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

1.6.3.1. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia

1.6.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 32. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Analiza podstawowa									1
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą									
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą									
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (min. za Uhart 2016)									
Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC									
Minimalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Maksymalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016									
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)									
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia									

* Cena zbytu netto za opakowanie VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

1.6.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

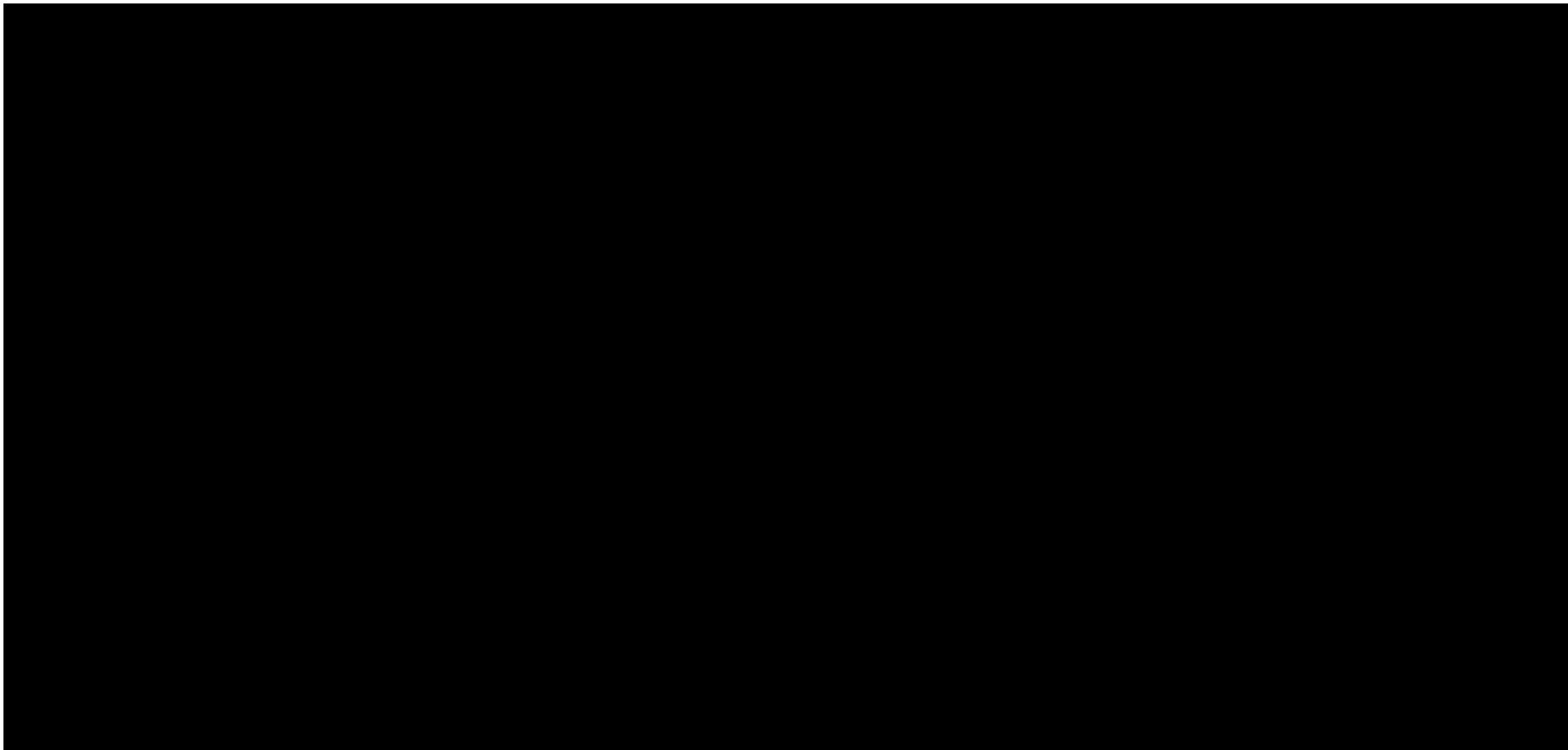
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 33. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (min. za Uhart 2016)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Minimalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Maksymalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016									
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia									

* Cena zbytu netto za opakowanie VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)



1.6.3.2. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

1.6.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 34. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – TIV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – TIV	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Analiza podstawowa									1
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą									
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą									
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (min. za Uhart 2016)									
Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC									
Minimalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Maksymalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – TIV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – TIV	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016									
Minimalny koszt TIV (PPP+P)									
Maksymalny koszt TIV (PPP+P)									
Minimalne ceny szczepionek TIV w aptekach									
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)									
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy									
Brak dyskонтowania przyszłych utraconych lat życia									

* Cena zbytu netto za opakowanie VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]
[Redacted text line]
[Redacted text line]

[Redacted content]

1.6.3.2.2. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 35. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – TIV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – TIV	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – TIV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – TIV	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą									
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (min. za Uhart 2016)									
Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC									
Minimalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Maksymalny odsetek krążących szczepów B, nie zawartych w składzie TIV									
Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B									
Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE									
Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016									
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – QIV [zł]	Koszty – TIV [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – TIV	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] *	Zmiana ICUR wzgl. analizy podst. [%]
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* Cena zbytu netto za opakowanie VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

1.6.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Podobnie jak w przypadku jednokierunkowej AW, wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, co – jak wcześniej zaznaczono – nie wpływa na wartości ICUR i w konsekwencji na krzywą akceptowalności. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

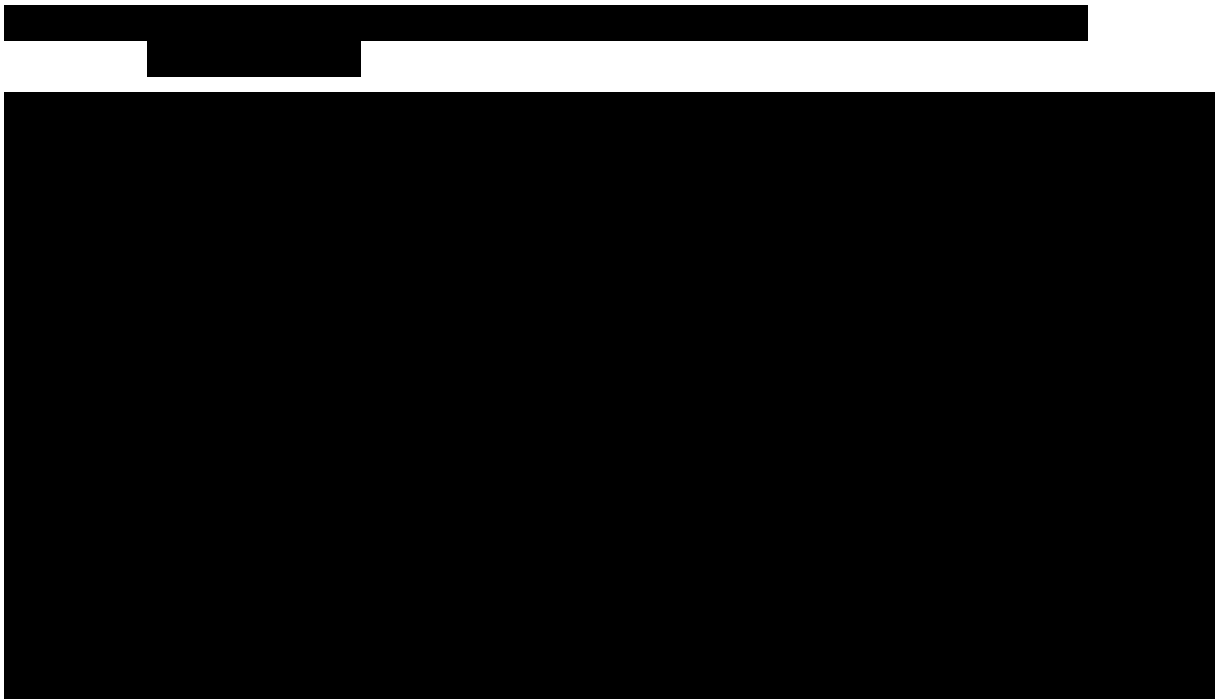
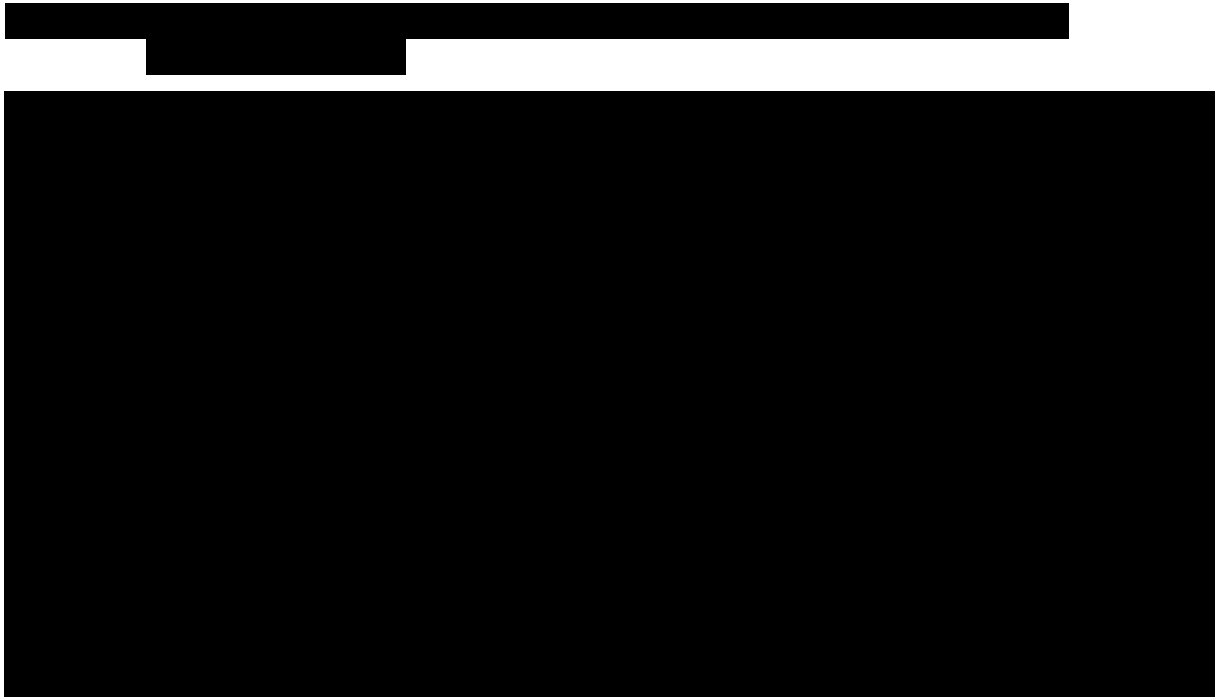
1.6.4.1. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 5000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia.


