

Analiza Ekonomiczna

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych
24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 marca 2019 r.


Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od
ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	12
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® i wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	20
3.2 Strategie wyszukiwania analiza ekonomicznych	21
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	22
3.4 Rekomendacje zagraniczne	25
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.3 Struktura modelu ekonomicznego.....	28
4.4 Perspektywa analizy.....	32
4.5 Horyzont czasowy	33
4.6 Długość cyklu modelu	33
4.7 Dyskontowanie	33
4.8 Parametry kliniczne modelu	33
4.8.1 Efektywność szczepionek QIV oraz LAIV.....	34
4.8.2 Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie	36
4.8.3 Czas trwania naturalnej odporności	36

4.8.4	Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy	37
4.8.5	Śmiertelność związana z epizodem grypy	37
4.8.1	Częstość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy	41
4.9	Parametry demograficzne oraz epidemiologiczne modelu.....	43
4.9.1	Struktura demograficzna Polski na 2018 rok.....	43
4.9.2	Macierz kontaktów.....	44
4.9.3	Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie	45
4.9.4	Aktualny poziom wyszczepialności na grypę w Polsce	46
4.9.5	Początkowa odporność naturalna w populacji.....	49
4.10	Użyteczności stanów zdrowia	49
4.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności	49
4.10.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	56
4.11	Analiza kosztów	57
4.11.1	Koszty jednostkowe szczepionek	57
4.11.1.1	Koszt szczepionki Fluenz Tetra®	57
4.11.1.2	Koszt szczepionki typu QIV.....	59
4.11.1	Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.....	59
4.11.2	Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego.....	60
4.11.3	Koszty pośrednie.....	61
5	Walidacja modelu.....	63
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	64
5.2	Walidacja konwergencji.....	66
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	66
5.3.1	Ilość zachorowań na grypę rocznie	66
5.3.2	Koszty grypy w Polsce.....	67
6	Zestawienie parametrów modelu	68
6.1	Analiza podstawowa	68
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	72
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	73
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	76
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	77
7.2	Wyniki analizy użyteczności kosztów	78

7.2.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	79
7.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).....	79
7.2.3	Perspektywa społeczna	81
7.3	Wyniki analizy progowej	81
7.4	Analiza wrażliwości	82
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	83
7.4.1.1	Perspektywa płatnika publicznego	83
7.4.1.2	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	87
7.4.1.3	Perspektywa społeczna.....	91
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	93
7.4.2.1	Perspektywa płatnika publicznego	93
7.4.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców	94
7.4.2.3	Perspektywa społeczna.....	96
8	Ograniczenia analizy.....	97
9	Dyskusja	99
10	Wnioski końcowe	102
11	Załączniki.....	103
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	103
11.2	Macierz kontaktów z badania <i>Mossong 2008</i>	103
		105
11.4	Dane PZH	106
11.4.1	Przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie	106
11.5	Indeks CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017	106
11.6	Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (analiza probabilistyczna)	107
	Spis Tabel	111
	Spis Wykresów	113
	Piśmiennictwo	114

Wykaz skrótów

AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	Indeks cen konsumenckich (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ILI	Choroby grypopodobne (z ang. <i>Influenza-like-Illness</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Dodatkowe lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
p.p.	Punkt procentowy
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
PZH	Państwowy Zakład Higieny
QIV	Czterowalentna inaktywna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactive Influenza Vaccine</i>)
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEIR	Struktura modelu epidemiologicznego, w którym populacja dzielona jest na podgrupy w zależności od stanu klinicznego
TIV	Trójwalentna inaktywna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Trivalent Inactive Influenza Vaccine</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra[®], czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie (QLAIV) we wskazaniu zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fluenz Tetra[®], aerozol do nosa zawiesina, 1 aplikator 0,2 ml (kod EAN: 5000456054294), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 27/02/2019).

Raport został wykonany na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w ramach której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra[®].

W analizie ekonomicznej wykorzystano model globalny wnioskodawcy, z dostosowaniem do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów:

- Ilość osób zaszczepionych przeciw grypie sezonowej,
- Dane epidemiologiczne oraz demograficzne dotyczące kontaktów międzyludzkich oraz struktury i wielkości społeczeństwa,
- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Przeprowadzono analizę w formie analizy użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji profilaktycznego zaszczepiania dzieci w grupie wiekowej 2-4 lat szczepionką Fluenz Tetra[®], w porównaniu z aktualnym programem profilaktyki.

Wykorzystany model ma strukturę modelu rozprzestrzeniania się epidemii grypy sezonowej (model SEIR), w którym uwzględniono także ochronny efekt szczepień w populacji osób nieszczepionych, tj. redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia. Całą populację w modelu podzielono na pięć odrębnych podgrup w zależności od ich stanu klinicznego:

- Osoby zdrowe, mogące ulec zachorowaniu, grupa oznaczana **S** (ang. *Susceptible*),
- Osoby, które zachorowały i znajdują się w stanie inkubacji choroby, grupa oznaczana **E** (ang. *Exposed*),

- Chorzy z objawami grypy i mogący zarażać inne osoby, grupa oznaczana **I** (ang. *Infected*),
- Osoby zdrowe, które nie mogą ulec zachorowaniu (z naturalną odpornością po przebyciu choroby), grupa oznaczana **R** (ang. *Recovered*),
- Osoby zaszczepione, u których szczepienie indukowało odporność na wirusa grypy, grupa oznaczana **V** (ang. *Vaccinated*).

Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o ilość osób, które zachorowały na grypę, naliczając każdej z nich koszty oraz obniżenie użyteczności stanu zdrowia związane z przebyciem choroby. W wynikach zdrowotnych uwzględniono również utracone QALY związane ze śmiertelnością z powodu grypy.

W analizie wyniki podano w przeliczeniu na jeden uśredniony rok, na podstawie modelowanych pięciu rocznych okresów epidemiologicznych. Podejście takie pozwala na oszacowanie efektów porównywanych strategii profilaktyki w przeciętnym okresie epidemiologicznym, niezależnie od rokrocznych wahań zachorowalności.

Kosztów oraz efektów klinicznych uzyskiwanych w uśrednionym rocznym cyklu epidemiologicznym nie dyskontowano. Jedynym efektem klinicznym dyskontowanym zgodnie z rekomendowaną przez AOTMiT stopą dyskontową były lata życia skorygowane o jakość uzyskane poprzez zapobieganie zgonom związanym z zachorowaniem na grypę, a jedynymi dyskontowanymi kosztami były koszty pośrednie związane z przedwczesnymi zgonami, uwzględnione z perspektywy społecznej.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z trzech odrębnych perspektyw:

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P),
- Perspektywa społeczna, w której dodatkowo uwzględniono koszty pośrednie choroby.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

W modelu przyjęto, że z zachorowaniem wiąże się obniżenie użyteczności stanu zdrowia chorego. Na potrzeby jego oszacowania przeprowadzono systematyczny przegląd literatury.

Przeprowadzono również szeroką deterministyczną analizę wrażliwości, w której sprawdzono wpływ przyjętych wartości parametrów i założeń na wyniki analizy.

W ramach analizy progowej obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Fluenz Tetra®, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY).

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem 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,
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

Wyniki analizy podstawowej wskazują na kosztową efektywność strategii profilaktyki grypy uwzględniającej refundację szczepionki Fluenz Tetra® z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, wartości ICUR wynoszą odpowiednio **10 931,88 zł/QALY** oraz **23 027,27 zł/QALY** i znajdują się znacząco poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, który wynosi 139 953 zł/QALY. Z perspektywy społecznej refundacja szczepionki Fluenz Tetra® wiąże się z oszczędnościami, przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym (strategia dominująca).

Wyznaczona w analizie progowej cena zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra®, przy której wartość wskaźnika ICUR zrównuje się z wartością progu opłacalności wynosi [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Analiza wrażliwości (deterministyczna)

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników modelu. Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości nie doprowadził do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej z punktu widzenia perspektyw płatnika i wspólnej. Trzy scenariusze doprowadziły do zmiany wnioskowania po przyjęciu perspektywy społecznej, przy czym wyniki dalej wskazywały na korzyść refundacji Fluenz Tetra® (kosztowa efektywność scenariusza nowego). Parametrami generującymi największą zmienność wyników były: założenie o uwzględnieniu wpływu śmiertelności na wyniki zdrowotne w postaci QALY, ilość szczepionek QLAIV na jednego zaszczepionego oraz podstawowy współczynnik reprodukcji wirusa grypy, determinujący ilość zachorowań.

Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują na stabilność wyników analizy podstawowej. Probabilistyczny wskaźnik ICUR cechował się ograniczonymi wahaniami i był bliski swojemu deterministycznemu odpowiednikowi.

Wartości probabilistycznego wskaźnika ICUR wyniosły:

- Perspektywa płatnika publicznego: 10 339 zł/QALY (CI: 5 975-14 339 zł/QALY),
- Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 21 747 zł/QALY (CI: 12 727-29 227 zł/QALY),
- Perspektywa społeczna: Dominacja (ICUR < 0).

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że scenariusz uwzględniający refundację szczepionki Fluenz Tetra® wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (od 2 do 4 lat) jest kosztowo-efektywną strategią profilaktyki grypy sezonowej w Polsce, w porównaniu z obecną strategią profilaktyki. Z perspektywy społecznej jest to strategia generująca oszczędności, przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Przeprowadzona walidacja modelu wskazuje na wysoką zgodność wyników modelowania z danymi obserwacyjnymi, zaś analiza wrażliwości na stabilność wyników analizy.

Koszty pośrednie stanowią większość kosztów związanych z grypą sezonową, według dostępnych oszacowań odpowiadają za 86% całkowitego kosztu w Polsce (EY 2013). W analizie z perspektywy społecznej stanowią one również 86% całkowitych kosztów. Z tego też powodu uznaje się, że w ocenie ekonomicznej strategii profilaktyki grypy perspektywa społeczna powinna zostać uznana za nadrzędną, gdyż wyniki uzyskane po jej przyjęciu najlepiej oddają realne obciążenie, jakie stanowią rokroczne epidemie grypy.

Po przyjęciu perspektywy społecznej refundacja szczepionki Fluenz Tetra® wiąże się z oszczędnościami dla płatnika w wysokości [REDAKTOWANE] co w połączeniu z niskimi wartościami wskaźnika ICUR w pozostałych wariantach analizy stanowi ważne argumenty ekonomiczne za refundacją Fluenz Tetra®.

Pozytywna decyzja refundacyjna miałaby również korzystny wpływ na system opieki zdrowotnej. Wyniki analizy podstawowej w tym zakresie wskazują, że refundacja szczepionki Fluenz Tetra® prowadzi do uniknięcia 7,6 tys. wizyt lekarskich związanych z zachorowaniami na grypę oraz 161 hospitalizacji rocznie.

Wyniki analizy wskazują jednoznacznie na szerokie korzyści zdrowotne, a także racjonalność ekonomiczną refundacji szczepionki Fluenz Tetra® w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 7, str. 76.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 7.4, str. 82.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3, str. 20.
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 7.1, str. 77.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 7.1, str. 77.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 7.1, str. 77.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 7, str. 76.
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy (oszacowano koszt za 1 QALY).
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 7.3, str. 81.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 6.1, str. 68.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4, str. 25.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Fluenz Tetra®.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	j.w.
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	j.w.
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	j.w.
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.7, str. 33.
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.10, str. 49.
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 6.2, str. 72.
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 6.2, str. 72
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 7.4.1, str. 83.
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 7.2.1, str. 79.
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 7.2.2, str. 79.
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.5, str. 33.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 3, str. 20. Rozdział 4.10, str. 49.

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra® (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fluenz Tetra®, aerozol do nosa zawiesina, 1 aplikator 0,2 ml (kod EAN: 5000456054294), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 27/02/2019*).

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra® 2019*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Fluenz Tetra® 2019*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Fluenz Tetra® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Fluenz Tetra® ze środków publicznych oraz z charakterystyką produktu Fluenz Tetra®, stanowią zdrowe dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach ChPL (*ChPL Fluenz Tetra®*).

Ponieważ wykorzystany model ekonomiczny dopuszcza możliwość rozprzestrzeniania się epidemii grypy pomiędzy osobami z różnych grup wiekowych, populacją uwzględnioną w modelu była ogólna populacja Polski, przy czym strategie wyszczepień w porównywanych scenariuszach zróżnicowano wyłącznie w populacji docelowej (grupa wiekowa 2-4 lat; szczegóły w Rozdziale 2.3).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Fluenz Tetra® (czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra® 2019*).

2.3 Komparatory

W analizie porównywano dwie strategie profilaktyki grypy sezonowej w Polsce. Scenariusz nowy, przedstawiający strategię zakładającą wprowadzenie szczepionki Fluenz Tetra® w grupie dzieci w wieku 2 do 4 lat, porównywano ze scenariuszem aktualnym, w którym utrzymano obecną strategię, zakładającą częściowe wyszczepienie dzieci w tej grupie wiekowej inaktywowanymi szczepionkami czterowalentnymi (QIV, ang. *Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*).

W poniższej tabeli zebrano szczegóły dotyczące porównywanych strategii profilaktyki grypy sezonowej.

Tabela 1. Porównywane strategie profilaktyki grypy sezonowej.

Kategoria wiekowa	Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
<2 lata	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	0,8%	0,8%
2-4 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV oraz LAIV
	Odsetek zaszczepialności	0,8%	0,8% oraz ██████████
5-17 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	0,9%	0,9%
18-65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	1,9%	1,9%
>65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	13,4%	13,4%

Na potrzeby analizy reprezentatywnym dla klasy szczepionek QIV wybrany został preparat Vaxigrip Tetra®, który jest jedyną refundowaną na moment przeprowadzenia analizy czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Dane dotyczące aktualnej zaszczepialności na grypę w Polsce opisano szczegółowo w rozdziale 4.9.4 (str. 46). Opis wyboru komparatora został przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra® 2019*).

Odsetki zaszczepialności szczepionkami LAIV w strategii porównywanej zostały wyznaczone [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] dostarczone przez wnioskodawcę. Eksperti wskazali, że zaszczepialność w grupie wiekowej 2-4 lat wzrosła do [REDAKTOWANE] po refundacji Fluenz Tetra® (oszacowania te przyjęto w analizie wpływu na budżet, kolejno dla pierwszego i drugiego roku refundacji; *BIA Fluenz Tetra® 2019*). Na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto wartość [REDAKTOWANE] skorygowaną o odsetek dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia wynoszący [REDAKTOWANE]. Oszacowaną w ten sposób zaszczepialność na poziomie [REDAKTOWANE] podzielono na szczepionki QIV oraz LAIV, zakładając, że refundacja szczepionki Fluenz Tetra® nie wpłynie na odsetek dzieci szczepionych QIV i pozostanie on na tym samym poziomie co aktualnie.

W wariantcie podstawowym analizy założono, że refundacja Fluenz Tetra® nie wpłynie na odsetek osób zaszczepianych szczepionkami QIV, a zakładany wzrost zaszczepialności w scenariuszu nowym przypada całkowicie na szczepionki LAIV. W związku z takimi założeniami, w praktyce bezpośrednim komparatorem dla szczepionki Fluenz Tetra® jest strategia zakładająca brak szczepienia. Alternatywne poziomy zaszczepienia szczepionką Fluenz Tetra®, w tym scenariusz zakładający częściowe zastąpienie przez QLAIV również szczepionek inaktywowanych (QIV), testowano w ramach analizy wrażliwości.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o ilość zachorowań na grypę. Dodatkowo wyznaczono również efekty zdrowotne w postaci dodatkowych lat życia (LYG, ang. *Life Years Gained*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Fluenz Tetra® nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 27/02/2019*). Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Fluenz Tetra® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu profilaktyki grypy u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Poziom odpłatności

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Fluenz Tetra® będzie wydawany świadczeniobiorcom [REDACTED]. Zasady kwalifikacji do określonego poziomu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Fluenz Tetra®.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	[REDACTED]
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	[REDACTED]
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	[REDACTED]
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	[REDACTED]
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	[REDACTED]
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	[REDACTED]
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	[REDACTED]

Grupa limitowa

[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawa limitu

[Redacted text block]

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Zestawienie zbiorcze

Podsumowanie założeń dotyczących warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra® przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra®.

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Fluenz Tetra®
Substancja czynna	czterowalentna szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra® w profilaktyce grypy u dzieci w wieku od 2 do 4 lat przeprowadzono w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed,
- EmBase,
- Cochrane Library.

Bazy przeszukiwano dnia 1 lutego 2019 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania zapewniającą odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających szczepionkę Fluenz Tetra® stosowaną u dzieci. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Tabela 4 przedstawia przyjęte kryteria wykluczenia analiz w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 4. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-żyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet.
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż profilaktyka grypy sezonowej.
Interwencja	Brak porównania ze szczepionką QLAIV.
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski.
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń.

3.2 Strategie wyszukiwania analiza ekonomicznych

W tabelach poniżej zebrano informacje przedstawiające strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki Fluenz Tetra® we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"Nasal" OR "intranasally" OR "intranasal"	139 972
#2	"Attenuated" OR "Quadrivalent" OR "Live" OR "QLAIV"	338 190
#3	#1 AND #2	4 128
#4	"vaccine" OR "vaccination" OR "vaccinations" OR "vaccines" OR "prophylaxis"	441 661
#5	"Influenza"	100 547
#6	#3 AND #4 AND #5	899
#7	"Children" OR "infants" OR "infant" OR "toddlers" OR "toddler" OR "pediatric" OR "paediatric"	2 059 489
#8	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost minimisation" OR "cost utility" OR "cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	624 433
#9	#6 AND #7 AND #8	10

Data wyszukiwania: 1 lutego 2019 r.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	'Nasal' OR 'intranasally' OR 'intranasal'	192 930
#2	'Attenuated' OR 'Quadrivalent' OR 'Live' OR 'QLAIV'	449 344
#3	#1 AND #2	6 121
#4	'vaccine' OR 'vaccination' OR 'vaccinations' OR 'vaccines' OR 'prophylaxis'	689 775
#5	'Influenza'	154 586
#6	#3 AND #4 AND #5	1 506
#7	'Children' OR 'infants' OR 'infant' OR 'toddlers' OR 'toddler' OR 'pediatric' OR 'paediatric'	2 762 136
#8	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost minimisation' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly' OR 'quality of life'	1 094 436
#9	#6 AND #7 AND #8	33

Data wyszukiwania: 1 lutego 2019 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

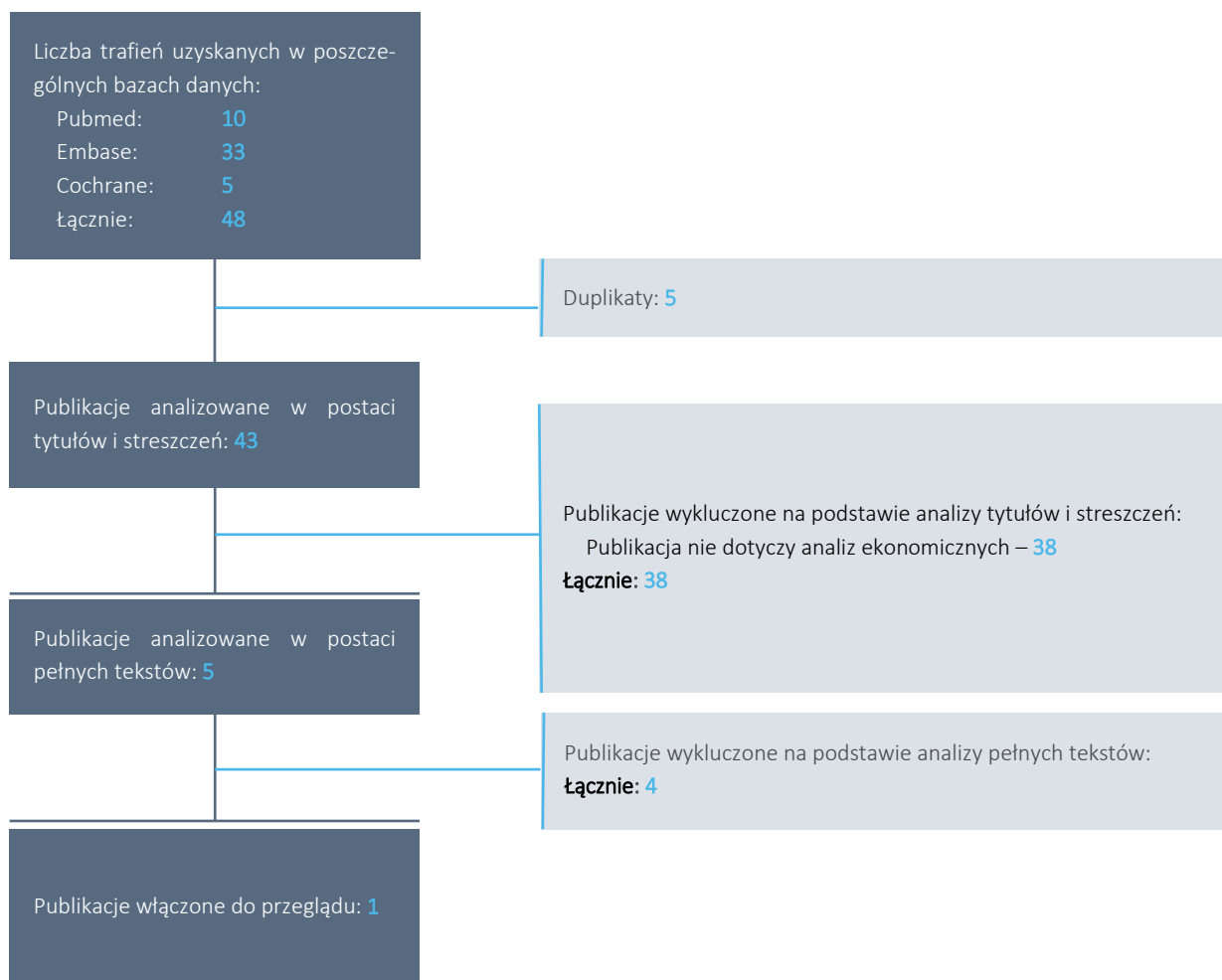
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	('Nasal' OR 'intranasally' OR 'intranasal'):ti,ab,kw	16 248
#2	('Attenuated' OR 'Quadrivalent' OR 'Live' OR 'QLAIV'):ti,ab,kw	13 374
#3	#1 AND #2	442
#4	('vaccine' OR 'vaccination' OR 'vaccinations' OR 'vaccines' OR 'prophylaxis'):ti,ab,kw	37 205
#5	('Influenza'):ti,ab,kw	5 416
#6	#3 AND #4 AND #5	230
#7	('Children' OR 'infants' OR 'infant' OR 'toddlers' OR 'toddler' OR 'pediatric' OR 'paediatric'):ti,ab,kw	139 353
#8	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost minimisation' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly' OR 'quality of life'	105 742
#9	#6 AND #7 AND #8	5

Data wyszukiwania: 1 lutego 2019 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne: *Gerlier 2017*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania szczepionki LAIV w porównaniu do szczepionki TIV w populacji zdrowych dzieci.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Gerlier 2017</i>			
Francja	Populacja: zdrowe dzieci w wieku 2-17 lat; Typ analizy: CEA; Sposób modelowania: model dynamicznej transmisji choroby; Perspektywa: płatnika publicznego i pacjenta, społeczna; Horyzont: Okres inicjalizacji: 1994 / 1995-2008 / 2009 (czas na zbudowanie odporności) Okres przejściowy: 2009 / 2010-2013 / 2014 (w celu dostosowania wskaźników pokrycia po pandemii), Okres oceny: 2014 / 2015-2023-2024 Dyskontowanie: 4% Próg opłacalności: 31 000€/LYG	TIV vs LAIV	ICER: Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta: 18 001 €/LYG Perspektywa społeczna: 1596 €/LYG Wnioski: Stosowanie szczepionki przeciw grypie LAIV w populacji dzieci wykazuje korzyści ekonomiczne oraz związane ze zdrowiem publicznym we Francji.

Populację docelową we francuskiej analizie *Gerlier 2017* stanowiły zdrowe dzieci w wieku od 2 do 17 lat. Badanie miało na celu ocenę kosztowej efektywności stosowania czterowalentnej żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie podawanej w formie aerozolu do nosa (LAIV) w porównaniu z trójwalentną inaktywną szczepionką przeciw grypie (TIV). Analiza ekonomiczna została wykonana zarówno na podstawie danych od ekspertów klinicznych jak i pochodzących z publikacji naukowych. Na potrzeby analizy skonstruowano model farmakoekonomiczny o strukturze dynamicznej.

Różnica łącznych dyskontowanych bezpośrednich i pośrednich kosztów wyniosła odpowiednio 1 478 177 787 € (perspektywa płatnika i pacjenta) oraz 131 029 916 € (perspektywa społeczna w horyzoncie 10-letnim). Natomiast dyskontowane lata życia między porównywanymi terapiami były na poziomie -82 117. Wartość wskaźnika ICER wyniosła 18,001 €/LYG, a szacowana strategia miała 98% prawdopodobieństwo, że będzie efektywna kosztowo (perspektywa płatnika i pacjenta, próg opłacalności równy 31 000 €/LYG).

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania szczepionki Fluenz Tetra® w profilaktyce grypy sezonowej. Poddano przeszukiwaniu następujące portale internetowe agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Odnaleziono jedną rekomendację francuskiej agencji Haute Autorité de Santé, która wydała w 2015 roku pozytywną opinię na temat stosowania szczepionki Fluenz Tetra® w populacji dzieci od 2 do 18 roku życia.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Fluenz Tetra®, czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; *APD Fluenz Tetra® 2019*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Fluenz Tetra® (*AKL Fluenz Tetra® 2019*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę Wickenstones pierwotnie dla warunków brytyjskich. W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej. Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Dane demograficzne i epidemiologiczne,
- Dane o zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- 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*).

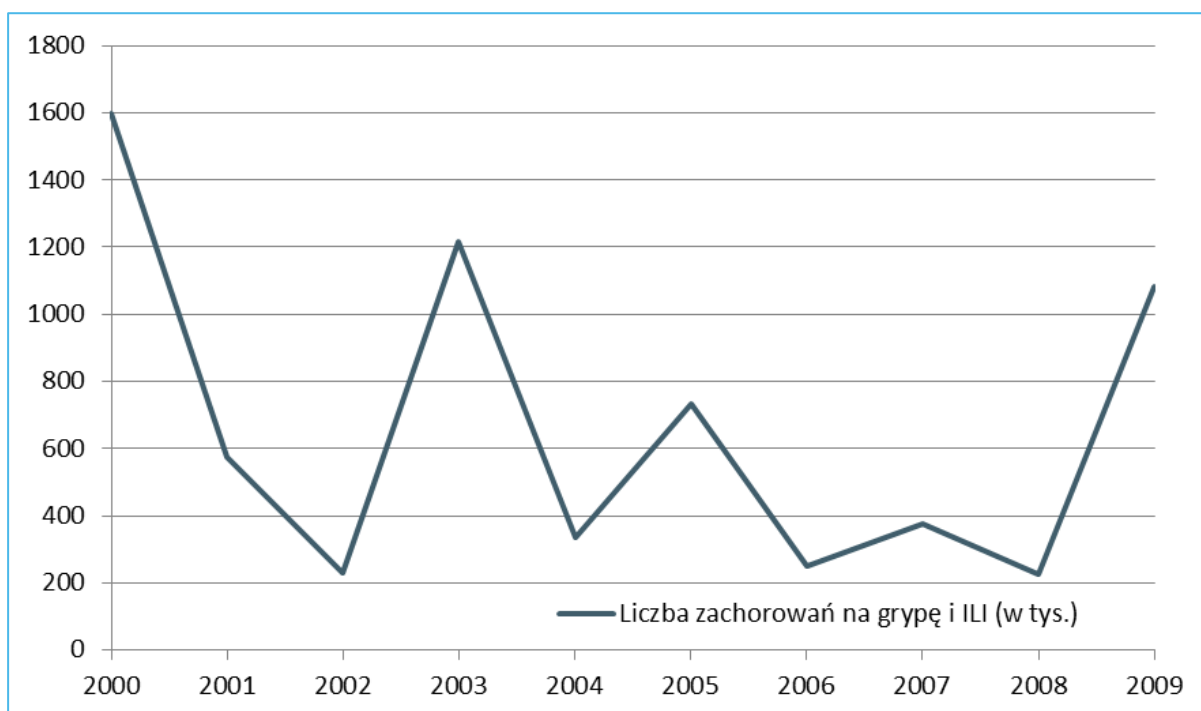
4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wprowadzenia do obecnego programu profilaktyki szczepionki Fluenz Tetra® w porównaniu z obecną strategią profilaktyczną w Polsce, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w jednym uśrednionym cyklu rocznym,
- Oszacowania wyników zdrowotnych osiąganych w całej populacji, w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl roczny,
- Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z wprowadzenia do strategii profilaktycznej produktu leczniczego Fluenz Tetra®.

Koszty oraz wyniki zdrowotne porównywanych w analizie scenariuszy oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu epidemii grypy sezonowej w populacji Polski na przestrzeni pięciu kolejnych sezonów epidemiologicznych. Wyniki podawano w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl roczny. Takie podejście pozwoliło podać oczekiwane wyniki w przeciętnym sezonie epidemiologicznym, co pozwoliło na uśrednienie znaczących wahań rocznych zachorowalności na grypę, obserwowanych także w historycznych sezonach epidemicznych w Polsce (Wykres 2).

Wykres 2. Liczba zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce w latach 2000-2009 na podstawie danych PZH.



Przedstawiono dane sprzed pandemii grypy A/H1N1 w sezonie 2009/2010, po której nastąpił wzrost przypadków grypy i chorób grypopodobnych raportowanych w PZH.

Analiza kliniczna (AKL *Fluenz Tetra*[®] 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką *Fluenz Tetra*[®], a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi, które stanowią – w zależności od scenariusza analizy – strategię opcjonalne względem QLAIV w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat. Z tego powodu analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *Fluenz Tetra*[®], dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progmem kosztowej efektywności dla technologii,

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

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*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł.

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż w rozważanej populacji dzieci w wieku od 2 do 4 lat nie jest obecnie refundowana żadna strategia profilaktyki grypy sezonowej. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

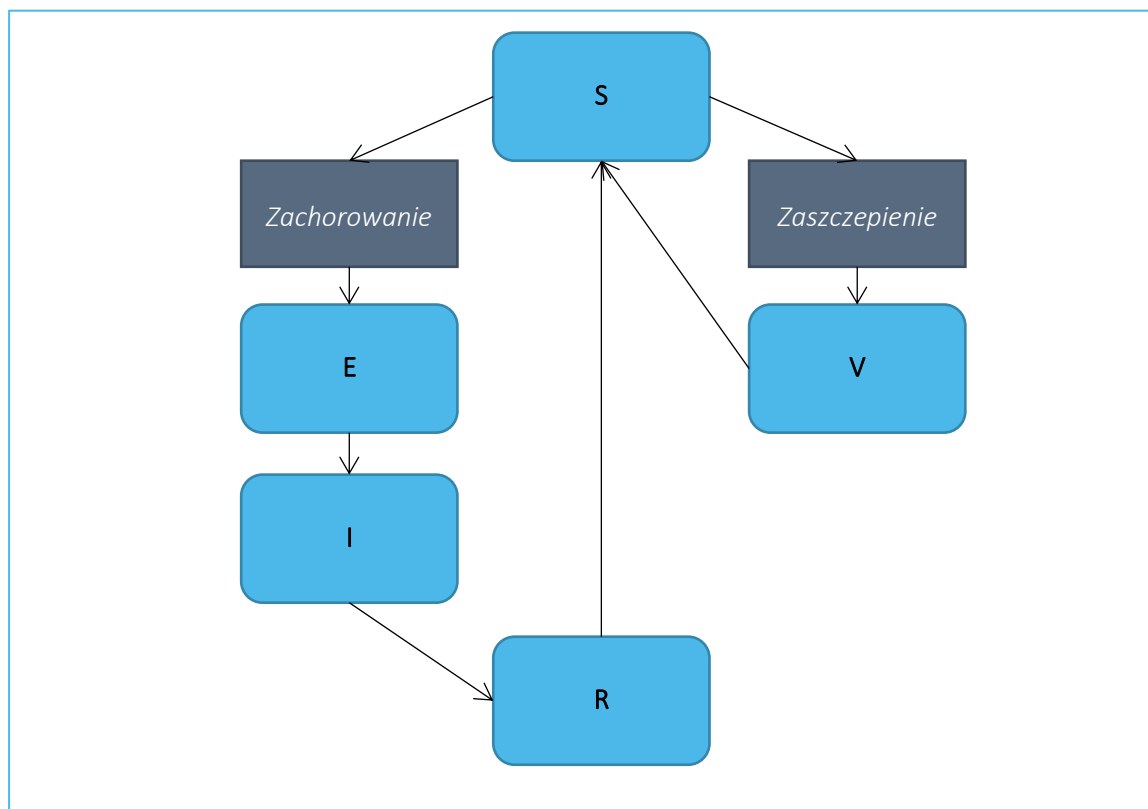
4.3 Struktura modelu ekonomicznego

Na potrzeby modelowania przebiegu epidemii grypy i oszacowania efektu refundacji szczepionki Fluzen Tetra® w ramach programu zapobiegania grypy u dzieci w wieku od 2 do 4 lat wykorzystano dynamiczny model transmisji choroby przygotowany przez firmę Wickenstones, opisany również w publikacji *Gibson 2016*. Model symuluje przebieg epidemii w podzielonej na grupy wiekowe populacji w trakcie pięciu kolejnych rocznych sezonów epidemiologicznych. Przyjęto standardową w przypadku modeli epidemiologicznych strukturę SEIR, która dzieli populację na cztery podgrupy:

- **S** (ang. *Susceptible* – narażeni na zachorowanie): grupa osób, która może być w danym momencie zarażona w przypadku kontaktu z osobą w stanie transmisyjnym grypy,
- **E** (ang. *Exposed* – zarażeni, w okresie inkubacyjnym): osoby, które zostały zarażone wirusem grypy, ale nie przenoszą go w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie,
- **I** (ang. *Infected* – zarażeni): grupa osób aktualnie chorych na grypę, która w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie może ją zarazić,
- **R** (ang. *Recovered* – odporni na zachorowanie): osoby, które przebyły w ostatnim czasie chorobę i posiadają naturalną odporność na kolejne zachorowanie.

Dodatkową podgrupę w modelu stanowiły osoby zaszczepione **V** (ang. *Vaccinated*), które podobnie jak osoby w grupie **R** są odporne na zarażenie wirusem grypy w danym momencie. Na poniższym diagramie przedstawiono schematycznie przebieg dynamiczny modelu.

Wykres 3. Schemat przebiegu dynamicznego modelu.



Przeprowadzono dwie odrębne symulacje przebiegu epidemii dla scenariusza aktualnego i nowego. Strukturę oraz dynamikę demograficzną modelowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących populacji, śmiertelności oraz współczynnika narodzin w Polsce w latach 2017 oraz 2018. Przyjęto podział społeczeństwa na pięć grup wiekowych: mniej niż 2 lata, od 2 do 4 lat, od 5 do 17 lat, od 18 do 65 lat oraz powyżej 65 lat życia.

Na podstawie odsetków zaszczepialności w każdej z uwzględnionych grup wiekowych modelowano ilość osób zaszczepionych szczepionkami QIV lub LAIV wśród osób z podgrupy **S**. Uwzględniono przy tym sezonowość szczepień wykorzystując dane sprzedażowe szczepionek trójwalentnych w roku 2017 w celu wyznaczenia rocznego rozkładu szczepień w podziale na miesiące. Założono, że dziennie zaszczepionych jest 1/30 pacjentów przypadających na dany miesiąc, w taki sposób, aby roczny odsetek zaszczepionych pokrywał się z danymi PZH, bądź też w przypadku szczepionek LAIV z prognozą wnioskodawcy.

Nie wszyscy zaszczepieni pacjenci przechodzili do podgrupy **V**, część osób pomimo zaszczepienia pozostawała w grupie **S**. Odsetek osób efektywnie zaszczepionych, u których szczepionka indukuje odpor-

ność na grypę wyznaczono na podstawie odnalezionych metaanaliz danych z badań RCT. Przyjęto różne odsetki dla szczepionek QIV (metaanaliza *Belongia 2016*) oraz LAIV (metaanaliza *Jefferson 2018*), jednak nie różnicowano skuteczności szczepionek ze względu na wiek, z powodu braku wystarczających danych. Założono konserwatywnie, że odporność indukowana przez szczepienie będzie trwać jeden cykl epidemiologiczny (jeden rok).

Ilość osób efektywnie zaszczepionych w n -tym okresie modelu przedstawia się następująco:

$$\Delta V_n^{(i)} = \left(S_n^{(i)} - \sum_{t=1}^{365} \Delta V_{n-t}^{(i)} \right) \times \frac{VaccRatio^{(i)}}{30} \times VE$$

gdzie $\Delta V_n^{(i)}$ oznacza ilość osób efektywnie zaszczepionych w i -tej grupie wiekowej, $S_n^{(i)}$ ilość osób podatnych na zarażenie w i -tej grupie wiekowej, zaś $VaccRatio^{(i)}$ odsetek osób szczepionych, który zależy od przyjętej w danej grupie zaszczepialności oraz charakterystycznych wahań miesięcznych zaszczepialności opisanych w rozdziale 4.9.4 (str. 46). Poprzez VE oznaczono efektywność szczepionki.

Zachorowania modelowano na podstawie ilości kontaktów pomiędzy osobami zarażonymi (grupa **I**), a osobami podatnymi na zarażenie (grupa **S**). Przyjęto, że przy każdym kontakcie pomiędzy takimi osobami istnieje prawdopodobieństwo przeniesienia wirusa grypy. Prawdopodobieństwo to wyznaczono w oparciu o podstawowy współczynnik reprodukcji dla grypy, który oszacowano na podstawie publikacji *Vynnycky 2008*. Współczynnik ten dodatkowo poddawano w modelu okresowym wahaniom, odzwierciedlającym wzrost infekcyjności w sezonie zimowym i spadek w sezonie letnim. Strukturę kontaktów pomiędzy grupami wiekowymi modelowano na podstawie badania *Mossong 2008*, w którym wyznaczono macierze częstości dziennych kontaktów interpersonalnych dla ośmiu krajów europejskich, w tym dla Polski.

W przypadku kontaktu prowadzącego do przeniesienia wirusa, osoba z grupy podatnych na zarażenie **S** przechodziła do grupy zarażonych w okresie inkubacyjnym **E**, z którego następnie po dwóch dniach trafiała do grupy **I**, tym samym stając się kolejnym roznosicielem wirusa grypy. Po przebyciu grypy założono, że u chorego wytwarza się naturalna odporność, która chroni go przed ponownym zachorowaniem przez pewien okres. Okres trwania naturalnej odporności reprezentowanym jest w modelu poprzez przebywanie osoby w grupie **R**.

Ilość osób zarażonych w n -tym okresie modelu wyraża się następującym wzorem:

$$\Delta E_n^{(i)} = \left(\sum_{j=1}^5 I_n^{(j)} \times \beta_{j,i} \right) \times p(n) \times \frac{N_n^{(i)} - V_n^{(i)} - R_n^{(i)}}{N_n^{(i)}}$$

gdzie $\Delta E_n^{(i)}$ oznacza ilość nowych osób w i -tej grupie wiekowej w stanie inkubacyjnym grypy, $I_n^{(j)}$ – ilość osób zarażających w j -tej grupie wiekowej, $\beta_{j,i}$ – ilość kontaktów dziennie pomiędzy osobami z j -tej oraz i -tej grupy wiekowej, $N_n^{(i)}$ – ilość osób w i -tej grupie wiekowej (ogólnie, niezależnie od stanu), zaś $p(n)$ oznacza prawdopodobieństwo przeniesienia wirusa przy kontakcie w danym (n -tym) momencie czasowym.

Wszyscy zarażeni w n -tym okresie, w okresie $n+2$ przechodzili do grupy **I**, z której następnie w okresie $n+4$ przechodzili do grupy **R**. Przepływ osób z grupy **R** ponownie do grupy **S** odbywał się zgodnie z rozkładem wykładniczym o wartości średniej równej przyjętemu okresowi trwania naturalnej odporności. Dla odporności indukowanej przez szczepienie (grupa **V**) założono, że kończy się ona dokładnie po 365 dniach i po tym okresie następuje powrót do grupy podatnych na zarażenie **S**.

Opisane powyżej zależności w modelu zaimplementowane są jako następujące równania:

$$\begin{aligned} S_n^{(i)} &= N_n^{(i)} - R_n^{(i)} - V_n^{(i)} - E_n^{(i)} - I_n^{(i)}; \\ E_n^{(i)} &= \sum_{t=0}^1 \Delta E_{n-t}^{(i)}; \\ I_n^{(i)} &= \sum_{t=2}^3 \Delta E_{n-t}^{(i)}; \\ R_n^{(i)} &= \Delta E_{n-4}^{(i)} + \left(\sum_{t=1}^T R_{n-t}^{(i)} \times \frac{e^{\frac{T-(n-t)}{T}}}{e} \right); \\ V_n^{(i)} &= \sum_{t=0}^{365} \Delta V_{n-t}^{(i)} \end{aligned}$$

Powyżej przez T oznaczono czas trwania naturalnej odporności, oznaczenia grup poprzedzone znakiem Δ oznaczają zdefiniowane wcześniej wartości, zaś symbole $X_n^{(i)}$ odpowiadają całkowitej liczebności podgrupy **X** modelu, w n -tym okresie, w i -tej grupie wiekowej.

Wyznaczając całkowitą populację $N_n^{(i)}$ w i -tej grupie uwzględniono wskaźniki śmiertelności charakterystyczne dla danej grupy wiekowej oraz wskaźnik narodzin w populacji Polski. W modelu uwzględniono również proces dorastania (przechodzenia między grupami wiekowymi).

Na początku każdego cyklu epidemiologicznego do modelu wprowadzano 10 osób infekcyjnych w grupie wiekowej 18-65 lat, które rozpoczynały epidemię w danym okresie epidemiologicznym.