Perspektywa	Wynik (QIV vs brak szczepienia)	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	Koszt inkrementalny	████	████	████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	████	████	████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Koszt inkrementalny	████	████	████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	████	████	████

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami QIV i braku szczepienia, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra.



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii QIV względem komparatora (brak szczepienia przeciw grypie) jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY), szczepionka VaxigripTetra jest efektywna kosztowo względem strategii braku szczepienia przeciw grypie z prawdopodobieństwem 



1.6.4.2. Szczepionka czterowalentna (QIV) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 5000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV.

Perspektywa	Wynik (QIV vs TIV)	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	Koszt inkrementalny	████	████	████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	████	████	████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Koszt inkrementalny	████	████	████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	████	████	████

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami QIV i TIV, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra.



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii QIV względem komparatora (TIV) jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY), strategia profilaktyki grypy z zastosowaniem produktu VaxigripTetra jest efektywna kosztowo względem TIV z prawdopodobieństwem [Redacted]

[Redacted text block]

1.7. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, refundowanej [REDACTED] w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w populacji [REDACTED]. VaxigripTetra jest pierwszą zarejestrowaną w Polsce szczepionką zawierającą dodatkowo szczep z drugiej linii genetycznej wirusa grypy typu B, zwiększając ochronę przeciwko zakażeniom wirusem grypy względem szczepionek trójwalentnych.

W analizie podstawowej wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę prostego modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*), zaawansowane dynamiczne modele przenoszenia chorób zakaźnych powinny być stosowane w przypadkach, gdy oceniana interwencja wpływa na ekologię określonego patogenu lub gdy interwencja wpływa na przenoszenie choroby w populacji docelowej. Z kolei proste modele statyczne są odpowiednie w następujących sytuacjach:

- w danej grupie spodziewany jest niemal wyłącznie bezpośredni efekt odporności, tzn. nie występuje zjawisko odporności gromadnej (ang. *herd immunity*), tj. zmniejszenia prawdopo-

bieństwa zachorowania również u osób nie uodpornionych wskutek obecności w populacji odpowiedniej liczby osób zaszczepionych na określoną chorobę zakaźną; jako przykład ww. sytuacji podano ocenę szczepienia przeciw grypie lub chorobie pneumokokowej ([redacted] Pitman 2012)

- populacja docelowa dla interwencji nie jest istotna z punktu widzenia epidemiologicznego (np. ocena szczepionki przeciw WZW A u osób podróżujących z krajów z niską zachorowalnością do krajów z wysoką zachorowalnością)
- wyniki modelu statycznego wskazują na kosztową efektywność ocenianej interwencji oraz spodziewane jest, że modelowanie dynamiczne prowadziłyby do dalszej poprawy wyników (np. poprzez dodatkowy efekt wynikający z odporności gromadnej).

W rozważanym przypadku (szczepienie przeciw grypie [redacted]), model statyczny jest uzasadniony z następujących względów:

- w warunkach polskich zakładanie odporności gromadnej nie byłoby realistyczne, gdyż odsetki osób zaszczepionych przeciw grypie w Polsce są wielokrotnie niższe od poziomu wyszczepialności zalecanego przez WHO ([redacted]) i koniecznego do uzyskania odporności gromadnej w populacji (Plans-Rubió 2012)
- zgodnie z rekomendacją ISPOR-SMDM Task Force, model statyczny jest odpowiedni w sytuacji gdy spodziewany jest niemal wyłącznie bezpośredni efekt odporności w populacji, np. w ocenie szczepienia przeciwko grypie [redacted] (Pitman 2012).

Na podstawie powyższego należy uznać, że zastosowanie modelu statycznego w ocenie skuteczności szczepionki VaxigripTetra jest właściwe i zgodne z zasadami dobrej praktyki w modelowaniu chorób zakaźnych (Pitman 2012).

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano łącznie 15 badań ekonomicznych oceniających zastosowanie szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV) w populacji [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 1.8.

1.8. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Główne ograniczenia analizy związane są z jakością dostępnych danych epidemiologicznych tzn. brak wiarygodnych oszacowań liczby hospitalizacji i zgonów związanych z grypą [REDACTED]
- Ze względu na brak badań klinicznych oceniających skuteczność (VE) szczepionki czterowalentnej w porównaniu z TIV i brakiem szczepienia przeciw grypie, oszacowanie skuteczności szczepionek TIV oraz QIV przeprowadzono metodą pośrednią w oparciu o skuteczność szczepionek względem poszczególnych podtypów wirusa zawartych w szczepionkach (A/H1N1, A/H3N2, B) ważoną udziałem podtypów w łącznej liczbie zdarzeń.
- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem uśrednionych z kilku historycznych sezonów wskaźników zachorowań i zgonów). Z drugiej strony należy podkreślić, że wykorzystanie modelu statycznego w ocenie skuteczności programu szczepień [REDACTED] jest zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*).

1.9. Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w profilaktyce grypy sezonowej

[Redacted content]

2. Piśmiennictwo

- Ambrose 2012** Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jan;8(1):81-8.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Baguelin 2010** Baguelin M, Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. *Vaccine.* 2010 Mar 11;28(12):2370-84..
- Barbieri 2013** Barbieri M, Patarnello F, Boccalini S, Silvestri R, Lapinet JA, Tosatto R, Kheiraoui F, De Waure C, Bonanni P, Ricciardi WG. Quadrivalent versus trivalent influenza vaccine: Is it good value for money?. *Value Health* 2013; 16(7):A357
- Bayer 2014** Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, Tolksdorf K, Herzhoff M, Kaersten S, Buda S, Haas W, Buchholz U. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012 . *Euro Surveill.* 2014;19(4):pii=20684.
- Belongia 2016** Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016 Aug;16(8):942-51.
- Belshe 2010** Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine.* 2010 Sep 7;28 Suppl 4:D45-53.
- Breteler 2013** Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2013; 31(45):5168-5177
- Briggs 2002** Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 2002; 22(4); 290-308.
- Camacho 2013** Camacho A., Eames K., Adler A., Funk S., Edmunds J. Estimation of the quality of life effect of seasonal influenza infection in the UK with the internet-based Flusurvey cohort: an observational cohort study. *The Lancet*, Volume 382, Special Issue, S8, 29 November 2013
- Chan 2014** Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu LW, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15(3):226.e1-6.
- Cheng 2015a** Cheng X, Roiz J. Cost-utility analysis of influenza vaccines from societal perspective: A comparison of the human capital approach and friction costs approach in the valuation of productivity costs among seniors in Ontario Canada. *Value Health* 2015; 18(3):A234
- Cheng 2015b** Cheng X, Roiz J. Cost-utility analysis of three types of influenza vaccines (trivalent, trivalent high dose and quadrivalent) in adults aged 65 and older under universal influenza immunization program (UIIP) in Ontario, Canada. *Value Health* 2015; 18(3):A233-A234
- Chit 2015** Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One.* 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi: 10.1371/journal.pone.0133606. eCollection 2015.
- Chit 2015a** Chit A, Roiz J, Aballea S. An assessment of the expected cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccines in Ontario, Canada using a static model. *PLoS ONE* 2015; 10(7)
- Chit 2015b** Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine* 2015; 33(5):734-741