Każdy przypadek zachorowania na gripę w modelu wiąże się z naliczeniem kosztów oraz efektów klinicznych. Na podstawie dostępnych danych statystycznych wyznaczono prawdopodobieństwa warunkowe hospitalizacji oraz śmierci pod warunkiem zachorowania na gripę. Osobom chorym naliczono również utratę QALY związaną z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia podczas zachorowania. Wartość obniżenia użyteczności wyznaczono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.

Modele dynamicznej transmisji choroby SEIR o opisanej powyżej strukturze są standardowymi modelami stosowanymi w ocenie technologii medycznych dotyczących chorób zakaźnych (*Vynnycky 2008, Gibson 2016*). Odnaleziono pozytywną rekomendację francuskiej agencji oceny technologii medycznych również opierała się o wyniki wyznaczone w analizie ekonomicznej z wykorzystaniem modelu o strukturze SEIR (*HAS 2015*). Dynamiczna struktura symulująca epidemię choroby zakaźnej w całym społeczeństwie pozwala, poza efektami bezpośrednimi interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, uwzględnić również efekty pośredniej w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym. Efekty takie obserwuje się w praktyce klinicznej, przykładem może być program szczepień przeciw grypie w Wielkiej Brytanii (*Pebody 2015*), gdzie dzięki zaszczepieniom u dzieci w wieku szkolnym zaobserwowano również zmniejszoną liczbę zachorowań u dzieci w wieku przedszkolnym oraz u dorosłych.

4.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z trzech oddzielnych perspektyw:

- Płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (PPP – perspektywa płatnika publicznego), w której uwzględniono jedynie koszty refundacji szczepionki oraz świadczeń opieki zdrowotnej,
- Wspólnej: płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców), w której uwzględniono dodatkowo koszty ponoszone przez

pacjentów w ramach współfinansowania szczepień (zarówno szczepionkami QIV i LAIV), a także koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego,

- Społecznej, w której do kosztów uwzględnionych z perspektywy PPP+P dołączono koszty pośrednie związane z absenteizmem oraz prezenteizmem chorego w pracy, koszty opieki pośredniej nad dziećmi, a także koszty przedwczesnej śmierci spowodowanej grypą.

4.5 Horyzont czasowy

Wyniki analizy podano w postaci uśrednionych kosztów i efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu w okresie jednego roku kalendarzowego wyznaczonych na podstawie 5-letniego okresu generowania wyników.

4.6 Długość cyklu modelu

W modelu przyjęto jednodniowy cykl celem dokładnego odwzorowania przebiegu epidemii grypy, a także zgodności numerycznej otrzymanych wyników. Z racji krótkiej długości cyklu modelu nie zastosowano korekty o połowę długości cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W związku z charakterem wyników analizy, które podawano w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl epidemiologiczny (równy jednemu rokowi kalendarzowemu), większości kosztów ani efektów klinicznych osiągniętych w modelu nie dyskontowano. Jedynymi dyskontowanymi wynikami były koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na grypę. W przypadku kosztów pośrednich związanych z przedwczesnymi śmierciami zastosowano roczną stopę dyskontową w wysokości 5%, zaś do dyskontowania efektów klinicznych zastosowano 3,5% roczną stopę dyskontową.

4.8 Parametry kliniczne modelu

Głównymi parametrami klinicznymi modelu są efektywność szczepionki oraz czas trwania odporności nabywanej poprzez zaszczepienie przeciwko grypie. Pozostałe parametry obejmują czas trwania okresu inkubacyjnego oraz objawowego grypy, a także czas do zatracenia naturalnej odporności nabywanej po zachorowaniu.

4.8.1 Efektywność szczepionek QIV oraz LAIV

Efektywność szczepionek (*VE, vaccine efficacy*) w badaniach klinicznych może być definiowana na różne sposoby, w zależności od rodzaju badania klinicznego (prospektywne, kohortowe, kliniczno-kontrolne), ocenianego zdarzenia (grypa potwierdzona laboratoryjnie, ILI) i szczepów wirusa. W wykorzystanym modelu epidemiologicznym modelowana jest zachorowalność na grypę prawdziwą, tj. wszystkie przypadki grypy wywołanej przez wirusy AH1N1, AH3N2 lub B, z pominięciem innych szczepów klasyfikowanych jako ILI (choroba grypopodobna). W związku z powyższym, właściwą miarą skuteczności klinicznej w modelu jest *VE* definiowane jako względna redukcja ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy (dowolny szczep), a nie np. redukcja ryzyka wystąpienia epizodu ILI.

W analizie podstawowej, efektywność szczepionki LAIV w zapobieganiu potwierdzonej laboratoryjnie grypy zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane, dotyczącego oceny skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (w wieku poniżej 16 lat) w porównaniu do placebo lub braku interwencji (*Jefferson 2018*). W metaanalizie 7 badań RCT, przeprowadzonej dla grupy wiekowej zgodnej z populacją docelową analizy (dzieci w wieku od 2 do 6 lat), szczepionka LAIV zmniejszała ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia o 78%; $RR = 0,22$ (95% CI: 0,12; 0,39), co odpowiada $VE = 78\%$ (95% CI: 61%; 88%). Skuteczność na poziomie 78% przyjęto w podstawowym wariancie analizy, natomiast wartości graniczne 95% przedziału ufności (61% i 88%) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęta wartość jest spójna z zakresem wyników skuteczności, przedstawionych w analizie klinicznej (*AKL Fluenz Tetra® 2019*) w oparciu o metaanalizy własne oraz wyniki opracowań wtórnych (w tym *Jefferson 2018*).

Warto zwrócić uwagę, że skuteczność LAIV w badaniach RCT oceniano dla szczepionek trójwalentnych. Biorąc pod uwagę, że szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV; zob. *AKL Fluenz Tetra® 2019*), co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, szczepionki inaktywowane (QIV) stosowane są – z różną częstością – w każdej grupie wiekowej. Skuteczność szczepionek inaktywowanych (QIV) wprowadzano

w modelu jako pojedynczą wartość (bez podziału na grupy wiekowe). W związku z powyższym, za najbardziej zasadne źródło danych o przeciętnej skuteczności w populacji uznano wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność szczepionek inaktywowanych przeciwko laboratoryjnie potwierdzonej grypie bez względu na wiek. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą *Belongia 2016*. Mocną stroną badania jest aktualność przeglądu (uwzględniono badania 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*). Skuteczność szczepionki inaktywowanej (TIV) przeciw laboratoryjnie potwierdzonej grypie (obecnie występujących szczepów), pochodząca z metaanalizy badań w populacji bez ograniczeń na wiek, wyniosła 54% (95% CI: 46%; 61%) przeciw wirusowi typu B, 33% (95% CI: 26%; 39%) przeciw wirusowi A/H3N2 oraz 61% (95% CI: 57%; 65%) przeciw wirusowi A/H1N1pdm09. Ze względu na fakt, że obecnie stosowane szczepionki czterowalentne mogą być skuteczniejsze od TIV przeciw wirusowi grypy typu B (co wynika z dodatkowego szczepu z odmiennej linii genetycznej wirusa typu B w szczepionce QIV), skuteczność QIV względem wirusa typu B przeliczono ze skuteczności TIV (54%), zakładając, że przeciętnie 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV (*Chit 2015*) oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej, tzn. szczepionka częściowo wykazuje ochronne działanie nawet przy niedopasowaniu szczepu B w sezonie grypowym (przyjęto, że skuteczność względem niedopasowanego szczepu B = 67% skuteczności względem dopasowanego szczepu B; *Uhart 2016; Tricco 2013*). Obliczona na tej podstawie wartość VE względem wirusa typu B dla szczepionki QIV wyniosła 65%.

Następnie, uwzględniając:

- Skuteczność szczepionki inaktywowanej względem poszczególnych rodzajów wirusa (65% – B, 61% – A/H1N1, 33% - A/H3N2), oraz
- strukturę występowania poszczególnych szczepów w ostatnich 5 sezonach epidemicznych w Polsce (42% - B, 36% - A/H1N1, 22% - A/H3N2; opracowano w oparciu o dane z meldunków epidemiologicznych PZH z sezonów od 2012/2013 do 2017/2018),

obliczono średnią – ważoną udziałem poszczególnych szczepów w populacji – skuteczność QIV wynoszącą 56%. Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej jako oszacowanie VE dla szczepionki inaktywowanej w każdej grupie wiekowej.

Tabela 9. Skuteczność czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie oraz czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie.

Szczepionka	Skuteczność	Populacja	Źródło
QLAIV	78%	Dzieci w wieku od 2 do 4 lat	Na podstawie <i>Jefferson 2018</i> i <i>AKL Fluenz Tetra® 2019</i>
QIV	56%	Każda grupa wiekowa	Na podstawie <i>Belongia 2016</i>

4.8.2 Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie

Założono, że ochrona przed zachorowaniem na grypę w przypadku zaszczepienia trwa jeden rok (niezależnie od rodzaju szczepionki). Założenie to jest spójne z przyjętą praktyką kliniczną oraz opiniami ekspertów (np. *FLU FORUM 2017*), którzy zwracają uwagę na coroczne zmiany w materiale genetycznym wirusa oraz konieczność dopasowania składu szczepionki do szczepów wirusa dominujących w danym sezonie epidemiologicznym.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano również alternatywny czas trwania skrócony oraz wydłużony o 10%, czyli odpowiednio 10,8 miesięcy oraz 13,20 miesięcy.

4.8.3 Czas trwania naturalnej odporności

Po przebyciu grypy nabywa się naturalną odporność, która zapobiega ponownemu zachorowaniu. Czas jej trwania zależy od podtypu grypy (A lub B), który wywołał zachorowanie. Na potrzeby modelowania przyjęto za publikacją *Vynnycky 2008*, w której opisywano wyniki modelu epidemiologicznego grypy w populacji Wielkiej Brytanii, że okres trwania naturalnej odporności przeciwko podtypowi A wynosi 6 lat (72 miesiące), a przeciwko podtypowi B - 12 lat (144 miesiące).

Jako, że w analizie nie modelowano epidemii wywołanej konkretnym z podtypów grypy, a uśredniony przebieg epidemii na podstawie danych historycznych, przyjęto, że naturalna odporność będzie trwała 102 miesiące, co jest wynikiem uśrednienia okresów specyficznych dla danych podtypów oraz danych PZH dotyczących potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy z ostatnich 5 sezonów, z których wynika, że 58,4% przypadków grypy stanowią zarażenia podtypem A, a 41,6% podtypem B (dane szczegółowe w załączniku 11.4.1, str. 106).

Wartości charakterystyczne dla danych podtypów grypy (bez ważenia) przyjęto w wariancie minimalnym (podtyp A) oraz maksymalnym (podtyp B) w scenariuszu analizy wrażliwości sprawdzającym wpływ czasu trwania naturalnej odporności na wyniki modelu.

4.8.4 Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy

Na potrzeby części epidemiologicznej modelu konieczne było oszacowanie czasów przebywania chorego w stanach inkubacyjnym (E) oraz infekcyjnym (I). Czasy te oszacowano na 2 dni w każdym stanie na podstawie publikacji *Carrat 2008*. W publikacji tej podano, że przeciętny czas generacji wirusa wynosi około 2,5 dnia, przy czym dla grypy A/H1N1 jest to nawet jedynie 2,3 dnia. Czas trwania całej infekcji oszacowano zaś na około 4,1 do 5 dni. Przyjęte 2 dni generacji, a następnie 2 dni infekcyjności są wynikiem zaokrąglenia podanych w publikacji danych do pełnych dni.

4.8.5 Śmiertelność związana z epizodem grypy

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, 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 (*AE VaxigripTetra 2017*). 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.

Mając na uwadze duże ryzyko niedoszacowania danych NIZP-PZH, liczbę zgonów z powodu grypy 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 gripą (*AE Vaxigrip-Tetra 2017*). 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 gripą (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 gripą nie jest ograniczony do Polski (*Simonsen 2005*). Z tego względu, tradycyjną i preferowaną na świecie metodą oceny liczby zgonów związanych z gripą 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.

W oszacowaniu prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zachorowania na gripę uwzględniono średnie współczynniki zgonu na 100 tys. mieszkańców w sezonach raportowanych w modelu FluMOMO (od 2013/2014 do 2016/2017; *EuroMOMO 2017*), wynoszące kolejno 1,78 (0-4 lata), 0,20 (5-14 lat), 2,59 (15-64 lat) i 114,55 (≥ 65 lat), zob. Tabela 10.

Tabela 10. Liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) na podstawie EuroMOMO 2017.

Sezon	0-4 lat	5-14 lat	15-64 lat	≥65 lat
2016/2017	0,72	0,26	2,39	181,15
2015/2016	1,72	0,04	3,25	30,06
2014/2015	1,10	0,16	3,17	190,72
2013/2014	3,56	0,32	1,56	56,28
Średnia sezonowa	1,78	0,20	2,59	114,55

Prawdopodobieństwa zgonu obliczono poprzez kalibrację parametru do współczynników zachorowalności uzyskanych w modelu, przeprowadzoną w następujący sposób:

Na podstawie wyników symulacji modelu (w wariancie podstawowym bez uwzględnienia śmiertelności) wyznaczono przeciętne sezonowe współczynniki zachorowań na grypę (liczba zachorowań na 100 tys. osób) w grupach wiekowych zdefiniowanych w modelu (<2, 2-4, 5-17, 18-65 i >65 lat)

Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia grypy obliczono jako iloraz współczynnika zgonów (na 100 tys. osób) oraz współczynnika zachorowań na grypę (na 100 tys. osób) w danej grupie wiekowej; ze względu na niewielkie różnice w kategoriach wiekowych dla wyżej wymienionych źródeł przyjęto dla uproszczenia, że kategorie wiekowe 0-4, 5-14, 15-64 lat. z EuroMOMO odpowiadają kategoriom modelu 0-5, 5-17 i 18-65 lat. (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Prawdopodobieństwo zgonu / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Sezon	<2 lat; 2-4 lat	5-17 lat	18-64 lat	≥65 lat
Współczynnik zgonów / 100 tys.	1,78	0,20	2,59	114,55
Współczynnik zachorowań / 100 tys.	36 681	11 460	2 622	2 874
Prawdopodobieństwo zgonu ¹⁾	0,005%	0,002%	0,099%	3,952%

¹⁾ Współczynnik zgonów / współczynnik zachorowań

Ze względu na brak danych dotyczących współczynnika zgonów w podziale na grupy wiekowe 0-2 i 2-4, prawdopodobieństwo zgonu w wyżej wymienionych grupach przyjęto na tym samym poziomie (Tabela 11).

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 z każdej grupy wiekowej zdefiniowanej w modelu (<2, 2-4, 5-17, 18-

65, >65 lat). Oczekiwaną długość życia w każdej grupie wiekowej obliczono przy następujących założeniach:

- Przyjęto, że przeciętny wiek w momencie zgonu z powodu grypy będzie równy średniemu wiekowi w populacji ogólnej w danej kategorii wiekowej; wiek ten obliczono na podstawie struktury ludności w Polsce w 2017 roku publikowanej przez GUS;
- Przeciętne dalsze trwanie życia u osoby w wieku odpowiadającym średniemu wiekowi w momencie zgonu odczytano z tablic trwania życia w 2017 r., publikowanych przez GUS;
- Utracone lata życia (równe oczekiwanej dalszej liczbie lat życia, licząc od wieku w momencie zgonu) dyskontowano na poziomie 3,5% rocznie (zob. Rozdział 4.7)
- W kalkulacji liczby utraconych QALY, do każdego wieku przypisano zależne od wieku indeksy użyteczności w populacji ogólnej, pochodzące z badania *Golicki 2015* (zob. Rozdział 4.10.2).

Utraconą liczbę lat życia i QALY, przypisaną każdemu zgonowi z powodu grypy w modelu przedstawiono w poniższej tabeli. Użyteczności przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 4.10.2.

Tabela 12. Utracone lata życia / QALY w wyniku zgonu z powodu grypy.

Sezon		<2 lat	2-4 lat	5-17 lat	18-64 lat	≥65 lat
Średni wiek w momencie zgonu [lata]		0,5	3,0	10,8	41,2	74,2
Przeciętne dalsze trwanie życia [lata]		77,8	76,1	68,2	38,2	12,4
Utracone lata życia	Niedyskontowane	77,8	76,1	68,2	38,2	12,4
	Dyskontowane	27,5	27,4	26,7	21,6	10,2
Utracone QALY	Niedyskontowane	71,1	69,4	61,7	32,7	9,1
	Dyskontowane	26,1	26,0	25,1	18,9	7,6

Szczegółową kalkulację utraconych lat życia i QALY przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne prawdopodobieństwa zgonu, obliczone w analogiczny jak powyżej sposób przy założeniu odpowiednio najniższych i najwyższych współczynników zgonów obserwowanych w czterech sezonach objętych modelem FluMOMO (zob. Tabela 10).

4.8.1 Częstość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy

W modelu każdemu epizodowi grypy przypisano prawdopodobieństwa tego, że chory skorzysta z opieki lekarskiej (wizyta w poradni opieki zdrowotnej), a także tego, że będzie on wymagał hospitalizacji.

W związku z brakiem naliczania kosztów (wizyty u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej rozliczane są w ramach stawki kapitacyjnej, której wysokość nie zależy od ilości wizyt) bądź efektów klinicznych związanych z wizytami lekarskimi ich ilość podawano jedynie w celach poglądowych. Odsetek wizyt przypadających na jeden epizod grypy skalibrowano w taki sposób, aby w podstawowym wariancie analizy ich ilość pokrywała się z danymi PZH o średniej liczbie zgłoszonych i potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę w ostatnich pięciu sezonach epidemiologicznych.

Tabela 13. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków grypy potwierdzonych laboratoryjnie.

Sezon	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne	Odsetek gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie
2017/2018	5 415 933	47%	2 521 269
2016/2017	4 839 024	49%	2 369 067
2015/2016	4 069 351	41%	1 665 641
2014/2015	3 770 573	35%	1 335 531
2013/2014	2 761 523	19%	536 963
Średnia	4 171 281	38%	1 685 694

W analizie podstawowej w scenariuszu aktualnym otrzymano 2 250 122 zarażeń grypą. W celu kalibracji podzielono ilość zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie przez ilość zachorowań na grypę otrzymaną w modelu uzyskując skalibrowany odsetek wizyt lekarskich przypadających na epizod wynoszący 74,50%.

NIZP-PZH raportuje coroczną liczbę hospitalizacji związanej z grypą ogółem (bez względu na wiek) oraz w populacji pediatrycznej (0-14 lat). Jak wspomniano w Rozdziale 4.8.5, liczby zgonów i hospitalizacji raportowane przez PZH mogą być zaniżone, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, gdyż jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechową), a nie samą grypę.

Ze względu na wspomniane ograniczenia danych NIZP-PZH (prawdopodobne niedoszacowanie współczynników hospitalizacji u osób starszych, brak szczegółowej struktury hospitalizacji według wieku), liczbę hospitalizacji / 100 tys. osób w analizie podstawowej obliczono przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji w wysokości, 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). Współczynnik hospitalizacji w grupie 0-4 lat (dla której nie było odpowiednich danych w badaniu *Uhart 2016*) obliczono w oparciu o średni współczynnik hospitalizacji w populacji pediatrycznej (0-14 lat) raportowany przez PZH z ostatnich pięciu lat (137,9 / 100 tys.) oraz współczynnik hospitalizacji dla grupy 5-17 lat obliczonego na podst. *Uhart 2016*.

Analogicznie jak w przypadku śmiertelności (zob. Rozdział 4.8.5), prawdopodobieństwa hospitalizacji obliczono jako iloraz współczynnika hospitalizacji (na 100 tys. osób) oraz współczynnika zachorowań na grypę (na 100 tys. osób) w danej grupie wiekowej (zob. Rozdział 4.8.5). Obliczone prawdopodobieństwa przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Prawdopodobieństwo hospitalizacji / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Sezon	<2 lat; 2-4 lat	5-17 lat	18-64 lat	≥65 lat
Współczynnik hospitalizacji / 100 tys. *	388,35	16,91	13,70	265,22
Współczynnik zachorowań / 100 tys.	36 681	11 460	2 622	2 874
Prawdopodobieństwo hospitalizacji **	1,058%	0,148%	0,522%	9,149%

* w grupach wiekowych 5-17, 18-64 i 65+ obliczono jako iloraz współczynnika zgonów / 100 tys. (zob. Tabela 11) i proporcji zgonów do hospitalizacji z *Uhart 2016* (odpowiednio 1,2%, 18,9% i 43,2%); w grupie 0-4 obliczono w oparciu o średni współczynnik hospitalizacji u dzieci wg PZH w latach 2013-2017 (137,9 / 100 tys.) oraz współczynnik hospitalizacji oszacowany dla grupy 5-17 (16,91 / 100 tys.)

** Współczynnik hospitalizacji / współczynnik zachorowań

Ze względu na brak danych dotyczących współczynnika hospitalizacji w podziale na grupy wiekowe 0-2 i 2-4 lat, prawdopodobieństwo zgonu w wyżej wymienionych grupach przyjęto na tym samym poziomie.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne współczynniki hospitalizacji, przyjęte na poziomie odpowiednio 90% i 110% oszacowań podstawowych.