- ChPL VaxigripTetra 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra, zatwierdzona w lipcu 2017 r.
- Clements 2014** Clements KM, Meier G, McGarry LJ, Pruttivarasin N, Misurski DA. Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination with quadrivalent inactivated vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1171-80.
- Czarkowski 2016** Czarkowski MP, Kondej B, Staszewska-Jakubik E, Cielebąk E. Szczepienia ochronne w Polsce w 2015 roku. Warszawa, 2016.
Dostępne online pod adresem: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
- Darvishian 2017** Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, Gefenaite G, Huang WT, la Bastide-van Gemert S, Martinez-Baz I, McAnerney JM, Ntshoe GM, Suzuki M, Turner N, Hak E. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med* 2017; 5(3):200-211
- De Serres 2013** De Serres G., Skowronski DM., Wu XW., Ambroe SC. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Eurosurveillance*, Volume 18, Issue 37, 12 September 2013
- Ernst & Young 2013** Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- García 2016** García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Sep;12(9):2269-77.
- Godala 2010** Godala M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I . Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(2): 198-205
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125 (1-2); 18-26.
- Griffin 2001** Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(3):293-301.
- Gross 1995** Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123(7):518-527.
- GUS 2014** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Warszawa, 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>
- GUS 2016** Trwanie życia w 2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
- GUS 31/10/2016** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014.
<http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i->

podregionow-nts3,281,3.html?pdf=1

- GUS Rocznik Demograficzny 2016** Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2016. Warszawa, 2016.
- Hardelid 2013** Hardelid P., Pebody R., Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999–2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jan;7(1):35-45.
- Heikkinen 2014** Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1519-24.
- Hollmann 2013** Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477.
- Jackson 2013** Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013 Apr 19;31(17):2165-8.
- Jefferson 2005** Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366(9492):1165-1174.
- Kissling 2016** Kissling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, Cohen JM, Oroszi B, Rizzo C, Machado A, Pitigoi D, Domegan L, Paradowska-Stankiewicz I, Buchholz U, Gherasim A, Daviaud I, Horváth JK, Bella A, Lupulescu E, O'Donnell J, Korczyńska M, Moren A, I-MOVE case-control study team. I-MOVE multicenter case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination?. *Euro Surveill*. 2016;21(16):pii=30201. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30201>
- Kissling 2017** Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22(7):pii=30464. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30464>
- Kovács 2014** Kovács G, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Csohan A, Pistol A, Leleka M, Kipshakbaev R, Durand L, Macabeo B. Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):428-40.
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia*; 2007;5/2008;1
- Lo 2013** Lo YC, Chuang JH, Kuo HW, et al. Surveillance and vaccine effectiveness of an influenza epidemic predominated by vaccine-mismatched influenza B/Yamagata-lineage viruses in Taiwan, 2011–12 season. *PLoS One* 2013; 8: e58222.
- Matias 2014** Matias G., Taylor R., Haguinet F, Schuck-Paim C., Lustig R., Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep;8(5):507-15.
- Meier 2015** Meier G, Gregg M, Poulsen Nautrup B. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: an updated analysis in the U.K. *J Med Econ* 2015; 18(9):746-761
- Mullikin 2015** Mullikin M, Tan L, Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N, Petri E. A Novel Dynamic Model for Health Economic Analysis of Influenza Vaccination in the Elderly. *Infect Dis Ther* 2015; 4(4):459-487

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 28/08/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.
- OPZG 2013** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Czerwiec 2013. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- OPZG 2017/2018** REKOMENDACJE EKSPERTÓW Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy NA SEZON 2017/2018
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Plans-Rubió 2012** Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med.* 2012 Jul;55(1):72-7.
- Pradas Velasco 2009** Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárate M. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. *Gac Sanit.* 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
- PSO 2017** Program Szczepień Ochronnych na rok 2017.
http://gis.gov.pl/images/ep/so/pso_2017_-_nowelizacja.pdf
- Raviotta 2016** Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Zimmerman RK. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(10):2126-2131
- Rekomendacje Ekspertów 2016/2017** Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2016/2017. Dostęp online: <http://opzg.pl/aktualnosci/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-wsezonie-epidemicznym-2016-2017/9>
- Restivo 2017** Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, Casuccio A, Tramuto F, Vitale F. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: a systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* 2017:0.
- Rivetti 2006** Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (3):CD004876.
- Rothberg 2003** Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):321-9.
- Simonsen 2000** Simonsen L. et al., The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000, s. 831-837.
- Simonsen 2005** Simonsen L., Reichert TA., Viboud C., Blackwelder WC., Taylor RJ., Miller MA. Impact of Influenza Vaccination on Seasonal Mortality in the US Elderly Population. *Arch Intern Med.* 2005;165:265-272
- Simonsen 2007** Simonsen L., Viboud C., Jackson LA, Taylor RJ., Miller MA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–66

- Thompson 2009** Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, Bresee JS, Shay DK. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009 Jan;3(1):37-49. doi: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x.
- Tricco 2013** Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Jun 25;11:153. doi: 10.1186/1741-7015-11-153.
- Trucchi 2015** Trucchi C., Paganino C., Orsi A., de Florentiis D., Ansaldi F. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated? *J Prev Med Hyg*. 2015 Jun 10;56(1):E37-43.
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2259-68.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Van Bellinghen 2014** Van Bellinghen L-A, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: A lifetime multi-cohort model. *PLoS ONE* 2014; 9(6)
- van Hoek 2011** van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011 Mar 2;6(3):e17030.
- Vestergaard 2017** Vestergaard LS., Nielsen J., Krause TG., Espenhain L., Tersago K., Bustos Sierra N., Denissov G., Innos K., Virtanen MJ., Fouillet A., Lytras T., Paldy A., Bobvos J., Domegan J., O'Donnell J., Scortichini M., de Martino D., England K., Calleja N., van Asten L., Teirlinck AC., Tønnessen R., White RA., Silva SP, Rodrigues AP., Larrauri A., Leon I., Farah A., Junker C., Sinnathamby M., Pebody RG., Reynolds A., Bishop J., Gross D., Adlhoch C., Penttinen P., Mølbak K. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill*. 2017 Apr 6; 22(14): 30506.
- WHO 2016** WHO Influenza fact sheet 211: Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Światowa Organizacja Zdrowia, listopad 2016.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- Yang 2014** Yang MC, Tan CH. Cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccination program for the elderly aged 65 years or older in Taiwan. *Value Health* 2014; 17(3):A276
- You 2014** You JH, Ming WK, Chan PK. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong. *BMC Infect Dis* 2014; 14:618
- You 2015** You JH, Ming WK, Chan PK. Cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in Hong Kong - A decision analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(3):564-571
- Zawłocka 2016** Zawłocka E., Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. © Borgis - Nowa Pediatria 3/2016, s. 98-104

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opinia Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii, dr n. med. Iwony Paradowskiej-Stankiewicz, w sprawie oceny wiarygodności dostępnych danych NIZP-PZH dotyczących śmiertelności z powodu grypy i jej powikłań



Krajowy Konsultant ds. EPIDEMIOLOGII
Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
Zakład Epidemiologii
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
e-mail: istankiewicz@pzh.gov.pl, tel. (22) 54-21-204

EE-0720-28/17

Warszawa, 5 września 2017r.

Pan
Borys Herman
Kierownik ds. Kontaktów z Klientami Instytucjonalnymi
Sanofi Pasteur Sp.z o.o.
Ul. Bonifraterska 17,
00-2013 Warszawa

Szanowny Panie Kierowniku!

W odpowiedzi na pismo z dnia 12 lipca 2017r, znak 22/12/07/2017/BH/SP w sprawie oceny wiarygodności dostępnych danych NIZP-PZH dotyczących śmiertelności z powodu grypy i jej powikłań w Polsce oraz wskazania innych najbardziej wiarygodnych źródeł, poniżej przedstawiam odpowiedź.

Statystyka zgonów i ich przyczyn oparta jest na kartach statystycznych wystawianych przez lekarzy do kart zgonu. Są one gromadzone przez Główny Urząd Statystyczny wspólnie z Ministerstwem Zdrowia i upowszechniane. Stanowią podstawę dla opracowań analitycznych oraz realizacji projektów badawczych. Z tego powodu rzetelność i kompletność informacji zawartych w kartach zgonów, a przede wszystkim właściwe i precyzyjne opisy przyczyn zgonów decydują o jakości i użyteczności tych danych. O ile Polska jest krajem o 100% kompletności rejestracji zgonów, o tyle jest jednak również krajem o bardzo niskiej jakości informacji o przyczynach zgonów. Podstawowym problemem jest pominięcie chronologicznego opisu łańcucha przyczyn/chorób odpowiedzialnych za zgon chorego lub nieprawidłowe jego przedstawienie, a w konsekwencji niewłaściwe lub nieprecyzyjne wskazanie wyjściowej przyczyny zgonu. Problem ten dotyczy m.in. zgonów z powodu grypy. Są one zanizone, niedoszacowane. Poszukując źródeł danych o dużej wiarygodności, proponuję rozważyć dane europejskiej sieci o nazwie EUROMOMO, która monitoruje m.in. śmiertelność z powodu grypy we wszystkich grupach wieku.

KRAJOWY KONSULTANT
w dziedzinie epidemiologii

I. Paradowska-Stankiewicz
Dr n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz
Zakład Epidemiologii
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
– Państwowy Zakład Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24
Tel. 54 21 398 e-mail: istankiewicz@pzh.gov.pl

Informacje na temat statystyki zgonów opracowałam na podstawie: „Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia sytuacja demograficzna Polski, wydanej przez Rządową Radę Ludnościową w grudniu 2015 roku, pod redakcją naukową prof. Zbigniewa Strzeleckiego oraz prof. Janusza Szymborskiego.

3.2. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.2.1. Metodyka

3.2.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszej analizy z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.2.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.2.1.3. Źródła danych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 24 sierpnia 2017 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	('influenza' AND 'quadrivalent' AND ('vaccine' OR 'vaccines' OR 'vaccination' OR 'vaccinations' OR 'prophylaxis')) OR 'QIV'	369
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly' OR 'quality of life'	959 668
#3	#1 AND #2	68
Data przeszukania: 24 sierpnia 2017 rok		

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"QIV" OR ("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccinations" OR "vaccines" OR "prophylaxis") AND "quadrivalent" AND "influenza")	266
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	555 972
#3	#1 AND #2	41
Data przeszukania: 24 sierpnia 2017 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 109 publikacje, które zostały poddane analizie.

3.2.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Interwencja: czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV);
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia badań:

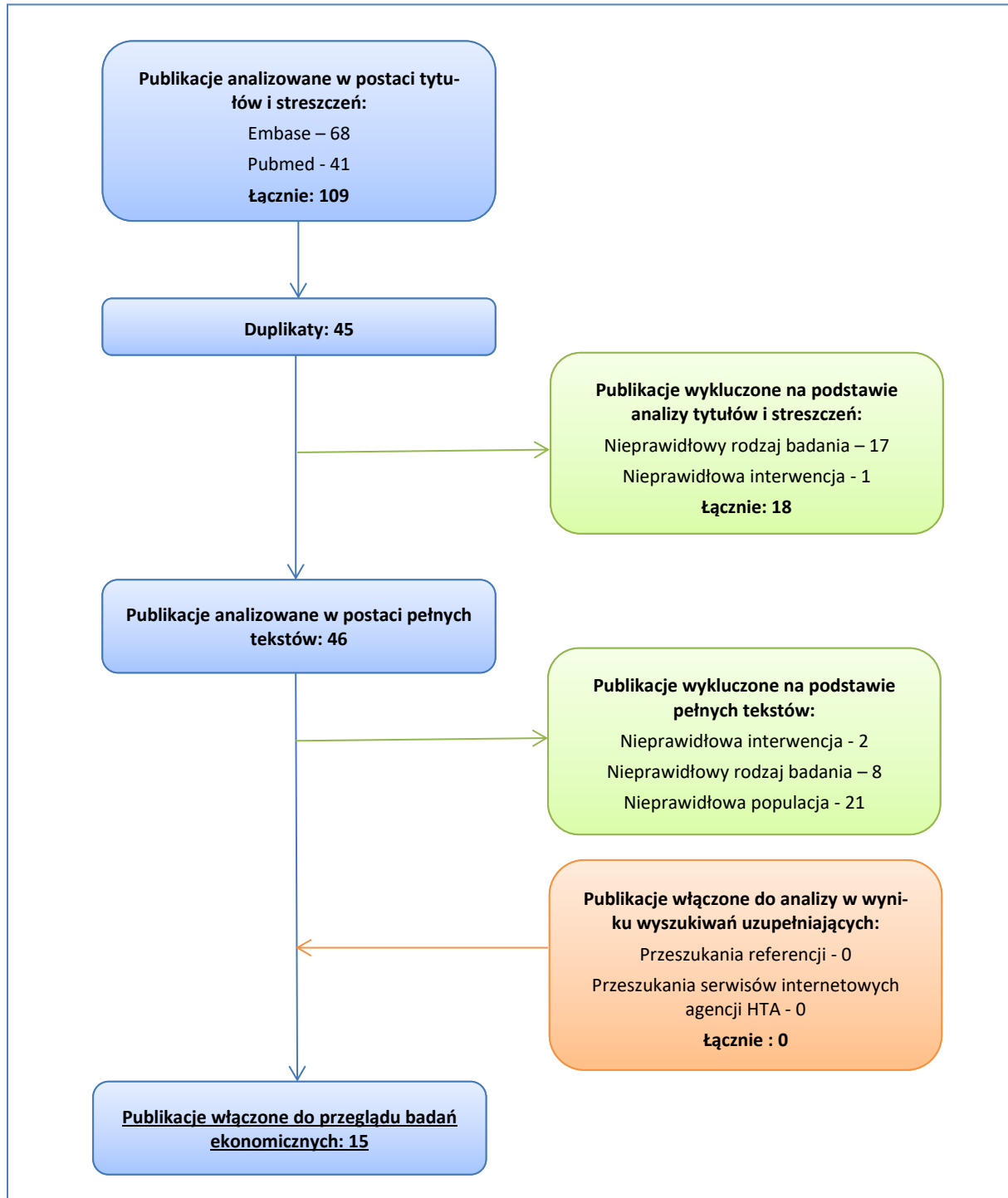
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Embase i Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 109 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

W wyniku powyższego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano łącznie 15 badań ekonomicznych oceniających zastosowanie szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV).

Do wyników przeglądu odniesiono się szczegółowo w dyskusji wyników (zob. Rozdział 1.7.)

3.3. Struktura ludności wg wieku i płci – prognoza GUS na 2018 r.

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

3.4. Przegląd systematyczny badań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) dotyczących skuteczności szczepionki przeciw grypie

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego poszukiwano opublikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą, dotyczących oszacowania skuteczności szczepionki przeciw grypie (VE) [redacted]. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych MEDLINE (poprzez bazę Pubmed). Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących skuteczności szczepionek w przeglądzie systematycznym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	[redacted]	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	Szczepionka przeciw grypie (TIV, QIV)	Analizy ograniczone do specjalnych typów szczepionek (np. wysokodawkowa)
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Rodzaj badań pierwotnych uwzględnionych w przeglądzie	Badania RCT; Badania obserwacyjne (kohortowe; kliniczno-kontrolne)	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Poszukiwane wyniki zdrowotne	Skuteczność szczepionki (VE) w zakresie wpływu na: Zachorowania na grypę Wizyty z powodu grypy Hospitalizacje z powodu grypy Zgony z powodu grypy Preferowane wyniki w podziale na typy i szczepy wirusa (A/H1N1, A/H3N1, B)	Inne niż określone w kryteriach włączenia (np. efekt szczepionki w zakresie zdarzeń związanych z ILI)
Język publikacji	Dowolny	Bez ograniczeń
Forma publikacji	Pełny tekst	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe związane z poszukiwanym punktem końcowym (skuteczność szczepionki, VE) oraz określające jednostkę cho-