4.9 Parametry demograficzne oraz epidemiologiczne modelu

Ze względu na strukturę modelu konieczne było uwzględnienie parametrów epidemiologicznych charakterystycznych dla warunków polskich (np. struktura demograficzna, zaszczepialność), a także specyficznych dla jednostki chorobowej (np. prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie). W kolejnych podrozdziałach opisano przyjęte w analizie podstawowej wartości parametrów wraz z ich źródłem.

4.9.1 Struktura demograficzna Polski na 2018 rok

Przyjęta w modelu struktura demograficzna pokrywa się z raportowaną przez Główny Urząd Statystyczny na rok 2018. Przedstawia ją Tabela 15.

Tabela 15. Struktura demograficzna Polski na rok 2018.

Grupa wiekowa	Ilość osób
<2 lata	781 441
2-4 lata	1 125 662
5-17 lat	5 021 320
18-65 lat	25 383 771
>65 lat	6 100 945

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS: Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 30 VI, dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-30-vi,6,24.html>.

W modelu konieczne było również uwzględnienie wskaźnika narodzin oraz śmiertelności naturalnej.

Tabela 16. Śmiertelność naturalna w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu oraz wskaźnik narodzin w Polsce na rok 2017.

Kategoria	Wartość
Śmiertelność (prawdopodobieństwo zgonu)	
W grupie wiekowej <2 lat	0,21%
W grupie wiekowej 2-4 lat	0,01%
W grupie wiekowej 5-17 lat	0,01%
W grupie wiekowej 18-65 lat	0,42%
W grupie wiekowej >65 lat	4,95%
Narodziny	
Wskaźnik narodzin (względem całej populacji)	1,05%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS: Tablice trwania życia 1990-2017 oraz Urodzenia i dzietność, dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> oraz <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/urodzenia-i-dzietnosc,34,1.html>.

4.9.2 Macierz kontaktów

Grypa przenoszona jest na drodze kontaktów międzyludzkich. W modelu dokładnie odwzorowywano strukturę demograficzną dzieląc populację na pięć grup wiekowych. Kontakty między tymi grupami modelowano przy użyciu częstotliwości wyznaczonych w badaniu *Mossong 2008*, posługując się przy tym macierzą kontaktów wyznaczoną dla populacji Polski. Celem badania *Mossong 2008* było wyznaczenie wiarygodnych schematów kontaktów międzyludzkich do wykorzystania w modelowaniu epidemiologicznym.

Oryginalną macierz przedstawiono w załączniku 11.2 (str. 103), macierz wykorzystana w modelu powstała poprzez konsolidację grup wiekowych uwzględnionych w badaniu, celem otrzymania grup wiekowych uwzględnionych w modelu.

Tabela 17. Macierz kontaktów opracowana na podstawie *Mossong 2008* (dane Polskie dotyczące kontaktów fizycznych).

Grupa wiekowa	<2	2-4	5-17	18-65	>65
<2	1,18	1,18	0,32	0,22	0,27
2-4	1,18	1,18	0,32	0,22	0,27
5-17	0,56	0,56	2,60	0,40	0,32
18-65	0,55	0,56	0,47	0,71	0,47
>65	0,26	0,26	0,26	0,36	0,96

4.9.3 Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie

Kluczowym parametrem w modelach epidemiologicznych jest podstawowy współczynnik reprodukcyjny. Jest to parametr specyficzny dla danej jednostki chorobowej, który definiuje się jako oczekiwaną ilość osób wtórnie zarażonych przez jedną pierwotnie chorą osobę. Wielkość ta jest trudna do oszacowania z racji na jej szeroką interpretację. W praktyce dla prostych modeli matematycznych istnieją metody jej wyznaczenia, jednakże dla prezentowanego modelu nie jest to możliwe ze względu na jego poziom skomplikowania. Z tego też powodu w modelu przyjęto często używaną w literaturze (np. *Vynnycky 2008*) wartość bazowego współczynnika reprodukcji wynoszącą 1,8 wyznaczoną dla azjatyckiej pandemii grypy.

W modelu uwzględniono sezonowość grypy poprzez zmienianie wartości bazowego współczynnika reprodukcji w czasie. Wykorzystano w tym celu falę sinusoidalną o okresie 360 dni (1 roku). Przyjęto przy tym, że będzie ona oscylować od 1,12 do 2,38, co odpowiada fali o amplitudzie 0,68. Jest to arbitralnie przyjęta wartość, analogiczna do amplitudy wykorzystywanej w publikacji *Vynnycky 2008*. Założono, że szczyt fali powinien nastąpić w połowie grudnia.

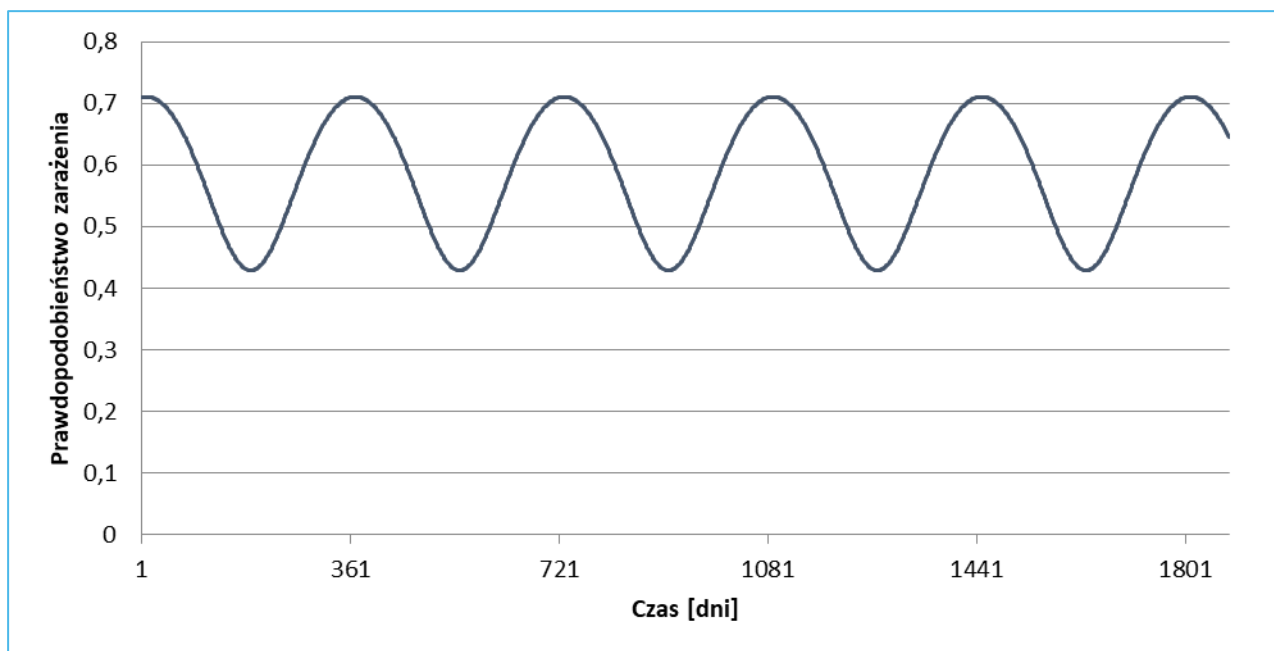
Aby wyznaczyć prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie, skorzystano z poniższego wzoru,

$$p(t) = 1 - e^{-\frac{r(t)}{2}}$$

gdzie $p(t)$ to prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie pomiędzy osobą w stanie infekcyjnym (**I**), a osobą w stanie podatnym na zarażenie (**S**), zaś $r(t)$ to wartość bazowego współczynnika reprodukcji, uwzględniająca opisane powyżej sezonowe wahania sinusoidalne. W wykładniku dokonano dzielenia przez 2, co odpowiada założonej dwudniowej długości okresu infekcyjnego choroby.

Po przyjęciu opisanych założeń wykres prawdopodobieństwa zarażenia wirusem grypy podczas kontaktu wygląda następująco:

Wykres 4. Prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie względem czasu.



Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym zastosowano alternatywne wartości bazowego współczynnika reprodukcji: 1,3 oraz 2,5, przyjęte również w analizie wrażliwości w publikacji *Vynnycky 2008*.

4.9.4 Aktualny poziom wyszczepialności na grypę w Polsce

Wyznaczając zaszczepialność przeciwko grypie sezonowej w Polsce skorzystano z rekomendacji ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczących profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018 (*FLU FORUM 2017*). Wykorzystano przedstawione w publikacji średnie poziomy zaszczepienia populacji w poszczególnych grupach wiekowych na rok 2016. W publikacji poziomy podano w podziale na kategorie wiekowe 0-4, 5-14, 15-64 oraz 65+. Podział ten różni się nieznacznie od przyjętego w modelu, dlatego też zdecydowano się użyć podanych w publikacji wartości bez ich modyfikacji.

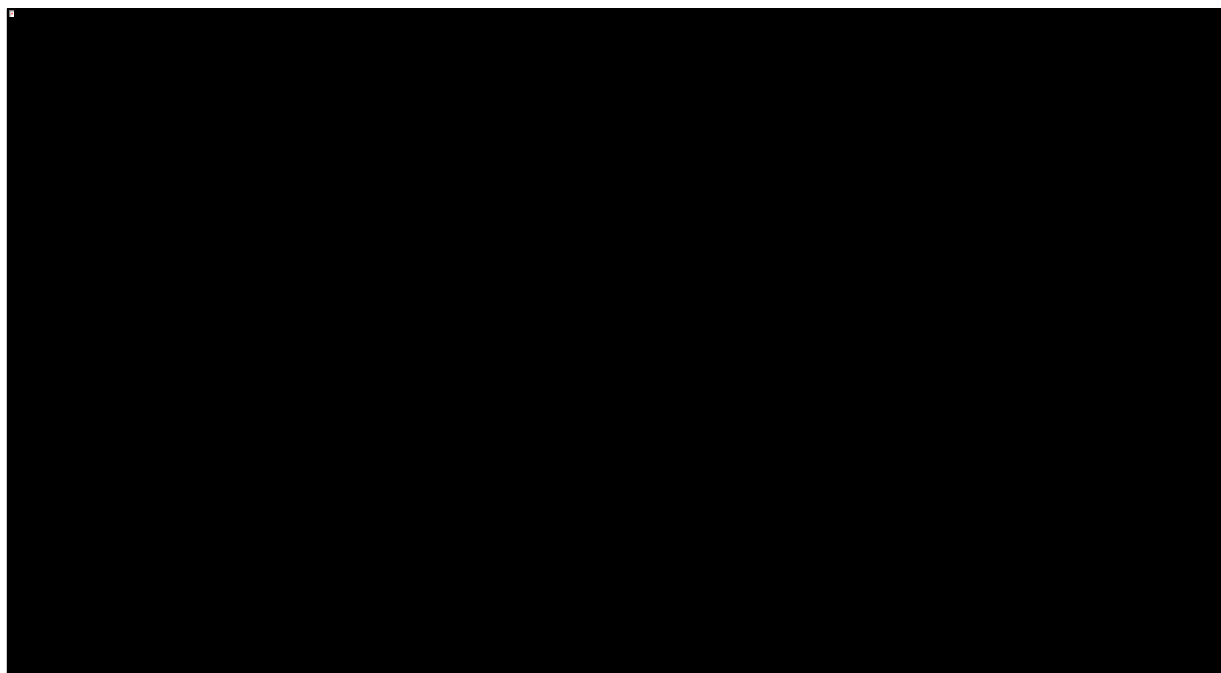
Tabela 18. Zaszczepialność na gripę w Polsce. Stan na 2016 rok.

Grupa wiekowa	Odsetek zaszczepionych
<2	0,8%
2-4	0,8%
5-17	0,9%
18-65	1,9%
>65	13,4%

W modelu konieczne było również uwzględnienie sezonowości szczepień. Posługując się danymi sprzedażowymi aktualnymi na rok 2017 preparatów Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®, Vaxigrip® oraz Influvac® wyznaczono roczny harmonogram szczepień, przedstawiony w Tabeli 19 oraz na Wykres 5.

Tabela 19.

Wykres 5.



Scenariusze aktualny oraz nowy analizy korzystają z powyższych danych o zaszczepialności, przy czym w scenariuszu nowym założono dodatkowy wzrost zaszczepialności w grupie wiekowej 2-4 lat [REDACTED] związany z refundacją szczepionki Fluenz Tetra® [REDACTED]. Głównym czynnikiem odpowiadającym za zakładany wzrost zaszczepialności jest wygodna dla pacjenta donosowa forma podania szczepionki Fluenz Tetra®.

W analizie wrażliwości sprawdzano czułość modelu na przyjęte w scenariuszu nowym odsetki, Tabela 20 przedstawia testowane wartości.

Tabela 20. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące przyjętych odsetków.

Scenariusz	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Alternatywny udział szczepionki LAIV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Alternatywne odsetki wyzszczepialności w grupie wiekowej 2-4 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.9.5 Początkowa odporność naturalna w populacji

W modelu konieczne było zdefiniowanie początkowego odsetka populacji z odpornością naturalną (nabytą po przebyciu choroby). Przyjęto, że odsetek ten wynosi 82,8% populacji ogólnej, na podstawie raportu dotyczącego grypy „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę *Ernst & Young* (EY 2013)

Wpływ powyższego założenia na model sprawdzono w deterministycznej wartości przyjmując wartości większe/mniejsze o 5%, czyli 78,7% oraz 86,9%.

4.10 Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na strukturę modelu jedyną wykorzystywaną wartością użyteczności stanów zdrowia związaną bezpośrednio z grypą było obniżenie użyteczności wywołane przez epizod grypy. W modelu korzystano dodatkowo z użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej.

4.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności

W niniejszej analizie zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (AOTMiT 2016). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia pacjentów w trakcie zachorowania na gripę.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline przez PubMed oraz Embase w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem grypy.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	influenza[tiab] or flu[tiab]	97 507
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 "QALYs"[tiab] OR "QALD"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	19 903
3	#1 AND #2	146

Data wyszukiwania 14.02.2019 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem grypy.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	influenz:ab,ti OR flu:ab,ti	18 197
2	eq5d:ab,ti OR (eq:ab,ti AND 5d:ab,ti) OR euroqol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR (euro:ab,ti AND qol:ab,ti) OR hui:ab,ti OR hui3:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR huiiii:ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR ('short form':ab,ti AND 'six dimension':ab,ti)	19 319
3	#1 AND #2	15

Data wyszukiwania 14.02.2019 r.

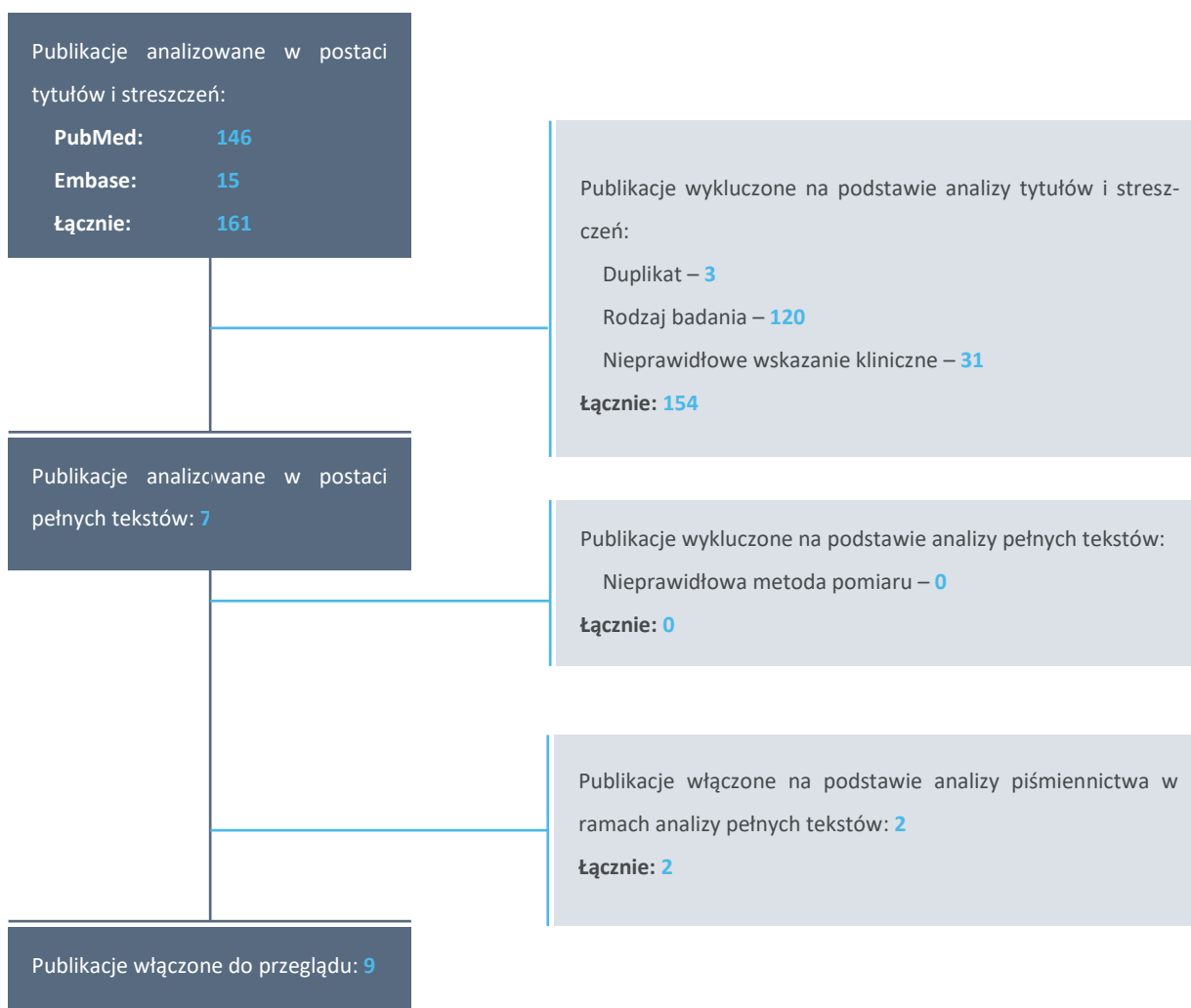
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności, w tym publikowane przeglądy systematyczne, związane z grypą. Tabela 23 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 23. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem grypy.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem grypy (w tym analizy ekonomiczne).
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż grypa lub choroby grypopodobne.
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż metody pośrednie pomiaru użyteczności (np. kwestionariusze EQ-5D, HUI lub SF-6D).
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, polski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Niemożliwe do przeliczenia na obniżenie QALY spowodowane jednym epizodem grypy.

Wykres 6 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem grypy.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 161 (158 po odliczeniu duplikatów) rekordów potencjalnie zawierających poszukiwane użyteczności. Analizie pełnych tekstów poddano 7 publikacji, z których wszystkie zdecydowano się włączyć do wyników przeglądu. Były to publikacje *Velasco 2009*, *van Hoek 2011*, *Hollmann 2013*, *Bilcke 2014*, *Thorrington 2016*, *Fragaszy 2017* oraz *Yang 2017*.

Dodatkowo, po przeglądzie piśmiennictwa oraz innych analiz ekonomicznych dotyczących profilaktyki grypy do analizy włączono dwie kolejne publikacje *Griffin 2001* oraz *Baguelin 2010*.

Na następnej stronie zebrano informację o włączonych do analizy publikacjach.