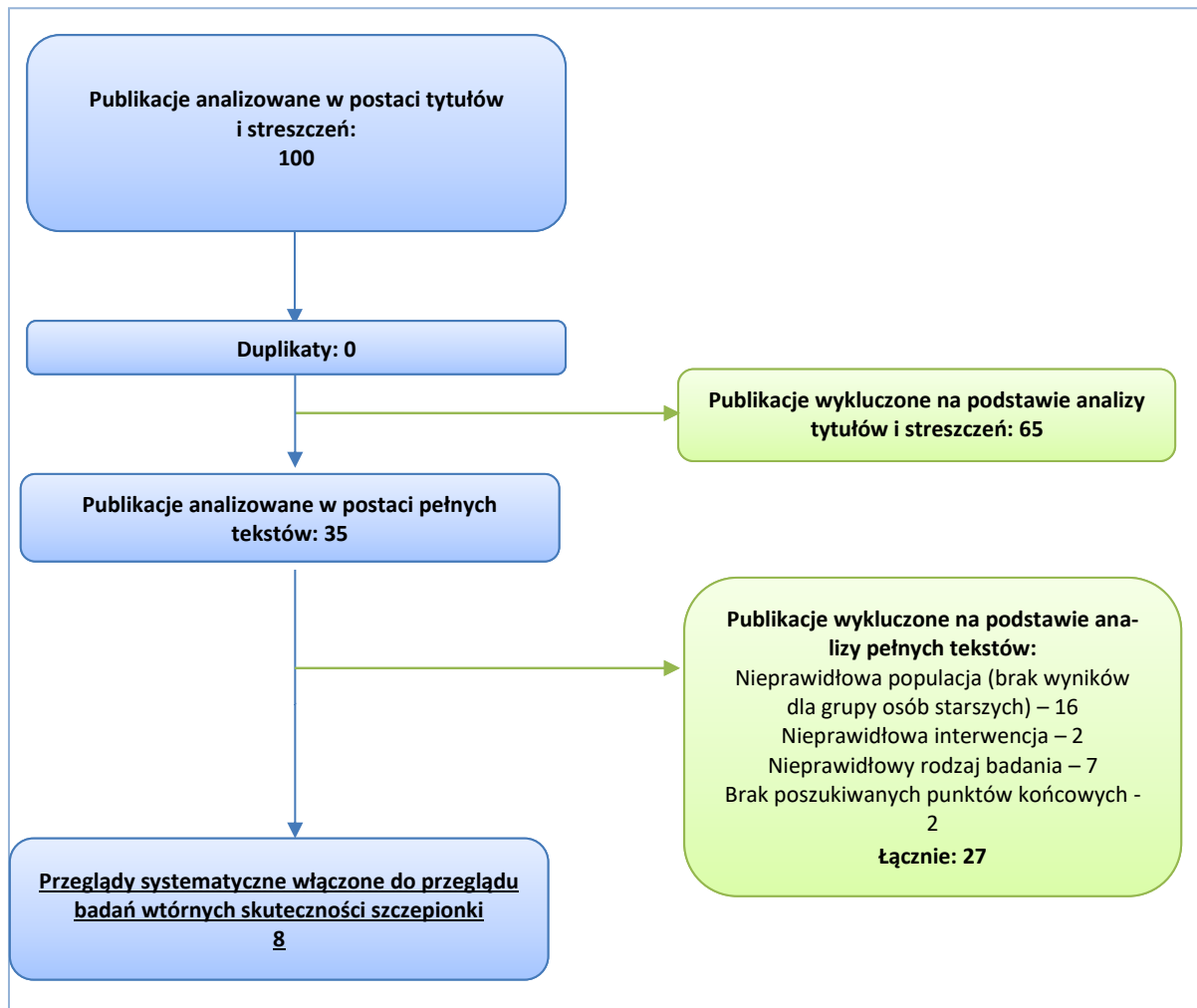
robową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności szczepionek przeciw grypie (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniająca wyszukiwanie badań pierwotnych.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	influenza	93 560
2	(("VE") OR "vaccine effectiveness") OR "vaccine efficacy"	22 114
3	#1 AND #2	1 450
4	#3 (Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews)	100
Data przeszukania bazy danych: 1 czerwiec 2017 r.		

W wyniku zastosowania przedstawionej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **100 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **35 publikacji**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **8 badań**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 19. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji wtórnych.



Do analizy włączono łącznie 8 publikacji opisujących przeglądy systematyczne z metaanalizą skuteczności szczepionki przeciw grypie [redacted]. Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Zestawienie charakterystyki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą.

Publikacja	Populacja (grupa wiekowa)	Interwencja	Włączone badania pierwotne	Oceniane wyniki zdrowotne związane z grypą	Wyniki skuteczności w podziale na typ/szczep wirusa
Belongia 2016	[redacted]	Szczepionka przeciwko grypie (z wyłączeniem LAIV)	Test-negative design (nowoczesny model badania kliniczno-kontrolnego)	Grypa potwierdzona laboratoryjnie (RT-PCR)	Tak (A/H1N1, H1N1pdm09, A/H3N2, B)
Breteler 2013	[redacted]	Szczepionka przeciwko grypie (zarówno LAIV i TIV)	RCT; obserwacyjne	Grypa potwierdzona laboratoryjnie; zdarzenia związane z grypą	Nie

Publikacja	Populacja (grupa wiekowa)	Interwencja	Włączone badania pierwotne	Oceniane wyniki zdrowotne związane z grypą	Wyniki skuteczności w podziale na typ/szczep wirusa
Chan 2014		Szczepionka przeciwko grypie	RCT; obserwacyjne	Grypa potwierdzona laboratoryjnie*; hospitalizacja z powodu zapalenia płuc lub ILI*; zgon z powodu zapalenia płuc lub grypy	Nie
Darvishian 2017		Szczepionka przeciwko grypie	Test-negative design (nowoczesny model badania kliniczno-kontrolnego) z dostępnością danych z poziomu pacjenta (IPD)	Grypa potwierdzona laboratoryjnie	Tak (A/H1N1, H1N1pdm09, A/H3N2, B)
Gross 1995		Szczepionka przeciwko grypie (z wyłączeniem donosowej LAIV)	Badania kohortowe	Choroba układu oddechowego; hospitalizacja; zgony	Nie
Restivo 2017		Szczepionka przeciwko grypie (zarówno LAIV i TIV)	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe	Wizyty związane z grypą; hospitalizacje związane z grypą	Nie
Jefferson 2005; Rivetti 2006		Szczepionka przeciwko grypie	Badania RCT, quasi-RCT, kliniczno-kontrolne i kohortowe	Grypa potwierdzona laboratoryjnie; zdarzenia związane z grypą	Nie

* punktów końcowych ostatecznie nie uwzględniono w metaanalizie ze względu na niedostateczną liczbę odnalezionych badań pierwotnych

Wartości VE (skuteczność szczepionki) pochodzące z opublikowanych metaanaliz przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą.

Publikacja	Skuteczność szczepionki (VE) ze względu na typ/szczep wirusa grypy			Bez podziału na typ wirusa
	A/H1N1*	A/H3N2	B	
Belongia 2016	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 62% (95% CI: 36%; 78%)	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 24% (95% CI: 6%; 45%)	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 63% (95% CI: 33%; 79%)	-

Publikacja	Skuteczność szczepionki (VE) ze względu na typ/szczep wirusa grypy			Bez podziału na typ wirusa
	A/H1N1*	A/H3N2	B	
Breteler 2013	-	-	-	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 58% (95% CI: 23%; 78%) Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc lub choroby układu oddechowego: 26% (95% CI: -3%; 47%)
Chan 2014	-	-	-	Zgon z powodu zapalenia płuc lub grypy: 34% (95% CI: 10%; 53%)
Darvishian 2017	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 53,19% (95% CI: 10,25%; 75,58%)	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: 21,84% (95% CI: 2,25%; 37,50%)	Zachorowania potwierdzone laboratoryjnie: -1,52% (95% CI: -39,58%; 26,16%)	-
Gross 1995	-	-	-	Choroba układu oddechowego: 56% (95% CI: 39%; 68%) Hospitalizacja: 48% (95% CI: 28%; 65%) Zgony: 68% (95% CI: 56%; 76%)
Restivo 2017	-	-	-	Wizyty związane z grypą: 25% (95% CI: 6%; 40%) Hospitalizacje związane z grypą: 14% (7%; 21%)
Jefferson 2005; Rivetti 2006 **	-	-	-	Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc: 45% (95% CI: 16%; 64%) Zgon z powodu grypy lub zapalenia płuc: 42% (95% CI: 17%; 59%) Nie wykazano istotnej skuteczności w zapobieganiu grypy (RR=1,04) Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc: 27% (95% CI: 21%; 33%) Zgon z dowolnej przyczyny: 47% (95% CI: 39%; 54%) Nie wykazano istotnej skuteczności w zapobieganiu grypy (RR=0,19)

* w przypadkach, gdy wyniki podano jednocześnie dla szczepów A/H1N1 i A/H1N1pdm09, w analizie uwzględniano szczep A/H1N1pdm09 (szczep krążący w populacji od 2009 r., tj. od sezonu pandemicznego)

** ze względu na bardzo szeroki zakres analiz w przeglądach Cochrane, przedstawiono jedynie wyniki opisane jako „główne wyniki” w publikacjach

Powyższy przegląd posłużył do wyboru podstawowych wartości skuteczności szczepionki przeciw grypie w modelu. Szczegóły przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.4.1.