Tabela 24. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utraczone QALY na epizod ²⁾
<i>Griffin 2001</i>	Wielka Brytania	EQ-5D	Dorośli (≥ 18 lat), którzy przebyli grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w ciągu ostatnich 3 miesięcy n = 21	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	Obniżenie użyteczności związane z gripą: -0,883	Ogółem: 0,010
<i>Velasco 2009</i>	Hiszpania	EQ-5D	Wcześniej chorzy na grypę w wieku od 15 do 65 lat n = 50	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	Obniżenie użyteczności związane z gripą: -0,647	Ogółem: 0,007
<i>Baguelin 2010</i>	Anglia	EQ-5D	Chorzy na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w ciągu ostatnich ośmiu dni n = 288	Retrospektywne wypełnianie kwestionariusza; W przypadku dzieci poniżej 11 r. ż. kwestionariusz wypełniali rodzice lub opiekunowie	Utrata QALY u dzieci: 0,0074 Utrata QALY u dorosłych: 0,0082	Dzieci: 0,007 Dorośli: 0,008 Średnia (bez względu na wiek): 0,008 Brak istotnych różnic w utracie QALY u dzieci i dorosłych
<i>van Hoek 2011</i>	Hiszpania	EQ-5D	Chorzy na grypę (w podziale na grupy z potwierdzoną oraz bez potwierdzenia laboratoryjnego grypy) w ciągu ostatniego tygodnia n = 269	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza W przypadku młodszych dzieci kwestionariusz wypełniali rodzice lub opiekunowie	Utrata QALY w grupie potwierdzonej laboratoryjnie: 0,008 Utrata QALY w grupie ILI: 0,0075	Grypa: 0,008 ILI: 0,008

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utraczone QALY na epizod ²⁾
<i>Hollmann 2013</i>	Hiszpania	EQ-5D	Chorzy na grypę (w podziale na hospitalizowanych oraz niehospitalizowanych) potwierdzoną laboratoryjnie n = 995	Kwestionariusze były wypełniane dwukrotnie: natychmiast po zgłoszeniu się do lekarza oraz po wyzdrowieniu	W badaniu podano obniżenia użyteczności związane z epizodem grypy. Pacjenci hospitalizowani Ogólnie: -0,58 8-18 lat: -0,54 19-34 lat: -0,58 35-49 lat: -0,61 50-64 lat: -0,58 >65 lat: -0,56 Utrata QALY: 0,031 Pacjenci niehospitalizowani Ogólnie: -0,43 8-18 lat: -0,41 19-34 lat: -0,44 35-49 lat: -0,48 50-64 lat: -0,36 >65 lat: -0,32 Utrata QALY: 0,009	Pacjenci hospitalizowani Ogólnie: 0,006 8-18 lat: 0,006 19-34 lat: 0,006 35-49 lat: 0,007 50-64 lat: 0,006 >65 lat: 0,006 Pacjenci niehospitalizowani Ogólnie: 0,005 8-18 lat: 0,004 19-34 lat: 0,005 35-49 lat: 0,005 50-64 lat: 0,004 >65 lat: 0,004
<i>Bilcke 2014</i>	Belgia	SF-12	Chorzy na ILI w niesprecyzowanym czasie, nie badano laboratoryjnego potwierdzenia grypy n = 2 250	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	W badaniu podano utraty QALY związane z epizodem ILI. Przebieg bez konsultacji: 0,005 Przebieg z konsultacją: 0,006 Przebieg z hospitalizacją: 0,009	Przebieg bez konsultacji: 0,005 Przebieg z konsultacją: 0,006 Przebieg z hospitalizacją: 0,009
<i>Thorrington 2016</i>	Anglia	EQ-5D	Dzieci w wieku szkolnym, które przebyły ILI w niesprecyzowanym czasie n = 34	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza przez opiekuna	Utrata QALY: 0,006	Dzieci: 0,006

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utracone QALY na epizod ²⁾
<i>Fragaszy 2017</i>	Anglia	EQ-5D	Kohorta pacjentów z grypą (w podziale na grupy z potwierdzeniem i bez potwierdzenia laboratoryjnego) n = 2 919	Kwestionariusze wypełniane codziennie podczas choroby	W badaniu podano utraty QALD ¹⁾ związane z epizodem choroby. ILI: 0,93 Grypa A: 1,61 Grypa B: 1,84	ILI: 0,003 Grypa A: 0,004 Grypa B: 0,005
<i>Yang 2017</i>	Chiny	EQ-5D	Chorzy na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) zarejestrowani w sieci ośrodków epidemiologicznych ILINet n = 778	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	W badaniu podano utraty QALD ¹⁾ związane z epizodem choroby. Przebieg bez hospitalizacji: 1,62 Przebieg z hospitalizacją: 3,51	Przebieg bez hospitalizacji: 0,004 Przebieg z hospitalizacją: 0,010

¹⁾ QALD: *Quality-Adjusted Life Days* (dni życia skorygowane o jakość); ²⁾ W celu wyznaczenia utraconych QALY wyniki w postaci utraconych QALD przeliczono według wzoru $QALY = QALD/365$, a wyniki w postaci obniżenia użyteczności według wzoru $QALY = Disutility * 4/365$.

Odnalezione w literaturze dane w przeliczeniu na utracone QALY na epizod grypy (bądź choroby grypopodobnej) są spójne i wskazują na utratę około 0,008 QALY (2,92 QALD) związaną z pojedynczym zachorowaniem. Jakość życia podczas zachorowania zależy także od ciężkości jego przebiegu. U pacjentów z lekkim przebiegiem (np. niewymagających hospitalizacji) utracone QALY to od 0,003 do 0,006, zaś u pacjentów z ciężkim przebiegiem utracone QALY to od 0,006 do 0,010.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

4.10.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Na potrzeby analizy zdecydowano się przyjąć jedną wartość obniżenia użyteczności związaną z epizodem grypy, niezależną od ciężkości przebiegu czy wieku. Przyjęto, że podczas epizodu grypy naliczane będzie obniżenie użyteczności w wysokości 0,008 QALY (2,92 QALD), co jest spójne z wartościami podanymi w publikacjach *Baguelin 2010* oraz *van Hoek 2011*. Z badań uwzględnionych w przeglądzie (np. *Baguelin 2010*) wynika, że utrata użyteczności związana z gripą nie zależy istotnie od wieku, w związku z czym uznano za zasadne przyjęcie wspólnej wartości dla wszystkich grup wiekowych w modelu.

W analizie wrażliwości testowano również skrajne odnalezione w przeglądzie wartości: 0,004 QALY oraz 0,010 QALY.

W trakcie obliczenia QALY utraconych przez przedwczesną śmierć spowodowaną gripą (zob. Rozdział 4.8.5) konieczne było również oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski. Skorzystano w tym celu z publikacji *Golicki 2015*, w której wyznaczono ją przy pomocy preferowanego przez AOTMiT kwestionariusza EQ-5D. W publikacji nie podano użyteczności u dzieci poniżej 18 roku życia, brak jest również innego dostępnego źródła dla tych wartości, dlatego w tej grupie wiekowej przyjęto użyteczność jak dla grupy wiekowej 18-24.

Tabela 25. Wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski na podstawie *Golicki 2015*.

Grupa wiekowa	Użyteczność
0-24	0,968 (SE: 0,003)
25-24	0,962 (SE: 0,003)
35-44	0,943 (SE: 0,003)
45-54	0,903 (SE: 0,006)
55-64	0,861 (SE: 0,006)
64-74	0,815 (SE: 0,009)
75-100	0,730 (SE: 0,014)

Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała również warianty, w których testowano minimalne oraz maksymalne wartości użyteczności w populacji ogólnej, wyznaczone na podstawie podanych w *Golicki 2015* wartości błędów standardowych.

4.11 Analiza kosztów

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe (z perspektywy płatnika publicznego):

- Koszty zakupu szczepionek Fluenz Tetra® oraz QIV,
- Koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Dodatkowo, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców uwzględniono również koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego, zaś z perspektywy społecznej uwzględniono również koszty absencji chorobowej i obniżonej efektywności w pracy związanej z zachorowaniem na gripę.

Wizyty lekarskie związane z zaszczepieniem, a także z kontrolą stanu zdrowia w trakcie zachorowania na gripę rozliczane są przez NFZ w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną za każdego zarejestrowanego pacjenta, która jest stała bez względu na liczbę zrealizowanych świadczeń i w związku z tym nie generują dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego.

4.11.1 Koszty jednostkowe szczepionek

W związku ze specyfiką refundacji szczepionek przeciwgrypowych konieczne było oszacowanie dwóch kosztów ponoszonych przy zakupie szczepionki (zarówno LAIV, jak i QIV):

- Koszt zakupu refundowanego, w przypadku gdy przyjmujący szczepionkę znajdują się w grupie refundacyjnej, czyli odpowiednio w wieku 2-4 lat dla szczepionki Fluenz Tetra® oraz powyżej 65 roku życia dla szczepionki Vaxigrip Tetra®,
- Koszt w przypadku pełnej odpłatności, kiedy przyjmujący szczepionkę zakupią ją w aptece bez refundacji.

Oba uwzględnione preparaty w przypadku refundacji dostępne są w aptece za 50% odpłatnością.

4.11.1.1 Koszt szczepionki Fluenz Tetra®

Cenę zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra® w wysokości ██████ otrzymano od wnioskodawcy. Na jej podstawie wyznaczono cenę detaliczną zgodnie z warunkami refundacji (*Ustawa 2011*).

Tabela 26. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Fluenz Tetra®.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto ¹⁾	Cena detaliczna ²⁾	Koszt pacjenta ³⁾
Fluenz Tetra®, szczepionka przeciwko grypie	██████████	██████████	██████████	██████████

¹⁾ Po uwzględnieniu marży hurtowej 5% oraz podatku VAT 8%; ²⁾ Marża detaliczna w przypadku produktów leczniczych o cenie ██████████

W analizie założono, że Fluenz Tetra® będzie kupowana jedynie w ramach wskazania refundacyjnego (dzieci w wieku 2-4 lat), to znaczy, że nie będzie przypadków zakupu szczepionki Fluenz Tetra® za pełną odpłatnością. W związku z tym przyjęto następujący koszt Fluenz Tetra®, w zależności od perspektywy analizy:

- Z perspektywy płatnika publicznego (PPP): ██████████
- Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz społecznej: ██████████

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra®*) u dzieci, które po raz pierwszy szczepione są przeciwko grypie należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. ██████████

W związku z tym, że wyniki modelu przedstawiono w przeliczeniu na uśredniony sezon epidemiologiczny, u części dzieci zalecane będzie jedno podanie, a u części dwa. Założono konserwatywnie, że wszyscy pacjenci w modelu będą szczepieni po raz pierwszy i w związku z tym rekomendowane będą u nich dwa podania szczepionki Fluenz Tetra®. Uwzględniając powyższe założenia, koszty szczepionki Fluenz Tetra® pomnożono przez ██████████, aby odzwierciedlić podwójne podania, jednocześnie wykorzystując oszacowanie ekspertów dotyczące odsetka pacjentów przestrzegających zaleceń lekarza (██████████).

Uwzględniona w modelu efektywność szczepionek LAIV pochodziła z meta-analizy *Jefferson 2018*, w której analizowano zarówno badania na dzieciach szczepionych po raz pierwszy (dwoma dawkami LAIV), jak i kolejny (jedną dawką LAIV). Jednocześnie eksperci *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)* stwierdzili, że druga dawka szczepionki ma jedynie umiarkowany wpływ na indukowaną odporność i rekomendują aby większość dzieci szczepiona była jedną dawką szczepionki LAIV, z wyłączeniem dzieci kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka, u których zaleca się dwa podania szczepionki przy pierwszym szczepieniu na grypę (*NHS 2018*). Kierując się powyższymi argumentami, w modelu nie uwzględniono negatywnego efektu na efektywność szczepionki LAIV, który potencjalnie mógłby wynikać z niestosowania się do zaleceń lekarza dotyczących dawki przypominającej.

Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym przyjęto, że żaden pacjent nie otrzyma podwójnej dawki (koszty szczepionki LAIV mnożone przez 1) oraz scenariusz, w którym przyjęto, że wszyscy pacjenci będą dwa razy szczepieni (koszty szczepionki LAIV mnożone przez 2).

4.11.1.2 Koszt szczepionki typu QIV

Za reprezentatywną dla grupy szczepionek QIV przyjęto szczepionkę Vaxigrip Tetra®. Jej cenę wyznaczono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 27/02/2019).

Tabela 27. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Vaxigrip Tetra®.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Koszt pacjenta
Vaxigrip Tetra®, szczepionka przeciwko grypie	33,18 zł	37,62 zł	45,76 zł	22,88 zł

Zakres wskazań objętych refundacją dla szczepionki Vaxigrip Tetra® obejmuje profilaktykę grypy u osób powyżej 65 roku życia. W związku z tym w analizie rozróżniono koszty szczepionek QIV w zależności od przyjętej perspektywy i grupy wiekowej:

- Z perspektywy płatnika publicznego (PPP): 22,88 zł w grupie wiekowej ≥ 65 lat oraz 0 zł w pozostałych,
- Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy społecznej: 45,76 zł we wszystkich grupach wiekowych.

4.11.1 Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy

Koszt związany z hospitalizacją rozróżniono ze względu na hospitalizację pediatryczną (w grupach wiekowych do 18 roku życia) oraz hospitalizację osoby dorosłej (powyżej 18 roku życia).

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 publikowanej analizie kosztów hospitalizacji związanej z grypą u pacjentów pediatrycznych w Polsce (Zawłocka 2016) podano, że:

- Niepowikłaną hospitalizację z powodu grypy grupuje się zgodnie z ICD10 (J10.1 lub J10.8) w grupie P03 („Choroby górnego odcinka dróg oddechowych” u osób poniżej 18 roku życia),
- Grypę z powikłaniami, np. zapaleniem płuc wirusowym (J10.0), można rozliczyć jako grupę D18 („Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”).

Średni koszt hospitalizacji w ramach grup P03 i D18 wg najbardziej aktualnych danych dostępnych w Statystykach JGP z 2016 r. przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Rodzaj hospitalizacji	Rodzaj świadczenia	Źródło	Przyjęty koszt
Hospitalizacja pediatryczna (grypa bez powikłań)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP P03 – Choroby górnego odcinka dróg oddechowych.	Statystyki JGP	1 251,94 zł
Hospitalizacja pediatryczna (grypa z powikłaniami)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe.	Statystyki JGP	4 451,66 zł
Hospitalizacja osoby dorosłej	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe.	Statystyki JGP	4 451,66 zł

W oparciu o odsetki pacjentów hospitalizowanych z powikłaniami (24/65, tj. 37%) i bez powikłań (41/65, tj. 63%) w badaniu *Zawłocka 2016*, przyjęto, że 63% hospitalizacji pediatrycznych rozliczanych jest w ramach grupy P03 „Choroby górnego odcinka dróg oddechowych”, a 37% w ramach grupy D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”. Ważony tymi odsetkami koszt hospitalizacji związanej z grypą u dzieci oszacowano na 2 435,89 zł.

Wyznaczając koszty hospitalizacji pomnożono całkowitą ilość zachorowań w danych grupach wiekowych przez odsetek hospitalizacji, otrzymując w ten sposób oczekiwaną ilość hospitalizacji, a następnie przypisano im odpowiedni koszt w zależności od wieku pacjenta.

Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym w wariancie minimalnym przyjęto koszt hospitalizacji pediatrycznej równy 1 251,94 zł (średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP P03), a w wariancie maksymalnym 4 451,66 zł (średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18).

4.11.2 Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego grypy oszacowano na podstawie analizy *Kuchar 2007*, w której oszacowano je na 18,40 zł (koszt na rok 2007). Po uwzględnieniu skumulowanego wskaźnika CPI (ang. *Consumer Price Index*) w kategorii „Zdrowie” za lata 2007-2018 wynoszącego 123,6 (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny) koszt ten oszacowano na 22,74 zł.

Koszt leczenia objawowego był uwzględniany jedynie z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz społecznej. Naliczano go każdorazowo przy zachorowaniu na grypę.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano alternatywne oszacowania w wysokości 17,06 zł/epizod (koszty obniżone o 25%) oraz 28,43 zł/epizod (koszty zwiększone o 25%).

4.11.3 Koszty pośrednie

Z perspektywy społecznej dokonano również oszacowania kosztów pośrednich zachorowania na gripę, uwzględniono trzy kategorie kosztów:

- Koszty absenteizmu (nieobecności w pracy),
- Koszty prezenteizmu (pracy z obniżoną efektywnością),
- Koszty przedwczesnej śmierci.

Dzienną wycenę produktywności na osobę pracującą wyznaczono zgodnie z metodyką pomiaru kosztów pośrednich rekomendowaną i przyjmowaną w raportach „Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia” (EY 2013a) oraz „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje” (HTA Consulting 2014), w oparciu o jednostkę PKB na pracującego w 2017 roku, z uwzględnieniem współczynnika korygującego oraz przy założeniu 250 dni roboczych w roku. Szczegółowy sposób obliczenia oraz wykorzystane źródła danych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2017 r.

Parameter	Wartość	Źródło; sposób obliczenia
PKB – wartość PKB ogółem	1 988,7 mld zł	GUS, „Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku produktu krajowego brutto za 2017 rok”
LP – średnia liczba osób pracujących	16 565 tys. osób	GUS, „Aktywność ekonomiczna ludności Polski, II kwartał 2018”
PKB na osobę pracującą (w skali roku, nieskorygowany)	120 054 zł	Na podstawie powyższych parametrów: PKB ogółem / LP
WK - współczynnik korygujący opisujący relację krańcowej do średniej wydajności pracy	0,65	Na podst. rekomendacji w raporcie EY 2013a („Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia”)
PKB na osobę pracującą (w skali roku, skorygowany)	78 035 zł	Na podstawie powyższych parametrów: WK × nieskorygowany PKB na osobę pracującą
DR - Liczba dni roboczych w roku	250	Na podst. raportu HTA Consulting 2014 („Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje”)
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	312,14 zł	Na podstawie powyższych parametrów: PKB na osobę pracującą (w skali roku, skorygowany) / DR

Ostatecznie, wartość utraty produktywności w przeliczeniu na 1 dzień nieobecności pracownika wynosi 312,14 zł.

Dane wykorzystane do oszacowania kosztów z perspektywy społecznej zebrano w Tabeli 30.

Tabela 30. Parametry służące do oszacowania kosztów absencji chorobowej oraz obniżonej efektywności w pracy.

Parametr	Wartość	Źródło
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	312,14 zł	Obliczenia własne na podstawie danych GUS
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu absenteizmu (na jedno zachorowanie)	4,2 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu prezenteizmu (na jedno zachorowanie)	2,0 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu opieki nad dzieckiem (na jedno zachorowanie dziecka)	0,1 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a

Oszacowane w ten sposób koszty absencji chorobowej wynoszą 1 315,11 zł za epizod, zaś koszty związane z obniżoną efektywnością w pracy to 625,33 zł. Koszty pośrednie opieki nad dzieckiem oszacowano na 31,03 zł na epizod choroby u dziecka (uwzględniono zachorowania w grupach wiekowych <2, 2-4 oraz 5-17).

Koszty absencji chorobowej, obniżonej efektywności oraz opieki pośredniej naliczono przy każdorazowym zachorowaniu na grypę z perspektywy społecznej.

Koszt przedwczesnej śmierci spowodowanej zachorowaniem na grypę oszacowano inną metodyką. W każdym przedziale wiekowym na podstawie danych dotyczących struktury wiekowej ludności w Polsce na 2017 rok wyznaczono średni wiek, w którym znajduje się przeciętna osoba w tej grupie wiekowej. Następnie na tej podstawie wyznaczono średnią utraconą ilość lat pracy, przyjmując, że pracowałaby ona do 65 roku życia (od 18, w grupach, w których średni wiek jest niższy niż 18 lat). Następnie ilość utraconych lat pracy zdyskontowano przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 5%. Ostatnim krokiem obliczeń było uwzględnienie odsetka osób pracujących w grupie wiekowej 18-64. Na podstawie raportu „Rynek pracy w Polsce w 2017 roku” przygotowanego przez Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej przyjęto, że 66,4% osób w tej grupie wiekowej jest aktywna zawodowo. Ostatecznie utracone lata pracy przeliczono na utracone dni pracy (zakładając, że

na jeden rok przypada 250 dni pracujących) i po przemnożeniu przez wycenę dziennej produktywności na osobę pracującą otrzymano koszt przedwczesnej śmierci.

Tabela 31 przedstawia wyniki oszacowania kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na gripę w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu.

Tabela 31. Oszacowanie kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na gripę.

Grupa wiekowa	Średni wiek w grupie	Średnia utracona liczba lat pracy na jedną osobę pracującą (niezdyskontowana)	Średnia utracona liczba lat pracy na jedną osobę pracującą (zdyskontowana)	Utracona liczba lat pracy na jeden zgon	Utracona liczba dni pracy na jeden zgon	Koszt pośredni jednego zgonu
<2	0,5	47,0	7,5	5,0	1 252	390 669 zł
2-4	3,0	47,0	8,5	5,7	1 419	442 804 zł
5-17	10,8	47,0	12,6	8,4	2 097	654 689 zł
18-65	41,2	23,8	13,9	9,2	2 308	720 560 zł

Przedstawione w powyższej tabeli koszty naliczono z perspektywy społecznej każdorazowo w przypadku zgonu spowodowanego gripą.

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym zmniejszono/zwiększono koszt jednego dnia pracy o 25%, uzyskując koszt w wysokości 234,11 zł oraz 390,18 zł.

5 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- Walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- Walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji modelu.

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- Przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),
- Przeprowadzono analizę kodu *VBA* (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- Sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 32. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 32. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami i zaszczepialnością			
Zmniejszenie ceny Fluenz Tetra®	'shtResourcesInput'!H27 = 0	Całkowita kwota refundacji za Fluenz Tetra® = 0.	✓
Zerowa wyszczepialność Fluenz Tetra®	'shtVaccination'!F12 = 0	Całkowita kwota refundacji za Fluenz Tetra® = 0.	✓
Zerowe wyszczepialność we wszystkich grupach wiekowych	'shtVaccination'!F11:F16 = 0 'shtVaccination'!F24:F28 = 0	Całkowite koszty związane ze szczepionkami QIV/LAIV = 0.	✓
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Brak obniżenia użyteczności przy epizodzie grypy	'shtResourcesInput'!G8 = 0	Wyniki w postaci QALY związane z obniżeniem użyteczności podczas epizodu grypy równe 0.	✓
Parametry związane ze skutecznością kliniczną			
Zmniejszenie efektywności szczepionek QIV/LAIV.	'shtVaccination'!F36:F37 = 25%	Zwiększona liczba zachorowań.	✓
Zwiększenie efektywności szczepionek QIV/LAIV.	'shtVaccination'!F36:F37 = 100%	Zmniejszona liczba zachorowań	✓
Wydłużenie czasu odporności indukowanej przez szczepienie.	'shtVaccination'!F48:F49 = 24	Zmniejszona liczba zachorowań	✓
Skrócenie czasu odporności indukowanej przez szczepienie.	'shtVaccination'!F48:F49 = 1	Zwiększona liczba zachorowań.	✓

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

5.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra® w profilaktyce grypy sezonowej, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 (str. 20).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz omówiono w Dyskusji (rozdział 9, str. 99).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej modelu farmakoekonomicznego porównano przewidywaną przez model ilość zachorowań na grypę rocznie z danymi publikowanymi przez Państwowy Zakład Higieny oraz porównania kosztów grypy w Polsce obliczonych w modelu z wynikami raportu „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

5.3.1 Ilość zachorowań na grypę rocznie

Wyniki modelowania zestawiono z danymi PZH przedstawionymi w Tabeli 33.