3.5. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego przyjęto strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia, stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (Strategia (1a); AOTMiT 2016). Przewagą takiego podejścia jest standaryzacja wykorzystywanych narzędzi oraz prostota i powtarzalność pomiaru. Jako potencjalne źródła danych o wartościach użyteczności rozważano:

- publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności,
- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

W tym celu zaprojektowano strategię wyszukiwania, ukierunkowaną na identyfikację danych dotyczących utraty użyteczności związanej z grypą u pacjentów z populacji docelowej. Wyszukiwanie pierwotnych i wtórnych badań użyteczności przeprowadzono w bazie informacji medycznych MEDLINE (poprzez bazę Pubmed). Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja		
Rodzaj badania	Publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności Przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano publikacji analiz ekonomicznych cytujących pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne
Metoda pomiaru użyteczności	Pośrednie: preferowana EQ-5D, w dalszej kolejności HUI-3, SF-6D	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano badań opartych na metodach bezpośrednich (TTO, SG)
Poszukiwane stany zdrowotne	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem epizodu grypy lub ILI (leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie)	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Język publikacji	Dowolny	Bez ograniczeń
Forma publikacji	Pełny tekst Abstrakt konferencyjny	Bez ograniczeń

Do przeglądu użyteczności włączano pierwotne badania oraz publikowane przeglądy systematyczne, w których oceniono – przy zastosowaniu jednej z metod pośrednich (EQ-5D, HUI, SF-6D) – użyteczność podczas epizodu grypy u osób dorosłych. W przypadku, gdy w publikacji nie przedstawiono od-

dzielnie użyteczności [REDACTED] uwzględniano wyniki dla szerszych grup wiekowych: populacji osób dorosłych lub populacji ogółem bez względu na wiek (w takich przypadkach każdorazowo oceniano, czy wartości te można uznać za reprezentatywne [REDACTED]). Do przeglądu kwalifikowano publikacje w postaci pełnych tekstów lub abstraktów, bez ograniczenia na język.

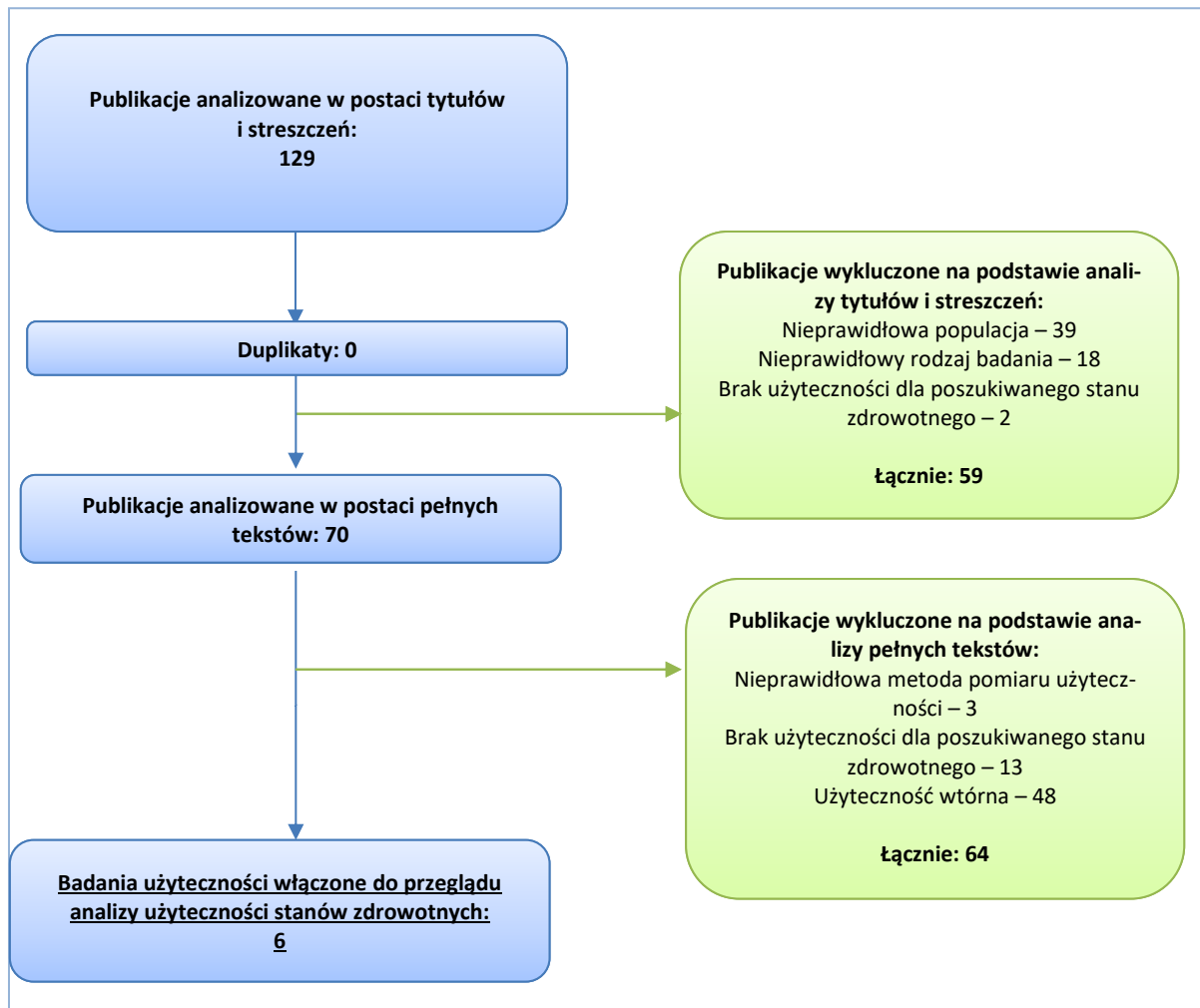
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe związane z użytecznością oraz określające jednostkę chorobową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z gripą (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	influenza[tiab] or flu[tiab]	90 174
2	"health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "QALY"[tiab] OR "QAL-Ys"[tiab] OR "QALD"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	16 405
3	#1 AND #2	129
Data przeszukania bazy danych: 28 sierpień 2017 r.		

W wyniku zastosowania przedstawionej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **129 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **70 publikacji**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **6 badań**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 20. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.



Do analizy użyteczności stanów zdrowia włączono łącznie 6 publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności, spełniających przyjęte kryteria włączenia: *Hollmann 2013, van Hoek 2011, Baguelin 2010, Pradas Velasco 2009, Rothberg 2003* oraz *Griffin 2001*. Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia w przebiegu grypy.

Wyniki przeglądu systematycznego

Zestawienie metodyki pierwotnych badań użyteczności włączonych do przeglądu zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej (zob. Tabela 48).