Tabela 33. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie.

Sezon	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne	Odsetek gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie	Liczba faktycznych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie ¹⁾
2017/2018	5 415 933	47%	2 521 269	6 003 022
2016/2017	4 839 024	49%	2 369 067	5 640 635
2015/2016	4 069 351	41%	1 665 641	3 965 812
2014/2015	3 770 573	35%	1 335 531	3 179 836
2013/2014	2 761 523	19%	536 963	1 278 483
Średnia	4 171 281	38%	1 685 694	4 013 558

¹⁾ Przy założeniu na podstawie Bayer 2014, że około 42% przypadków zachorowania na grypę jest zgłaszanych lekarzowi.

Wykorzystane do walidacji dane cechują się dużą niepewnością, na którą składa się kilka czynników:

- Niepewność związana ze zmiennością sezonową danych. Od sezonu 2013/2014 obowiązują trend wzrostowy liczby zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne, co może

wiązać się nie tylko z faktycznym wzrostem zachorowań, ale także ze wzrostem raportowości.

- Trudny do uzasadnienia jest również wzrost odsetka gryp potwierdzonych laboratoryjnie. Rokrocznie badanych jest średnio jedynie nieco ponad 1 000 próbek pobieranych od pacjentów z podejrzeniem grypy, co również znacząco wpływa na niepewność oszacowania tego parametru.
- Celem wyznaczenia liczby zgłoszonych faktycznych zachorowań na grypę pomnożono liczbę zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne przez odsetki gryp potwierdzonych laboratoryjnie w danym sezonie epidemiologicznym. Tym samym błąd pomiaru zależy multiplikatywnie od znacznych błędów pomiaru dla poszczególnych składników.
- Dodatkową trudność stanowi fakt, że dane PZH dotyczą liczby zgłoszonych, a nie faktycznych zachorowań. Na podstawie danych z publikacji *Bayer 2014* oszacowano, że jedynie 42% zachorowań zgłaszanych jest lekarzowi. Publikacja ta jednak dotyczy warunków niemieckich, wobec czego niepewnym jest w jakim stopniu odsetek pokrywa się ten z teoretycznym odsetkiem wyznaczonym dla warunków polskich.

Wobec powyższych uwag zdecydowano, że najlepszym zakresem dla walidacji będzie przyjęcie za minimum średniej liczby zgłaszanych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie z ostatnich pięciu okresów epidemiologicznych wynoszącą 1 685 694, zaś za maksimum teoretyczną ilość faktycznych zachorowań, z wykorzystaniem odsetka 42% zgłaszalności z publikacji Bayer 2014, otrzymując 4 013 558 zachorowań na grypę rocznie.

Otrzymana w wariacie podstawowym modelu w scenariuszu aktualnym ilość zachorowań rocznie wynosząca 2 262 721 epizodów rocznie znajduje się wewnątrz wyznaczonego w ramach walidacji przedziału od 1 685 694 do 4 013 558 zachorowań rocznie. Tym samym uznaje się, że model przeszedł pozytywnie walidację zewnętrzną z danymi PZH.

5.3.2 Koszty grypy w Polsce

Koszty wyznaczone w modelu porównywano z kosztami przedstawionymi w raporcie „Grypa i jej koszty” przygotowanym przez firmę Ernst & Young (*EY 2013*).

Tabela 34. Zestawienie kosztów grypy wyznaczonych w modelu z raportem EY 2013.

Kategoria kosztów	Wynik modelu (scenariusz aktualny)	Raport EY 2013		
		Sezon z przeciętną zachorowalnością	Sezon bez epidemii	Sezon z epidemią
Koszty bezpośrednie ¹⁾	164,8 mln zł	181,0 mln zł	43,5 mln zł	730,0 mln zł
Koszty pośrednie	1,41 mld zł	1,50 mld zł	0,84 mld zł	4,30 mld zł

¹⁾ Z pominięciem kosztów szczepień profilaktycznych.

Wyniki walidacji kosztów wyznaczonych w modelu wskazują na wysoką zgodność z raportem EY 2013. Zarówno koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie grypy znajdują się poniżej kosztów oszacowanych w sezonie z przeciętną zachorowalnością, ale powyżej kosztów dla sezonu bez epidemii grypy. Może to wskazywać na nieznaczne niedoszacowanie kosztów w modelu, co przy uwzględnieniu, że scenariusz nowy generuje oszczędności zarówno w kategorii kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich jest podejściem konserwatywnym.

6 Zestawienie parametrów modelu

W kolejnych podrozdziałach zebrano w formie tabelarycznego zestawienia wszystkie parametry używane w procesie modelowania farmakoekonomicznego.

6.1 Analiza podstawowa

Poniższa Tabela 35 prezentuje wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 35. Wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry demograficzne		
Ilość osób w wieku poniżej 2 lata	781 441	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 2 do 4 lat	1 125 662	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 5 do 17 lat	5 021 320	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 18 do 65 lat	25 383 771	Dane GUS
Ilość osób w wieku powyżej 65 lat	6 100 945	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej <2 lata	0,21%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 2-4 lat	0,01%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 5-17 lat	0,01%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 18-65 lat	0,42%	Dane GUS

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Śmiertelność w grupie wiekowej >65 lat	4,95%	Dane GUS
Wskaźnik narodzin	1,05%	Dane GUS
Macierz kontaktów	Parametr w postaci macierzy, Tabela 17, str. 45.	<i>Mossong 2008</i>
Parametry epidemiologiczne		
Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,8	<i>Vynnycky 2008</i>
Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie (bazowe)	59,4%	Obliczenia własne na podstawie przyjętego podstawowego współczynnika reprodukcji
Zaszczepialność w grupie wiekowej <2 lata	0,8%	<i>FLU FORUM 2017</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 2-4 lata	0,8%	<i>FLU FORUM 2017</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 5-17 lata	0,9%	<i>FLU FORUM 2017</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 18-65 lata	1,9%	<i>FLU FORUM 2017</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej >65 lat	13,4%	<i>FLU FORUM 2017</i>
Zaszczepialność szczepionką LAIV (Flu-enz Tetra®) w scenariuszu nowym w grupie wiekowej 2-4 lat	■	■
Roczny rozkład szczepień w podziale na miesiące	Parametr w postaci tabelarycznej, Tabela 19, str. 47.	■
Początkowa odporność naturalna w populacji	82,8%	Raport <i>EY 2013</i>
Ilość osób infekcyjnych wprowadzanych rokrocznie do modelu	10	Założenie własne
Użyteczności stanów zdrowia		
Obniżenie użyteczności związane z epizodem grypy	0,008 QALY/epizod	<i>Baguelin 2010, van Hoek 2011</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 0-24	0,968	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 25-24	0,962	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 35-44	0,943	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 45-54	0,903	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 55-64	0,861	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 64-74	0,815	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 75-100	0,730	<i>Golicki 2015</i>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry kliniczne		
Efektywność szczepionek typu QIV	56%	Metaanaliza <i>Belongia 2016</i>
Efektywność szczepionki Fluenz Tetra®	78%	Metaanaliza <i>Jefferson 2018</i>
Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie	12 miesięcy	Założenie własne
Czas trwania naturalnej odporności	102 miesiące	Obliczenia własne na podstawie <i>Vynnycky 2008</i> oraz danych PZH
Czas trwania okresu inkubacyjnego grypy	2 dni	<i>Carrat 2008</i>
Czas trwania okresu infekcyjnego grypy	2 dni	<i>Carrat 2008</i>
Prawdopodobieństwo wizyty lekarskiej na epizod grypy	74,50%	Kalibracja modelu do danych PZH
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej <2 lata	1,06%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 2-4 lat	1,06%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 5-17 lat	0,15%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 18-65 lat	0,52%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej >65 lat	9,15%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej <2 lata	0,005%	Kalibracja modelu do danych <i>EuroMOMO 2017</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 2-4 lat	0,005%	Kalibracja modelu do danych <i>EuroMOMO 2017</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 5-17 lat	0,002%	Kalibracja modelu do danych <i>EuroMOMO 2017</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 18-65 lat	0,099%	Kalibracja modelu do danych <i>EuroMOMO 2017</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej >65 lata	3,952%	Kalibracja modelu do danych <i>EuroMOMO 2017</i>
Parametry kosztowe		
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskontowa dla efektów klinicznych	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Cena zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra®	██████	Dane od wnioskodawcy
Poziom odpłatności szczepionki Fluenz Tetra®	████████████████████	Dane od wnioskodawcy
Cena zbytu netto szczepionki Vaxigrip Tetera®	33,18 zł	<i>MZ 27/02/2019</i>

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Poziom odpłatności szczepionki Vaxigrip Tetra®	Grupa wiekowa >65: 50% Pozostałe: 100% (brak refundacji)	MZ 27/02/2019
Koszt hospitalizacji pediatrycznej (grypa bez powikłań)	1 251,94 zł	Statystyki JGP
Koszt hospitalizacji pediatrycznej (grypa z powikłaniami)	4 451,66 zł	Statystyki JGP
Hospitalizacja osoby dorosłej	4 451,66 zł	Statystyki JGP
Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego	22,74 zł/epizod	Kuchar 2007
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	312,14 zł	Obliczenia własne na podstawie raportów EY 2013a, HTA Consulting 2014 oraz danych GUS
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu absenteizmu (na jedno zachorowanie)	4,2 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu prezenteizmu (na jedno zachorowanie)	2,0 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu opieki nad dzieckiem (na jedno zachorowanie dziecka)	0,1 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej <2 lata	390 669 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabeli 31, str. 63.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 2-4 lat	442 804 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabeli 31, str. 63.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 5-17 lat	654 689 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabeli 31, str. 63.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 18-65 lat	720 560 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabeli 31, str. 63.
Inne parametry		
Długość cyklu modelu	1 dzień	Założenie własne
Okres generowania wyników w modelu	5 lat	Założenie własne
Funkcja wahań sezonowych podstawowego współczynnika reprodukcyjności	Funkcja sinus o okresie 1 roku i amplitudzie drgań 0,68	Założenie własne na podstawie Wynnycky 2008

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Parametry i założenia, których wpływ na wyniki modelu oceniano w deterministycznej analizie wrażliwości zebrano w Tabeli 36.

Tabela 36. Parametry i założenia oceniane w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/uzasadnienie
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	12 miesięcy	10,8 miesięcy	13,2 miesięcy	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,80	1,30	2,50	<i>Vynnycky 2008</i>
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	0,008 QALY	0,004 QALY	0,010 QALY	Minimalne i maksymalne wartości z odnalezionych publikacji w ramach systematycznego przeglądu literatury
4	Początkowa odporność naturalna w populacji	83%	79%	87%	+/- 5% ze względu na wrażliwość modelu
5	Czas trwania odporności naturalnej	102 miesięcy	72 miesięcy	144 miesięcy	<i>Vynnycky 2008</i> , wartości dla różnych podtypów grypy
6	Efektywność szczepionek QIV	56%	33%	65%	<i>Belongia 2016</i> , zakres skuteczności dla różnych szczepów grypy
7	Efektywność szczepionek LAIV	78%	61%	88%	<i>Jefferson 2018</i>
8	Koszt jednego dnia pracy	234,11 zł	312,14 zł	390,18 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	2 435,89 zł	1 251,94 zł	4 451,66 zł	Alternatywny sposób rozliczenia w ramach grup JGP
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	Uwzględniony	Brak uwzględnienia	nd.	Założenie własne
11	Koszty leczenia objawowego	22,74 zł	17,06 zł	28,43 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
12	Użyteczności w populacji ogólnej	Wartości średnie podane w Golicki 2015	Wartości minimalne podane w Golicki 2015	Wartości maksymalne podane w Golicki 2015	<i>Golicki 2015</i>

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/uzasadnienie
13	Odsetki hospitalizacji	Wyznaczone na podstawie danych PZH	Podstawowe z korektą 90%	Podstawowe z korektą 110%	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
14	Odsetki śmiertelności	Wyznaczone na podstawie FluMOMO	Minimalne wartości na podstawie FluMOMO	Maksymalne wartości na podstawie FluMOMO	EuroMOMO 2017, minimalne i maksymalne wartości z czterech sezonów epidemiologicznych
15	Udziały szczepionek LAIV	■	■	■	W wariacie minimalnym przyjęto prognozę wnioskodawcy, a w wariacie maksymalnym testowano teoretyczne całkowite przejście rynku
16	Wyszczepialność w grupie 2-4 lat	■	■	■	Zakres zmienności prognozy wnioskodawcy
17	Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie	■	1	2	Wariant maksymalny zakłada, że wszystkie dzieci będą szczepione po raz pierwszy (2 podania), a wariant minimalny, że będzie to ich kolejne zaszczepienie (1 podanie)
18	Stopy dyskontowe dla kosztów ¹⁾ i efektów	3,5% dla efektów klinicznych, 5% dla kosztów	Brak dyskontowania	5% dla efektów klinicznych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

¹⁾ Jedynymi kosztami dyskontowanymi w analizie były koszty pośrednie przedwczesnych zgonów uwzględniane jedynie z perspektywy społecznej.

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przygotowując probabilistyczną analizę wrażliwości dokonano selekcji kluczowych parametrów modelu, którym przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa. Zmiennym przyjmującym wartości z zakresu od 0 do 1 (prawdopodobieństwa, wartości użyteczności, odsetki) przypisano rozkład beta, zaś zmiennym przyjmującym dowolne wartości dodatnie przypisano rozkład gamma.

W przypadku braku informacji o błędzie standardowym dla danego parametru, obliczano go na podstawie jego zakresu zmienności jako:

$$SE = \frac{UCI - LCI}{3,92}$$

Gdzie SE – błąd standardowy, UCI – górna granica przedziału ufności, LCI – dolna granica przedziału ufności.

Dla parametrów, dla których nie odnaleziono danych dotyczących przedziałów ufności, zmienność oszacowano arbitralnie, przyjmując, że błąd standardowy wynosi 10% wartości z analizy podstawowej,

$$SE = Value * 10\%$$

Tabela 37. Parametry i przypisane im rozkłady uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Parametry epidemiologiczne				
Bazowy współczynnik reprodukcji	Gamma	5% wartości z analizy podstawowej ¹⁾	400,00	0,02
Czas trwania odporności naturalnej	Gamma	5% wartości z analizy podstawowej ¹⁾	400,00	1,02
Odsetki wyszczepialności w grupie 2-4 lat (scenariusz nowy)	Beta	Na podstawie przedziału ufności ²⁾	■	■
Śmiertelność w grupie <2 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	1,67E+06	2,78E+10
Śmiertelność w grupie 2-4 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	1,67E+06	2,78E+10
Śmiertelność w grupie 5-17 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	5,00E+06	2,50E+11
Śmiertelność w grupie 18-65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	1,02E+05	1,04E+08
Śmiertelność w grupie >65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	2 517,8	63 392
Odsetki hospitalizacji w grupie <2 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	7 861,8	6,18E+05
Odsetki hospitalizacji w grupie 2-4 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	7 861,8	6,18E+05
Odsetki hospitalizacji w grupie 5-17 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	7,13E+04	5,09E+07
Odsetki hospitalizacji w grupie 18-65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	19 242	3,70E+06
Odsetki hospitalizacji w grupie >65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	1 030,7	10 625

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Parametry dotyczące skuteczności klinicznej				
Efektywność szczepionek QIV	Beta	Na podstawie przedziału ufności	36,42	28,61
Efektywność szczepionki LAIV	Beta	Na podstawie przedziału ufności	35,39	9,98
Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie (QIV/LAIV)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	100,00	0,12
Parametry kosztowe				
Koszt hospitalizacji (pediatrycznej)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	100,00	24,36
Koszt hospitalizacji (dorośli)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	100,00	44,52
Koszty leczenia objawowego	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	100,00	0,23
Koszty pośrednie jednego dnia pracy	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	100,00	3,12
Ilość szczepionek LAIV na jednego zaszczepionego	1 + Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia				
Obniżenie QALY na epizod grypy	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	881,77	1,09E+05
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 0-24	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	3 440,8	113,75
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 25-34	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	4 060,8	160,41
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 35-44	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	5 971,4	360,94
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 45-54	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	2 432,2	261,26
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 55-64	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	3 323,6	536,56
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 65-74	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	1 860,6	422,35
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 75-100	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	1 004,9	371,67

¹⁾ Dla parametrów bazy współczynnik reprodukcji oraz czas trwania odporności naturalnej ustalono, że 5% błąd standardowy będzie generował rozkład bliższy rzeczywistości; ²⁾ Za przedział ufności przyjęto przedział []

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z trzech odrębnych perspektyw:

- Perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- Perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P),
- Perspektywy społecznej.

Wyniki z każdej z perspektyw zaprezentowano w odrębnych rozdziałach. Wyniki podano w przeliczeniu na jeden sezon epidemiologiczny (12 miesięcy) dla całej populacji Polski.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu w podziale na perspektywy analizy.

Tabela 38. Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Koszty szczepień	17 651 895 zł	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	112 926 560 zł
Koszty leczenia objawowego	0 zł	0 zł
Koszty pośrednie	0 zł	0 zł
Całkowity koszt	131 010 421 zł	██████████ zł
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)		
Koszty szczepień	60 347 286 zł	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	112 926 560 zł
Koszty leczenia objawowego	51 454 284 zł	51 223 493 zł
Koszty pośrednie	0 zł	0 zł
Całkowity koszt	225 160 097 zł	██████████
Perspektywa społeczna		
Koszty szczepień	60 347 286 zł	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	112 926 560 zł
Koszty leczenia objawowego	51 454 284 zł	51 223 493 zł
Koszty pośrednie	1 405 737 835 zł	1 401 062 339 zł
Całkowity koszt	1 630 897 932 zł	██████████

Z perspektyw płatnika oraz wspólnej scenariusz nowy wiąże się z większymi wydatkami, koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio ██████████. Analiza z perspektywy społecznej wykazała, że scenariusz nowy generuje oszczędności w wysokości ██████████.

Źródłem dodatkowych wydatków w scenariuszu nowym są koszty szczepień, co związane jest z założonym wzrostem zaszczepialności w scenariuszu nowym w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat, a także ██████████. Większa sku-

teczność szczepionek LAIV, a także prognozowany dzięki refundacji Fluenz Tetra® wzrost zaszczepialności przekładają się na mniejszą ilość zachorowań, co prowadzi do oszczędności w zakresie kosztów związanych z grypą: kosztów hospitalizacji, kosztów leczenia objawowego (z PPP+P) oraz kosztów pośrednich (z perspektywy społecznej).

Następna tabela zawiera zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.

Tabela 39. Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Całkowita ilość zaszczepień	1 318 778	████████
w tym zaszczepień Fluenz Tetra®	0	████████
Całkowita ilość zachorowań	2 262 721	2 252 572
Całkowita ilość wizyt lekarskich	1 685 694	1 678 133
Całkowita ilość hospitalizacji	29 846	29 684
Całkowita ilość przedwczesnych śmierci	7 921	7 914
QALY utracone z powodu zachorowań	-18 102	████████
QALY utracone z powodu przedwczesnych śmierci	-68 388	████████
Utracone QALY	-86 490	████████
Utracone lata życia	-89 581	████████

Inkrementalne wyniki pomiędzy porównywanymi strategiami zaszczepień wynoszą 164 QALY. Dzięki unikniętym zgonom związanym z zachorowaniem na grypę zapobiega się utracie 99 lat życia w całej populacji Polski.

Scenariusz nowy przewiduje, że wprowadzenie refundacji szczepionki Fluenz Tetra® przyczyni się do uniknięcia 10,1 tys. zachorowań na grypę rocznie, co będzie miało korzystny wpływ na system opieki zdrowotnej pozwalając uniknąć 7,6 tys. wizyt lekarskich oraz 161 hospitalizacji związanych z ciężkim przebiegiem grypy. Beneficjentem refundacji Fluenz Tetra® będą również osoby w grupach o podwyższonym ryzyku, dzięki efektowi odporności zbiorowej wśród osób starszych (powyżej 65 roku życia) w scenariuszu nowym unika się 4 zgonów, zaś w całej populacji wartość ta wzrasta do 6.

7.2 Wyniki analizy użyteczności kosztów

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy po przyjęciu perspektywy płatnika (PPP), wspólnej (PPP+P) oraz społecznej.