Tabela 48. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
<i>Hollmann 2013</i>	Pacjenci (dzieci ≥ 8 r.ż. oraz dorośli), leczeni z powodu grypy w warunkach ambulatoryjnych	Hiszpania	EQ-5D pomiar użyteczności	Grypa leczona ambulatoryjnie;

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
	ryjnych szpitalu lub w		ści przed wystąpieniem choroby, w trakcie trwania grypy oraz (u części chorych) po ustąpieniu choroby	Grypa wymagająca hospitalizacji
<i>van Hoek 2011</i>	Pacjenci (dzieci i dorośli) z potwierdzoną grypą (n=183) Grupę kontrolną stanowili chorzy z objawami ILI bez potwierdzonej grypy (n=83)	Wielka Brytania	EQ-5D w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa (leczona ambulatoryjnie lub szpitalnie)
<i>Baguelin 2010</i>	Pacjenci (dzieci ≥ 11 r.ż. oraz dorośli), z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy A/H1N1v w sezonie pandemicznym (2009) w Wielkiej Brytanii, zidentyfikowani poprzez elektroniczny system raportowania podejrzeń grypy H1N1	Wielka Brytania	EQ-5D pomiar użyteczności w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa leczona ambulatoryjnie
<i>Pradas Velasco 2009</i>	Pacjenci w wieku pracującym z potwierdzoną grypą w sezonie 2004/2005 zamieszkałi w mieście Logroño (n=50)	Hiszpania	EQ-5D w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa
<i>Rothberg 2003</i>	Losowo wybrani dorośli pacjenci leczeni z powodu choroby grypopodobnej (ILI) w pojedynczym ośrodku w Stanach Zjednoczonych (n=15)	Stany Zjednoczone	HUI-3 retrospektywny pomiar użyteczności dla grypy	Grypa / ILI
<i>Griffin 2001</i>	Użyteczność badano oddzielnie w dwóch grupach: 1) osoby dorosłe (≥ 18 r.ż.) z potwierdzoną laboratoryjnie grypą podczas sezonu 1999/2000, leczonew warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii.; n=21) 2) panel lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (n=8)	Wielka Brytania	EQ-5D retrospektywny pomiar użyteczności dla grypy (pacjenci); ocena dla stanu hipotetycznego pacjenta z grypą (lekarze) ponadto ocena użyteczności bazowej (bez choroby)	Grypa leczona ambulatoryjnie

Pięć spośród 6 włączonych badań przeprowadzono w populacji europejskiej (3 w Wielkiej Brytanii, 2 w Hiszpanii), a jedno w pojedynczym ośrodku w Stanach Zjednoczonych. W większości badań zastosowaną metodą pośrednią pomiaru użyteczności był kwestionariusz EQ-5D – jedynie w niewielkim badaniu brytyjskim zastosowano inny kwestionariusz generyczny HUI-3 (*Rothberg 2003*). Liczebność badanej próby była generalnie niska (*Griffin 2001*, *Rothberg 2003*) lub umiarkowana. Populację we

wszystkich badaniach stanowiły osoby dorosłe, przy czym w najnowszych badaniach (*Hollmann 2013, van Hoek 2011, Baguelin 2010*) włączano także pacjentów pediatrycznych.

Utrata QALY w przeliczeniu na jeden epizod grypy jest obliczana jako iloczyn dwóch parametrów:

- Utraty użyteczności związanej z grypą
- Czasu trwania (objawów) grypy (wyrażonym w latach).

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z grypą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z grypą.

Źródło	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z grypą	Liczba dni z objawami grypy	Łączna utrata QALY / epizod
<i>Hollmann 2013</i>	[redacted]	grypa (ambulatoryjna)	0,32 (95% CI: 0,20; 0,45)	-	-
		grypa (hospitalizacja)	0,56 (95% CI: 0,43; 0,69)	-	-
	[redacted]	grypa (ambulatoryjna)	0,42 (95% CI: 0,36; 0,48)	7 (IQR: 5,5; 10)	0,009 (95% CI: 0,007; 0,011)
		grypa (hospitalizacja)	0,61 (95% CI: 0,53; 0,70)	21 (IQR: 10; 36)	0,031 (95% CI: 0,025; 0,037)
<i>van Hoek 2011</i>	Ogółem	grypa (ambulatoryjna / hospitalizacja)	-	8,8	0,008 (min-max: 0-0,027)
<i>Baguelin 2010</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	-	-	0,0082 (SD = 0,00081)
<i>Pradas Velasco 2009</i>	Dorośli	grypa	0,477 (min: 0,369; max: 0,647)	10,5 (min: 7; max: 14)	0,014 (min: 0,007; max: 0,025)
<i>Rothberg 2003</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	0,75 *	-	-
<i>Griffin 2001</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	0,883 (95% CI: 0,697; 1,069)	**	-
	Lekarze POZ	grypa	0,982 (95% CI: 0,875; 1,090)	**	-

* obliczone jako różnica między użytecznością wyjściową (1,00) a użytecznością dla grypy (0,25)

** w badaniu *Griffin 2001* utratę użyteczności naliczono dla unikniętych dni choroby w wyniku zastosowania ocenianej interwencji (zanimiur) zamiast komparatora (placebo)

Omówienie procesu wyboru użyteczności do analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.5.1.

3.6. Średnia liczba zdarzeń zdrowotnych związanych z gripą dla porównywanych strategii

Tabela 50. Średnia liczba zdarzeń zdrowotnych związanych z gripą dla porównywanych strategii.

Strategia	Liczba na 100 tys. osób			Źródło obliczenia
	Wizyty	Hospitalizacje	Zgony	
QIV	■	■	■	za pomocą wzoru przedstawionego w Rozdziale 1.4.6. , na podstawie: liczby zdarzeń dla strategii braku szczepienia (zob. poniżej), odsetka zaszczepień QIV (zob. Rozdział 1.4.7.2.) skuteczności QIV (zob. Rozdział 1.4.7.4.2.)
TIV	■	■	■	Zob. Rozdział 1.4.7.3.1. , Rozdział 1.4.7.3.2.
Brak szczepienia	■	■	■	za pomocą wzoru przedstawionego w Rozdziale 1.4.6. , na podstawie: liczby zdarzeń dla strategii TIV (wiersz powyżej), odsetka zaszczepień TIV (zob. Rozdział 1.4.7.2.) skuteczności TIV (zob. Rozdział 1.4.7.4.2.)

3.7. Parametry modelu testowane w analizie wrażliwości

3.7.1. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B – wariant AW

Tabela 51. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B na podstawie danych ECDC (AW).

Sezon	Typ A	Typ B	Typ A, podtyp *	
			H1N1	H3N2
2010/2011	59,64%	40,36%	91,57%	8,43%
2011/2012	86,52%	13,48%	3,04%	96,96%
2012/2013	49,59%	50,41%	62,54%	37,46%
2013/2014	93,67%	6,33%	46,80%	53,20%
2014/2015	66,88%	33,12%	23,36%	76,64%
2015/2016	57,82%	42,18%	86,83%	13,17%
2016/2017	89,85%	10,15%	1,35%	98,65%

* zakładano, że rozkład występowania podtypów H1N1 i H3N2 w próbkach, dla których nie wykonywano badania podtypu wirusa A, jest taki sam jak wśród próbek badanych ze względu na podtyp

3.7.2. Skuteczność szczepionki – warianty AW

Tabela 52. Skuteczność szczepionki w podziale na typ wirusa (AW).

Szczep wirusa grypy	VE, wariant skuteczności szczepionki - AW			
	Min. skuteczność (95% LCL Belongia 2016)	Max. skuteczność (95% UCL Belongia 2016)	I-MOVE	Uhart 2016
A/H1N1	36%	78%	51,6%	58%
A/H3N2	-6%	45%	29,4%	58%
B, w tym:	33%	79%	45,3%	55%
Dopasowanie TIV do krążącego szczepu B *	39,6%	94,8%	54,3%	66%
Brak dopasowania TIV do krążą- cego szczepu B *	26,4%	63,2%	36,2%	44%

* obliczone na podstawie analogicznych założeń, jak w analizie podstawowej (dopasowanie TIV do krążącego szczepu typu B = 50%; skuteczność względem niedopasowanego szczepu B = 67% skuteczności względem dopasowanego szczepu B)

Tabela 53. Skuteczność szczepionki [redacted] w podziale na typ wirusa – badanie I-MOVE.

Sezon grypy	VE przeciw grypie potwierdzonej laboratoryjnie			
	A/H1N1pdm09	A/H3N2	B	źródło
2016/2017	bd	23,4%	bd	Kissling 2017
2014/2015	bd	15,2%	53,2%	Kissling 2016

Sezon grypy	VE przeciw grypie potwierdzonej laboratoryjnie			
2013/2014	22,4%	40,7%	bd	Kissling 2016
2012/2013	51,8%	52,8%	39,9%	Kissling 2016
2011/2012	59,1%	14,9%	bd	Kissling 2016
2010/2011	73,1%	bd	42,7%	Kissling 2016
Średnia	51,6%	29,4%	45,3%	Średnia arytmetyczna

* nie odnaleziono danych [redacted] w sezonie 2015/2016

3.8. Odsetek potwierdzeń grypy w badaniach wirusologicznych w Polsce

Tabela 54. Próbkę pobrane od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi.*

Sezon	Próbki pobrane	Próbki dodatnie*	% dodatnich
2016/2017	113	58	51,3%
2015/2016	72	25	34,7%
2014/2015	57	20	35,1%
2013/2014	26	9	34,6%
2012/2013	71	21	29,6%
2011/2012	36	5	13,9%
2010/2011	48	6	12,5%
Łącznie	423	144	34,0%

* Badania w kierunku zakażeń wirusami: grypy typu A, grypy typu B, RSV (Respiratory Syncytial Virus), parainfluenzy typu 1, parainfluenzy typu 2, parainfluenzy typu 3 oraz w kierunku adenowirusów; przy czym badania w kierunku zakażeń wirusami oddechowymi innymi niż wirus grypy, nie są wykonywane każdorazowo

Tabela 55. Liczba laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy lub innymi wirusami oddechowymi.

Sezon	Liczba laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy lub innymi wirusami oddechowymi *					Razem	% grypy (typ A i B)
	A	A/H1	A/H3	B	Inne **		
2016/2017	439		173	6	16	634	97,5%
2015/2016	43	272	2	328	26	671	96,1%
2014/2015	79	18	17	108	10	232	95,7%
2013/2014	65	9	9	3	7	93	92,5%
2012/2013	129	217	19	96	30	491	93,9%
2011/2012	18	0	1	7	8	34	76,5%

Sezon	Liczba laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy lub innymi wirusami oddechowymi *					Razem	% grypy (typ A i B)
	A	A/H1	A/H3	B	Inne **		
2010/2011	38	226	0	174	28	466	94,0%
łącznie	811	742	221	722	125	2 621	95,2%

* Dane dostępne wyłącznie bez podziału na grupy wiekowe

** RSV (*Respiratory Syncytial Virus*), parainfluenza typu 1, parainfluenza typu 2, parainfluenza typu 3 lub adenowirusy

Średni odsetek przypadków zakażeń wirusami grypy (A i B) spośród próbek badanych wirusologicznie = średni odsetek przypadków zakażeń wirusami: grypy (A i B) lub innymi wirusami oddechowymi × średni odsetek zakażeń wirusami grypy (A i B) spośród próbek z potwierdzonym zakażeniem wirusami: grypy (A i B) lub innymi wirusami oddechowymi = 34,0% × 95,2% = **32,4%**.

3.9. Kalkulacja kosztu hospitalizacji z powodu grypy na podstawie badania Kovács 2014 (AW)

Tabela 56. Kalkulacja kosztu hospitalizacji z powodu grypy na podstawie badania Kovács 2014 (AW).

Tryb hospitalizacji	Waga (liczba pacjentów)	Koszt jednostkowy (EUR, 2011 r.)	Koszt jednostkowy (zł) *
poza Oddziałem Intensywnej Terapii	792	512,60	2 348,29
w Oddziale Intensywnej Terapii	244	8 912,30	40 828,49
Razem (koszt ważony)	1 036	2 490,91	11 411,19

* w oparciu o średni kurs EUR w 2011 roku (4,1198 zł; źródło: nbp.pl) i skumulowany Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za lata 2011-2016 (źródło: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat>)

3.10. Ceny apteczne szczepionek TIV

Tabela 57. Zestawienie cen aptecznych szczepionki Vaxigrip i Influvac (wyszukiwanie internetowa – ostatnia aktualizacja 23 sierpnia 2017 r.).

Cena detaliczna		Źródło
49,90	39,90	http://www.apteka-natolinska.pl/kategorie/5152/Apteka_Stacjonarna/Leki_na_recepte.html/1/view-desc
31,49	28,39	https://www.recepta.pl/produkty/szczep-p-gryp-vaxigrip-15-16-0-5-ml-1-amp-strz-z-igla
29,90	19,90	https://www.aptekafortuna.pl/szczepionka-vaxigrip-29047,p
29,99	b.d.	https://www.doz.pl/apteka/p121977-Szczepionka_przeciw_grypie_Vaxigrip_1516_05_ml_1_ampulko-strzykawka
15,90	19,99	https://www.apteka-melissa.pl/produkt/influvac-szczepionka-przeciw-grypie-1516-05ml-1ampulko-strzykawka,4483.html
43,00	34,50	https://www.lekinfo24.pl/lek/Influvac.html
b.d.	44,28	http://www.pharmindex.pl/

Cena detaliczna		Źródło
b.d.	21,36	https://www.znamlek.pl/szczepionka-przeciw-grypie-influvac-1415-7615.html
33,36	29,76	Średnia

3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.12. Spis tabel

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.....	14
Tabela 2. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – VaxigripTetra.....	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml.....	19
Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.....	27
[REDACTED]	
Tabela 6. Liczba wizyt związanych z grypą lub chorobą grypopodobną łącznie (ILI) oraz grypą (zakażenie wirusem grypy typu A i B) w poszczególnych sezonach.....	32
Tabela 7. Liczba hospitalizacji oraz zgonów związanych z grypą w poszczególnych sezonach (analiza podstawowa).....	35
Tabela 8. Liczba hospitalizacji oraz zgonów związanych z grypą, na 100 tys. osób w poszczególnych sezonach (analiza wrażliwości).....	36
Tabela 9. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).	37
Tabela 10. Udziały linii genetycznych wirusa grypy typu B w poszczególnych sezonach.	38
Tabela 11. Skuteczność szczepionki w podziale na typ wirusa (analiza podstawowa).	41
Tabela 12. Średnia sezonowa skuteczność TIV i QIV w modelu.....	44
Tabela 13. Utrata QALY/epizod grypy w analizie podstawowej oraz wariantach AW.....	47
[REDACTED]	
Tabela 15. Cena produktu leczniczego VaxigripTetra w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.....	49
Tabela 16. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (na podst. OPZG 2013). 50	
Tabela 17. Liczba sprzedanych szczepionek przeciw grypie w 2016 r., bez podziału na wiek osób szczepionych (dane IMS).....	52
[REDACTED]	
Tabela 19. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	55
[REDACTED]	
Tabela 21. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	61
Tabela 22. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	62

Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P).	64
Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP).	65
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (analiza podstawowa, PPP+P).	66
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (analiza podstawowa, PPP).	66
Tabela 27. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs brak szczepienia).	67
Tabela 28. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs TIV).	68
Tabela 29. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.	69
<i>Tabela 30. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.</i>	71
<i>Tabela 31. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).</i>	76
<i>Tabela 32. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP+P).</i>	79
<i>Tabela 33. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP).</i>	82
<i>Tabela 34. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP+P).</i>	85
<i>Tabela 35. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP).</i>	88
Tabela 36. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia.	92
Tabela 37. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV.	95
Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – Embase.	110
Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.	111
<i>Tabela 40. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.</i>	113
[REDACTED]	
<i>Tabela 42. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących skuteczności szczepionek w przeglądzie systematycznym.</i>	118
<i>Tabela 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności szczepionek przeciw grypie (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.</i>	119
<i>Tabela 44. Zestawienie charakterystyki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą.</i>	120
<i>Tabela 45. Zestawienie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą.</i>	121

Tabela 46. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.	123
Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z gripą (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.	124
Tabela 48. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.....	125
Tabela 49. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z gripą.....	127
Tabela 50. Średnia liczba zdarzeń zdrowotnych związanych z gripą dla porównywanych strategii. .	128
Tabela 51. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B na podstawie danych ECDC (AW).	129
Tabela 52. Skuteczność szczepionki w podziale na typ wirusa (AW).	129
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 54. Próbkę pobrane od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi.*.....	130
Tabela 55. Liczba laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy lub innymi wirusami oddechowymi.	130
Tabela 56. Kalkulacja kosztu hospitalizacji z powodu grypy na podstawie badania Kovács 2014 (AW).	131
Tabela 57. Zestawienie cen aptecznych szczepionki Vaxigrip i Influvac (wyszukiwanie internetowa – ostatnia aktualizacja 23 sierpnia 2017 r.).....	131

3.13. Spis wykresów

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.	24
Wykres 2. Schemat obliczania kosztów i wyników zdrowotnych w modelu ekonomicznym.	26
Wykres 3. Liczba osób zaszczepionych przeciw grypie (na 1000 ludności) w populacji ogólnej (bez względu na wiek) w latach 2006-2015 (Czarkowski 2016).	29
Wykres 4. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na całą populację docelową.	63
Wykres 5. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na całą populację docelową – zmiana spowodowana zastosowaniem QIV.	63
Wykres 6. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP+P).	81
Wykres 7. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (PPP).	84
Wykres 8. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP+P).	87
Wykres 9. Deterministyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: QIV vs TIV (PPP).	91
Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP+P.	93
Wykres 11. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP.	93
Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP+P).	94
Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP)...	94
Wykres 14. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs TIV, PPP+P.	96
Wykres 15. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs TIV, PPP.	96
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem TIV (PPP+P).	97
Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem TIV (PPP).	97
Wykres 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.	112
Wykres 19. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji wtórnych.	120
Wykres 20. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.	125