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

7.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

W Tabeli 40 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny
Koszty szczepień	17 651 895 zł	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	0 zł	██	██
Koszty pośrednie	0 zł	██	██
Całkowity koszt	131 010 421 zł	██████████	██████████
Utracone QALY	-86 490	██████	██
Utracone LY	-89 581	██████	██
ICUR		10 931,88 zł	
ICER		18 118,80 zł	

Wskaźnik ICUR z perspektywy PPP wynosi 10 931,88 zł i znajduje się poniżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (139 953 zł), co wskazuje na kosztową efektywność strategii obejmującej refundację szczepionki Fluenz Tetra® w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat.

Wzrost wydatków płatnika spowodowany jest zwiększonymi wydatkami na szczepienia profilaktyczne wynoszącymi ██████████. Wydatki te w pewnym stopniu równoważone są oszczędnościami związanymi z mniejszą liczbą hospitalizacji (██████████ zł oszczędności). Całkowity inkrementalny wzrost wydatków w scenariuszu nowym wynosi ██████████.

7.2.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P)

W Tabeli 41 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy wspólnej.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny
Koszty szczepień	60 347 286 zł	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	51 454 284 zł	██████████	██████████

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny
Koszty pośrednie	0 zł	■	■
Całkowity koszt	225 160 097 zł	■	■
Utracone QALY	-86 490	■	■
Utracone LY	-89 581	■	■
ICUR		23 027,27 zł	
ICER		38 166,02 zł	

Wskaźnik ICUR z perspektywy PPP+P wynosi 23 027,27 zł i również znajduje się poniżej ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (139 953 zł), co wskazuje na kosztową efektywność strategii obejmującej refundację szczepionki Fluenz Tetra® w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat.

Mniej korzystny wynik z perspektywy wspólnej spowodowany jest wzrostem wydatków inkrementalnych na szczepienia, który związany jest z ■
 Całkowite wydatki na szczepienia w scenariuszu nowym wynoszą ■ w scenariuszu nowym i są ■ wyższe niż w scenariuszu aktualnym.

Dodatkową względem analizy z perspektywy PPP kategorią kosztów, którą uwzględniono z perspektywy wspólnej są koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego. Koszty te w warunkach Polskich, ■ ponosi w całości pacjent. W związku z mniejszą liczbą zachorowań w scenariuszu nowym, ich uwzględnienie generuje oszczędności wynoszące ■

Całkowite koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej wynoszą ■

7.2.3 Perspektywa społeczna

W Tabeli 42 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy społecznej.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny
Koszty szczepień	60 347 286 zł	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra®	0 zł	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	113 358 527 zł	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	51 454 284 zł	██████████	██████████
Koszty pośrednie	1 405 737 835 zł	██████████	██████████
Całkowity koszt	1 630 897 932 zł	██████████	██████████
Utracone QALY	-86 490	██████	██
Utracone LY	-89 581	██████	██
ICUR		Dominacja scenariusza z Fluenz Tetra®	
ICER		Dominacja scenariusza z Fluenz Tetra®	

Analiza z perspektywy społecznej wskazuje na dominację scenariusza nowego nad aktualnym, co oznacza, że generuje on oszczędności przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Inkrementalne oszczędności w scenariuszu nowym wynoszą ██████████. Spowodowane one są uwzględnieniem kosztów pośrednich, na które składają się koszty absenteizmu oraz prezenteizmu podczas zachorowania na grypę, koszty opieki pośredniej nad chorym dzieckiem, a także koszty utraconej w przyszłości produktywności spowodowanej przez przedwczesny zgon chorego.

Koszty pośrednie stanowią główny rodzaj kosztów uwzględnionych w analizie z punktu widzenia perspektywy społecznej. Odpowiadają one za 1,4 mld zł kosztów z całkowitych ██████████.

7.3 Wyniki analizy progowej

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 ceny zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra®, przy których wartość wskaźnika ICUR wyznaczonego w analizie zrównuje się z wartością progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (139 953 zł)

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Fluenz Tetra®	Progowa cena zbytu brutto Fluenz Tetra®	Progowa cena detaliczna Fluenz Tetra®
Płatnika publicznego	████████	████████	████████
Wspólna płatnika i świadczeniobiorców	████████	████████	████████
Społeczna	████████	████████	████████

Wyznaczone ceny ██████████, co jest spowodowane ██████████ strategii profilaktyki grypy uwzględniającej refundację szczepionki Fluenz Tetra® w analizie podstawowej.

7.4 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wrażliwości modelu na przyjęte wartości parametrów, a także oszacowania niepewności związanych z poczynionymi założeniami przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, w ramach której generowano wyniki modelu przy przyjęciu alternatywnych założeń i wartości parametrów (deterministyczna analiza wrażliwości), a także, po przypisaniu parametrom modelu stosowanych rozkładów prawdopodobieństwa, analizę probabilistyczną.

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 36 (str. 72). W kolejnych Tabeli 44, Tabela 45 oraz Tabela 46 przedstawiono wyniki analizy deterministycznej z perspektywy płatnika, wspólnej oraz społecznej.

7.4.1.1 Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	■	■	■	■	■	■	10 898	11 052	■	■
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	■	■	■	■	■	■	7 119	16 900	■	■
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	■	■	■	■	■	■	14 540	9 725	■	■
4	Początkowa odporność naturalna	■	■	■	■	■	■	7 179	24 157	■	■
5	Czas trwania odporności naturalnej	■	■	■	■	■	■	3 202	13 224	■	■
6	Efektywność szczepionek QIV	■	■	■	■	■	■	9 923	11 405	■	■
7	Efektywność szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	14 509	9 485	■	■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
8	Koszt jednego dnia pracy	■	■	■	■	■	■	10 932	10 932	■	■
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	■	■	■	■	■	■	11 958	9 184	■	■
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	■	■	■	■	■	■	22 025	10 932	■	■
11	Koszty leczenia objawowego	■	■	■	■	■	■	10 932	10 932	■	■
12	Użyteczności w populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■	11 046	10 820	■	■
13	Odsetki hospitalizacji	■	■	■	■	■	■	11 196	10 668	■	■
14	Odsetki śmiertelności	■	■	■	■	■	■	15 008	8 620	■	■
15	Udziały szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	5 916	13 862	■	■
16	Wyszczepialność w grupie 2-4 lat	■	■	■	■	■	■	10 741	11 143	■	■
17	Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie	■	■	■	■	■	■	7 800	18 240	■	■
18	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	7 974	11 841	■	■

Scenariuszem generującym największą zmienność jest scenariusz 10. *Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY*. Zapobieganie przedwczesnym zgonom będącym konsekwencją zachorowania na grypę odpowiada za połowę efektu klinicznego mierzonego w QALY. Scenariusz, w którym go nie uwzględniono stosownie wiąże się więc z ■ wyższym wskaźnikiem ICUR w wysokości ■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Kolejnym ze scenariuszy charakteryzujących się dużą zmiennością wskaźnika ICUR jest scenariusz 17. *Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie*. Przyjęta w analizie podstawowej wartość [REDAKTOWANE] dla warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, w której część pacjentów jest szczepiona ponownie (w takim wypadku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Fluenz Tetra*[®], wymagane jest jednokrotne zaszczepienie), a część po raz pierwszy (wymagane drugie podanie dawki przypominającej [REDAKTOWANE]). Przyjęte w analizie wrażliwości wartości 1,0 oraz 2,0 są skrajnymi oszacowaniami i wiążą się z głównym źródłem kosztów z perspektywy płatnika, więc fakt, że wiąże się z nimi duża zmienność nie jest niepokojący.

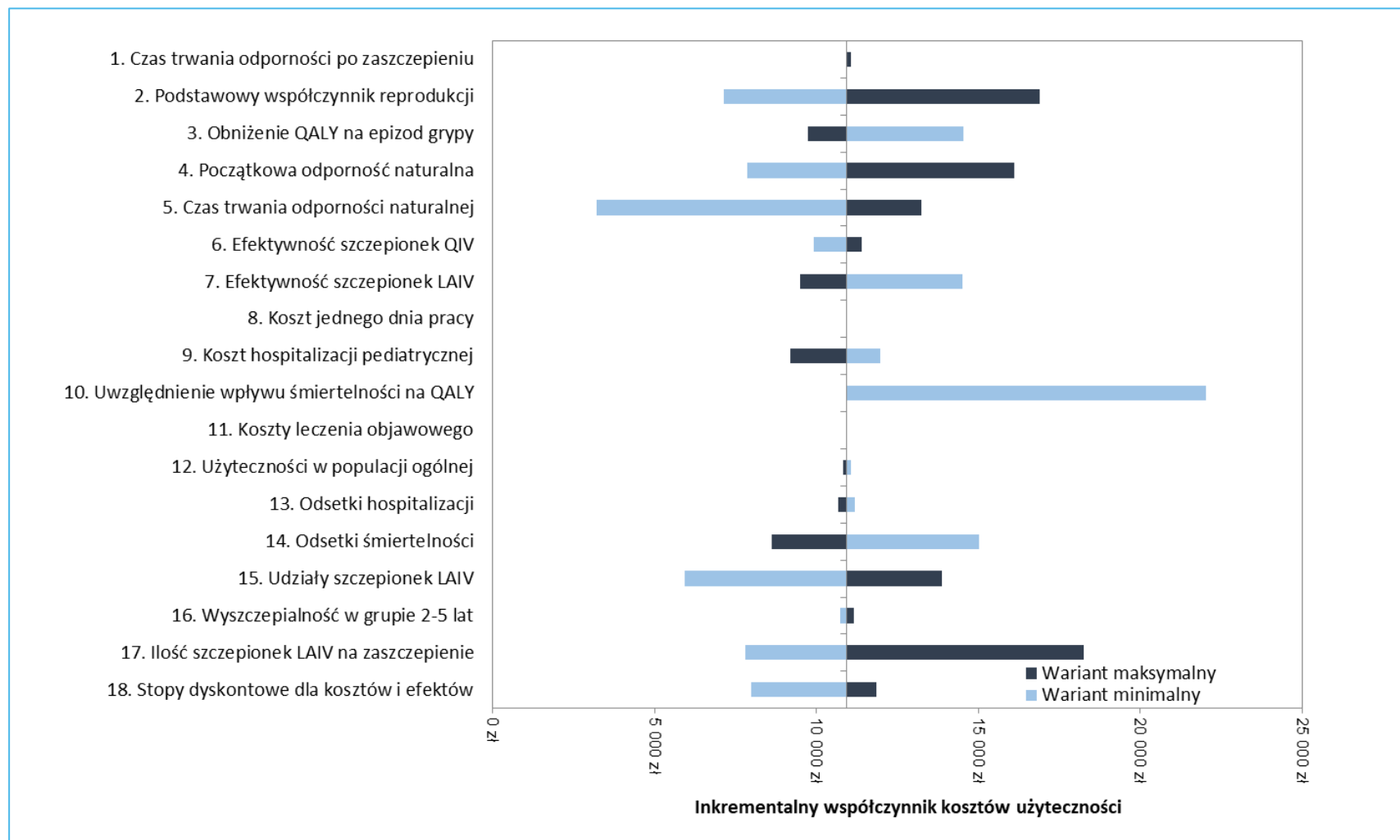
Również scenariusze 2. *Podstawowy współczynnik reprodukcji* oraz 5. *Czas trwania odporności naturalnej* generują znaczącą zmienność wskaźnika ICUR. Oba dotyczą parametrów, które, ze względu na strukturę modelu, mają wpływ na prognozowane rozmiary epidemii grypy. Zarówno koszty, jak i osiągnięte dodatkowe efekty zdrowotne zależą od liczby zachorowań, tak więc wrażliwość modelu na zmiany decydujących o niej parametrów wejściowych jest naturalna.

Podsumowując, z perspektywy płatnika publicznego parametrami, na jakość oszacowania których wrażliwy jest model farmakoekonomiczny są parametry związane ze śmiertelnością spowodowaną zachorowaniem na grype, kosztem zaszczepień oraz prognozowaną liczbą zachorowań. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż wszystkie te parametry mają znaczący wpływ na wyniki modelowania z tej perspektywy.

W pozostałych 14 scenariuszach wartości ICUR znajdowały się w przedziale [REDAKTOWANE] (analiza podstawowa: [REDAKTOWANE]).

Na następnej stronie załączono wykres tornado przedstawiający zmiany wartości wskaźnika ICUR w scenariuszach analizy wrażliwości.

Wykres 7. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

7.4.1.2 Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców

Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	■	■	■	■	■	■	22 960	23 267	■	■
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	■	■	■	■	■	■	15 193	35 187	■	■
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	■	■	■	■	■	■	30 628	20 485	■	■
4	Początkowa odporność naturalna	■	■	■	■	■	■	16 807	33 418	■	■
5	Czas trwania odporności naturalnej	■	■	■	■	■	■	7 393	27 629	■	■
6	Efektywność szczepionek QIV	■	■	■	■	■	■	21 023	23 968	■	■
7	Efektywność szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	30 158	20 144	■	■
8	Koszt jednego dnia pracy	■	■	■	■	■	■	23 027	23 027	■	■
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	■	■	■	■	■	■	24 054	21 280	■	■
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	■	■	■	■	■	■	46 395	23 027	■	■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
11	Koszty leczenia objawowego	■	■	■	■	■	■	23 380	22 675	■	■
12	Użyteczności w populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■	23 268	22 791	■	■
13	Odsetki hospitalizacji	■	■	■	■	■	■	23 291	22 763	■	■
14	Odsetki śmiertelności	■	■	■	■	■	■	31 625	18 152	■	■
15	Udziały szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	17 669	26 184	■	■
16	Wyszczepialność w grupie 2-4 lat	■	■	■	■	■	■	22 638	23 456	■	■
17	Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie	■	■	■	■	■	■	16 763	37 643	■	■
18	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	16 796	24 943	■	■

Również z perspektywy wspólnej scenariusz 10. *Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY* wskazuje na dużą czułość modelu na parametry związane z przedwczesną śmiertelnością. Wyniki zdrowotne są niezmiennicze ze względu na perspektywę analizy, tak więc jest to ponownie konsekwencja znacznych udziałów w całkowitym inkrementalnym efekcie zdrowotnym efektów związanych z zapobieganiem przedwczesnym śmierciom.

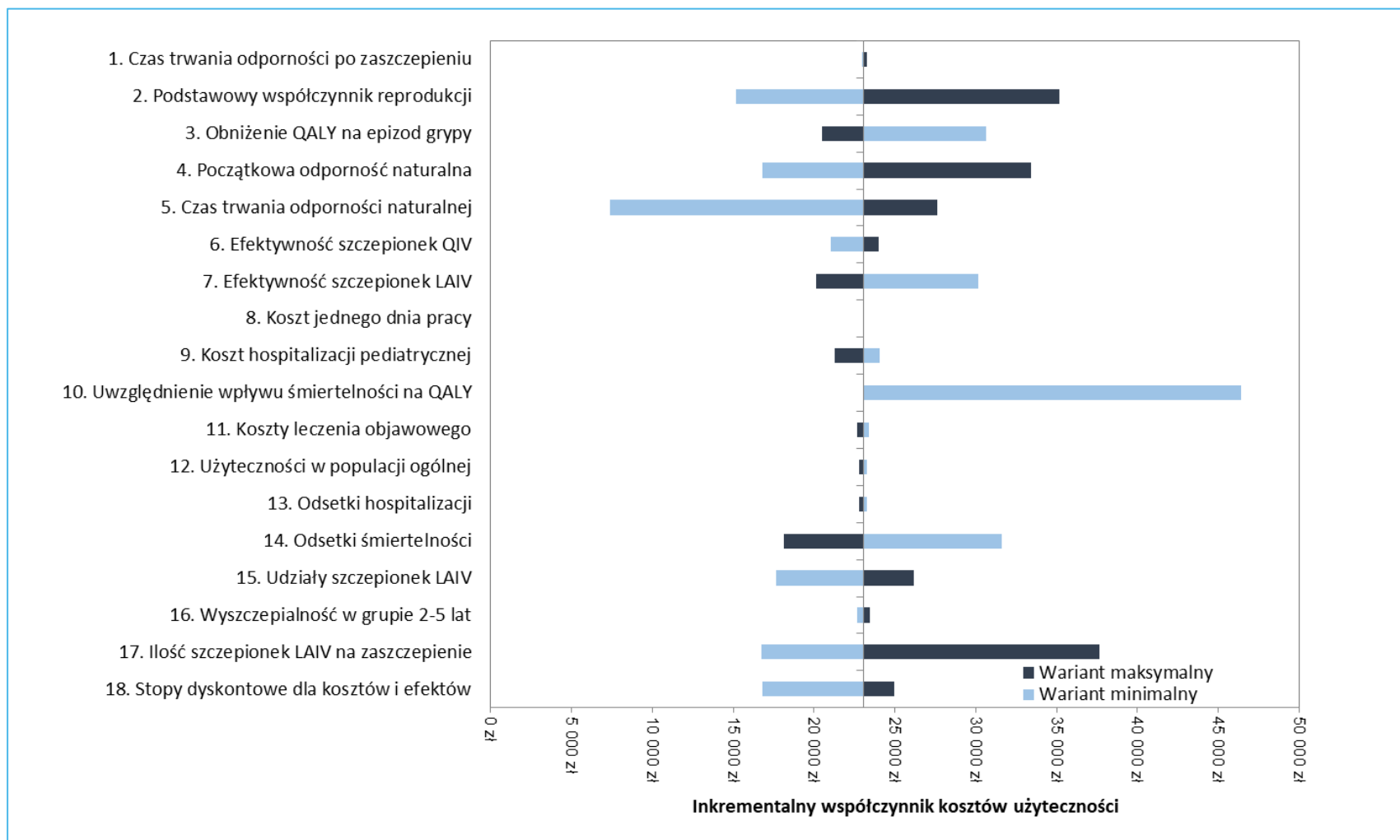
Scenariuszem o drugiej największej zmienności ponownie był scenariusz 17. *Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie*. Uzasadnienie dla znacznej zmienności w tym scenariuszu jest podobne jak z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego. Koszty szczepień stanowią główną kategorię kosztów inkrementalnych z perspektywy PPP+P, również ze względu na uwzględnienie z tej perspektywy kosztów ponoszonych przez pacjenta, co w

Podsumowując, z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców parametrami, na które wrażliwy jest model są ponownie parametry związane z kluczowymi wynikami kosztowymi (koszty szczepień), zdrowotnymi (zapobieganie przedwczesnej śmiertelności) oraz epidemiologicznymi (podstawowy współczynnik reprodukcji, czas trwania odporności naturalnej).

W pozostałych 14 scenariuszach wartości ICUR znajdowały się w przedziale [REDACTED] (analiza podstawowa: [REDACTED]).

Na następnej stronie załączono wykres tornado przedstawiający zmiany wartości wskaźnika ICUR w scenariuszach analizy wrażliwości.

Wykres 8. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP+P).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

7.4.1.3 Perspektywa społeczna

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
4	Początkowa odporność naturalna	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
5	Czas trwania odporności naturalnej	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
6	Efektywność szczepionek QIV	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
7	Efektywność szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	1 799	Dominacja	■	■
8	Koszt jednego dnia pracy	■	■	■	■	■	■	1 591	Dominacja	■	■
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
11	Koszty leczenia objawowego	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
12	Użyteczności w populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
13	Odsetki hospitalizacji	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
14	Odsetki śmiertelności	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
15	Udziały szczepionek LAIV	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
16	Wyszczepialność w grupie 2-4 lat	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■
17	Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie	■	■	■	■	■	■	Dominacja	9 062	■	■
18	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	Dominacja	Dominacja	■	■

Trzy z testowanych scenariuszy doprowadziły do zmiany wnioskovania z perspektywy społecznej. Scenariusz nowy nie dominował nad scenariuszem aktualny w wariantach minimalnych scenariuszy 7. *Efektywność szczepionek LAIV* oraz 8. *Koszt jednego dnia pracy*, a także w wariantcie maksymalnym scenariusza 17. *Ilość szczepionek LAIV na zaszczepienie*. Wartości ICUR w tych wariantach wyniosły odpowiednio ■ oraz ■ i znajdowały się ■ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, co oznacza, że w tych wariantach nastąpiła zmiana wnioskovania z analizy z dominacji scenariusza nowego ■ scenariusza nowego. W pozostałych 15 scenariuszach analizy wrażliwości oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji Fluenz Tetra® wahały się ■ rocznie.

7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Parametry oraz przypisane im rozkłady prawdopodobieństwa przedstawiono Dla parametrów, dla których nie odnaleziono danych dotyczących przedziałów ufności, zmienność oszacowano arbitralnie, przyjmując, że błąd standardowy wynosi 10% wartości z analizy podstawowej,

$$SE = Value * 10\%$$

Tabela 37 (str. 74). Dla każdej z uwzględnionych w analizie perspektyw przeprowadzono 1 000 symulacji. Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności dołączono w załączniku 11.6 (str. 107).

7.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano w Tabela 47.

Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej	Przedział ufności ¹⁾
Inkrementalna ilość zachorowań na grypę	■	■
Inkrementalne koszty	■	■
Inkrementalne lata życia	■	■
Inkrementalne QALY	■	■
ICUR	10 339,33 zł/QALY	5 974,75 – 14 338,83 zł/QALY

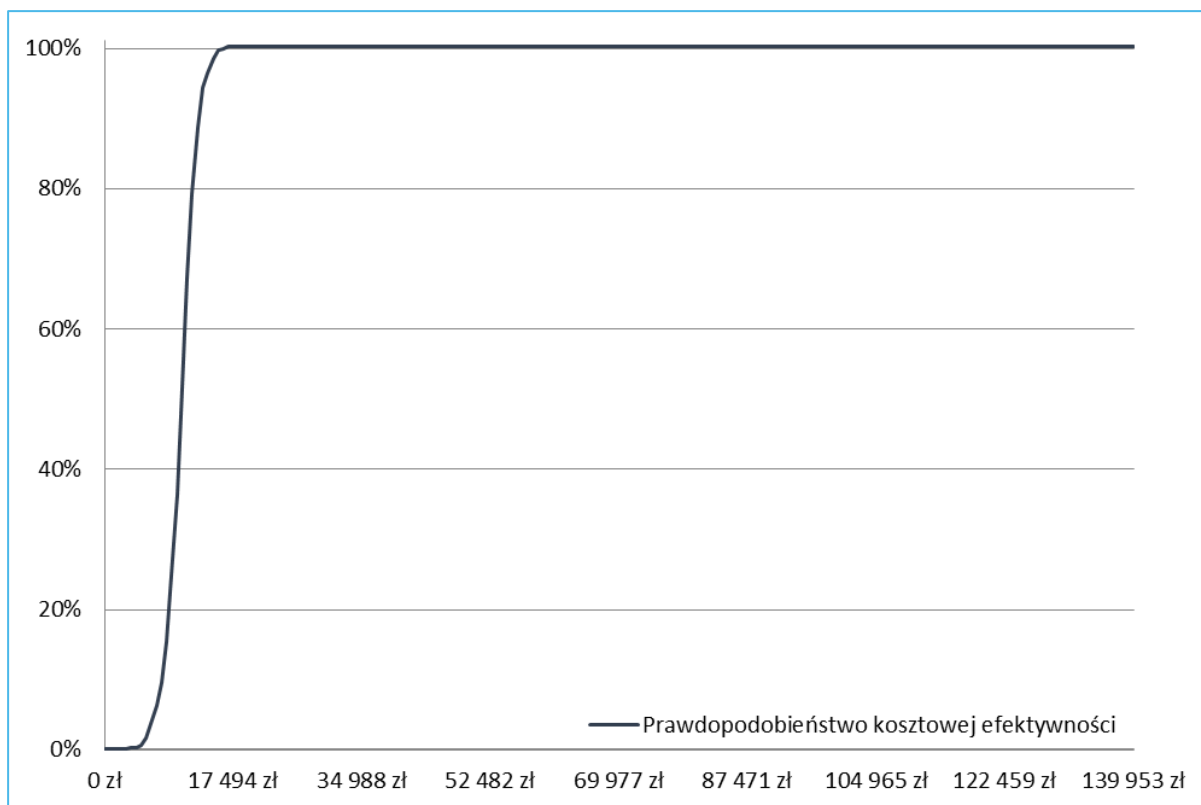
¹⁾ Przyjęto współczynnik ufności $1-\alpha = 0,95$.

Probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł 10 339,33 zł/QALY (analiza podstawowa: 10 931,88 zł/QALY). Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wysoką stabilność wyników analizy podstawowej. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (załącznik 11.6, str. 107) wskazują na nieznaczną skośność rozkładu wyników analizy probabilistycznej, w kierunku wyższych efektów zdrowotnych w postaci QALY. Istnieje ujemna korelacja pomiędzy inkrementalnymi wynikami zdrowotnymi a kosztami, co wynika z tego, że większa ilość unikniętych zachorowań wpływa pozytywnie na wyniki inkrementalne, a także obniża inkrementalne koszty, dzięki dodatkowym unikniętym hospitalizacjom.

Procentowa zmienność wyników, obliczona jako stosunek długości przedziału ufności do średniej z analizy probabilistycznej wynosi 122,8% dla wyznaczonych wyników QALY oraz 16,4% dla inkrementalnych kosztów. Prawostronna skośność rozkładu ze względu na wyniki zdrowotne wskazują na konserwatywne oszacowanie efektów zdrowotnych w wariancie podstawowym analizy.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (139 953 zł) wynosi 100,0%.

Wykres 9. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa płatnika publicznego.



7.4.2.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców zaprezentowano w Tabeli 48.

Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).

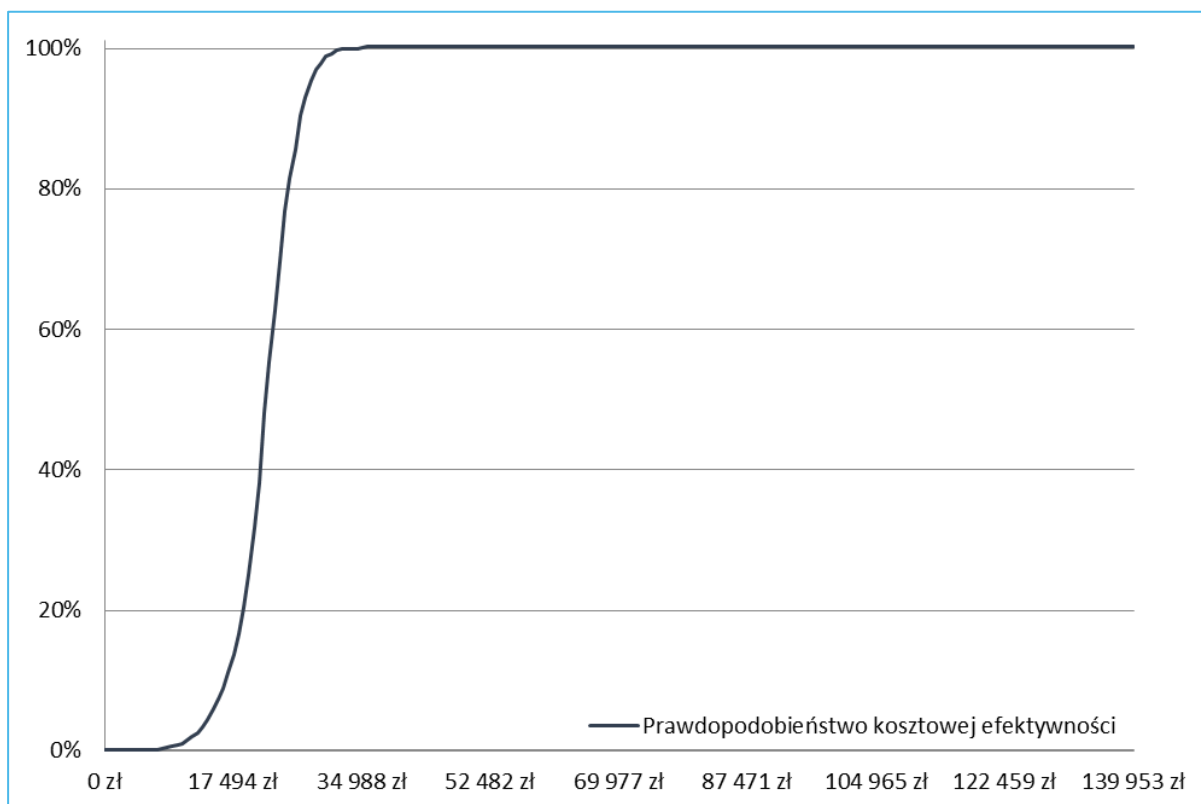
Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej	Przedział ufności ¹⁾
Inkrementalna ilość zachorowań na grypę	■	■
Inkrementalne koszty	■	■
Inkrementalne lata życia	■	■
Inkrementalne QALY	■	■
ICUR	21 746,98 zł/QALY	12 727,12 – 29 226,75 zł/QALY

¹⁾ Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

Probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł 21 746,98 zł/QALY (analiza podstawowa: 23 027,27 zł/QALY). Również z perspektywy PPP+P analiza probabilistyczna potwierdza wyniki analizy podstawowej. Zmienność kosztów z perspektywy wspólnej wyniosła 13,8%. Ponownie zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy inkrementalnymi wynikami zdrowotnymi i inkrementalnymi kosztami, jednakże jej siła jest mniejsza niż w przypadku perspektywy PPP, gdyż koszty związane z efektami zdrowotnymi (hospitalizacje, leczenie objawowe) stanowią mniejszy odsetek kosztów całkowitych niż miało to miejsce z perspektywy płatnika publicznego.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności w Polsce (139 953 zł) wynosi ponownie 100,0%.

Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców.



7.4.2.3 Perspektywa społeczna

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy społecznej zaprezentowano w Tabeli 49.

Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa społeczna.

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej	Przedział ufności ¹⁾
Inkrementalna ilość zachorowań na grypę	■	■
Inkrementalne koszty	■	■
Inkrementalne lata życia	■	■
Inkrementalne QALY	■	■
ICUR	-6 419,78 zł/QALY (Dominacja)	-13 936,77 – -499,48 zł/QALY

¹⁾ Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

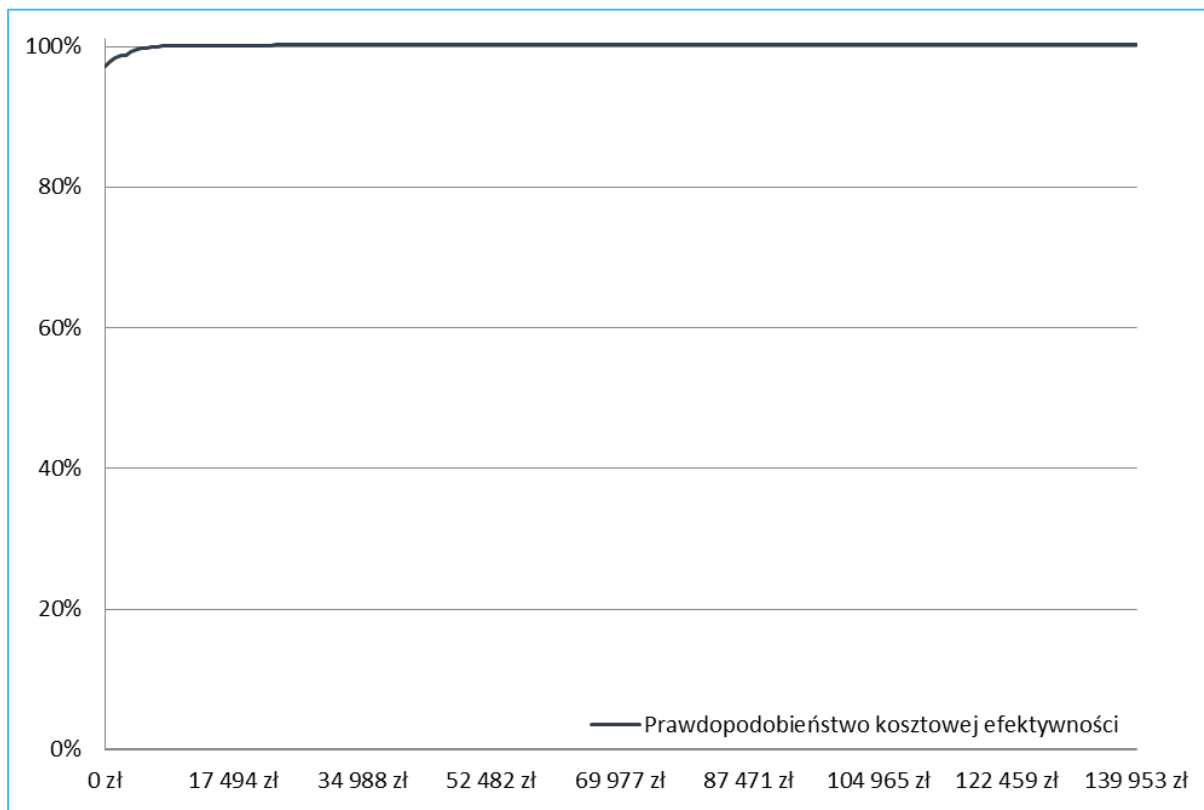
Probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł -6 419,78 zł/QALY (analiza podstawowa:-5 553,98 zł/QALY). Wskazuje on na dominację scenariusza nowego nad scenariuszem aktualnym. Analiza wrażliwości potwierdza stabilność wniosków analizy podstawowej, przedział ufności dla wskaźnika ICUR nie przekroczył zera.

Zmienność kosztów wyznaczona na podstawie stosunku długości przedziału ufności do wartości średniej wyniosła z perspektywy społecznej aż 294,9%. Tak duża zmienność związana jest z silną ujemną korelacją pomiędzy kosztami a wynikami zdrowotnymi z perspektywy społecznej oraz multiplikatywnego charakteru zależności zmienności od parametrów kosztowych i kliniczno-epidemiologicznych. W przypadku symulacji, w której jednocześnie niskie (wysokie) wartości przyjęły parametry kosztowe i te związane ze skutecznością, inkrementalne koszty znacznie odbiegały od wartości średniej.

Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (załącznik 11.6, str. 107) wskazują na nieznaczoną skośność lewostronną rozkładu kosztów w analizie probabilistycznej, co może wskazywać na konserwatywne oszacowanie kosztów w analizie podstawowej.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (139 953 zł) wynosi 100,0%.

Wykres 11. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa społeczna.



8 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano główne ograniczenia analizy w ocenie autorów. Ze względu na rozbudowaną strukturę modelu, niepewności dotyczące dokładnych wartości danych wejściowych, a także przyjętych założeń dotyczą one w znacznej mierze procesu modelowania ekonomicznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy.

Wyniki zdrowotne pośrednie

Dynamiczna struktura modelu pozwala na uwzględnienie efektów zdrowotnych osiągniętych nie tylko wśród osób zaszczepionych, ale także, poprzez mechanizm odporności zbiorowej, wśród osób z populacji ogólnej, w tym także w innych grupach wiekowych. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] osób w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat, tymczasem znaczną składową wyniku w postaci QALY stanowią efekty osiągnięte w innych grupach wiekowych.

Warto jednak zwrócić uwagę, że scenariusz analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniano głównego efektu pośredniego, czyli wpływu śmiertelności na wyniki w postaci QALY nie zmienił wniosku z punktu widzenia żadnej z perspektyw analizy.

Efektywność szczepionek LAIV

Model ekonomiczny wymagał wprowadzenia pojedynczej liczby związanej z efektywnością szczepionek LAIV. Była ona wykorzystywana w modelu jako odsetek zaszczepień, które indukują odporność na grypę spośród wszystkich zaszczepień. Wykorzystano w tym celu wartość pochodzącą z metaanalizy badań RCT, która zdefiniowana była jako względna redukcja ryzyka zakażenia potwierdzonego laboratoryjnie. Oba te pojęcia odnoszą się do skuteczności szczepionki, jednakże różnią się definicją. Skorzystanie z tej wartości podyktowane było tym, że w rzeczywistości nie można zaobserwować wymaganej przez model wielkości.

Wartość wykorzystana w modelu cechuje się również sporą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy *Jefferson 2018* obarczone były znaczącą heterogenicznością, a sam parametr zależy od wielu innych czynników, takich jak na przykład rodzaj głównego szczepu grypy krążącego w danym sezonie czy też dopasowanie do niego szczepionki na dany sezon. Przyjęte uproszczenia stanowią ograniczenie analizy, jednakże ich przyjęcie było podyktowane koniecznością.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała wariant, w którym sprawdzono wpływ przyjętej wartości efektywności szczepionek LAIV na wyniki modelu. W wariacie tym zmienność modelu była ograniczona i nie zmieniała wniosku z analizy.

Dane epidemiologiczne PZH

Wiele z wykorzystanych w modelu parametrów kalibrowano w oparciu o rzeczywiste dane epidemiologiczne. W Polsce dostępne są cotygodniowe meldunki epidemiologiczne przygotowywane przez Państwowy Zakład Higieny. Podawane w nich informacje dotyczą ogółem zachorowań na grypę oraz choroby grypopodobne. W celu wykorzystania ich w procesie modelowania należałoby je przekonwertować na zachorowania wyłącznie na grypę, jednak wymagałoby to skorzystania z odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek. Rokrocznie liczba analizowanych próbek wynosi od około tysiąca do dwóch tysięcy, co w porównaniu z raportowaną ilością zachorowań rzędu kilku milionów stanowi bardzo niewielki odsetek. Odsetki te należy więc traktować ostrożnie, co przekłada

się na jakość takiego oszacowania zachorowań na prawdziwą gripę w Polsce. Dane PZH mają również ograniczoną użyteczność, ze względu na niepełną raportowalność.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w modelu zdecydowano się skorzystać z alternatywnych źródeł. Prawdopodobieństwo hospitalizacji pod warunkiem zachorowania na gripę kalibrowano na podstawie publikacji *Uhart 2016* (szczegóły w rozdziale 4.8.1, str. 41), zaś śmiertelność związaną z gripą na podstawie danych z europejskiej sieci EuroMOMO (*EuroMOMO 2017*, szczegóły w rozdziale 4.8.5, str. 37). Odstąpiono również od kalibrowania ilości zachorowań na gripę, podejście te szerzej uargumentowano w następnym punkcie dyskusji.

Wartość bazowego współczynnika reprodukcji

Prawdopodobieństwo zarażenia wirusem grypy przy kontakcie wyznaczono na podstawie przyjętego bazowego współczynnika reprodukcji. Jego wartość oszacowano na podstawie wartości przyjętej w opublikowanym modelu o podobnej strukturze *Vynnycky 2008*. Jej przyjęcie w analizie prowadzi do oczekiwanej liczby zachorowań na gripę w Polsce, wobec czego zdecydowano się odstąpić od jego dokładnej kalibracji względem danych PZH, w szczególności uwzględniając możliwe niedoszacowanie ilości zachorowań na gripę rocznie obliczonej na podstawie tych danych.

W związku z pozytywną oceną walidacji modelu w zakresie ilości zachorowań (rozdział 5.3.1, str. 66) uznano takie postępowanie za słuszne, niemniej zdecydowano się uznać je za ograniczenie analizy, gdyż rzeczywista wartość tego parametru w warunkach Polskich nie jest możliwa do wyznaczenia.

9 Dyskusja

Analiza została przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów, to jest w formie preferowanej przez AOTMiT. Porównywano dwa scenariusze, w których przedstawiono obecną strategię profilaktyki grypy w Polsce (scenariusz aktualny) oraz strategię profilaktyki uwzględniającą pozytywną refundację szczepionki Fluenz Tetra® u dzieci w wieku od 2 do 4 lat.

Na potrzeby analizy zaadaptowano do warunków polskich model farmakoekonomiczny przygotowany przez firmę Wickenstones pierwotnie dla warunków brytyjskich. Wykorzystany model miał strukturę dynamicznego modelu transmisji choroby SEIR. Taka struktura modelu pozwalała oszacować efekty

zdrowotne osiągane nie tylko u zaszczepionych pacjentów, ale także te wynikające ze zjawiska odporności zbiorowej w całej populacji ogólnej.

Wyniki analizy podstawowej wskazują na kosztową efektywność strategii profilaktyki grypy uwzględniającej refundację szczepionki Fluenz Tetra® z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, wartości ICUR wynoszą odpowiednio 10 931,88 zł/QALY oraz 23 027,27 zł/QALY i znajdują się znacząco poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, który wynosi 139 953 zł/QALY. Z perspektywy społecznej refundacja szczepionki Fluenz Tetra® wiąże się z oszczędnościami, przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Koszty pośrednie stanowią większość kosztów związanych z grypą sezonową, według dostępnych oszacowań odpowiadają za 86% całkowitego kosztu w Polsce (*EY 2013*). W analizie z perspektywy społecznej stanowią one również 86% całkowitych kosztów. Z tego też powodu uznaje się, że w ocenie ekonomicznej strategii profilaktyki grypy perspektywa społeczna powinna zostać uznana za nadrzędną, gdyż wyniki uzyskane po jej przyjęciu najlepiej oddają realne obciążenie, jakie stanowią roczne epidemie grypy.

Grypa wiąże się również ze znacznym obciążeniem dla systemu ochrony zdrowia w Polsce, najnowsze dane PZH dotyczące 2017 roku wskazują na ponad pięć milionów zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce. Na podstawie przeprowadzonego modelowania szacuje się, że refundacja szczepionki Fluenz Tetra® pozwoli uniknąć 7,6 tys. wizyt lekarskich oraz 161 hospitalizacji związanych z zachorowaniami na grypę w przeciętnym sezonie epidemiologicznym.

Wyniki walidacji zewnętrznej wskazują na wysoką zgodność wyników przewidywanych przez model z danymi PZH dotyczącymi zachorowań na grypę, a także z podziałem i wielkością kosztów przedstawionymi w raporcie „Grypa i jej koszty” przygotowanym przez firmę Ernst & Young (*EY 2013*).

W ramach walidacji konwergencji modelu przeprowadzono systematyczny przegląd analiz ekonomicznych, w którym odnaleziono jedną analizę oceniającą kosztową efektywność wprowadzenia refundacji szczepionek LAIV w grupie dzieci od 2 do 17 lat w warunkach francuskich (*Gerlier 2017*). Odnaleziona analiza również korzystała z dynamicznego modelu transmisji choroby, jednak różniła się przyjętą techniką analityczną. Przeprowadzoną ją w formie analizy efektywności kosztów, której głównym wynikiem jest wartość wskaźnika ICER, czyli wysokość inkrementalnego kosztu za jeden dodatkowy rok życia. Wykazała ona, że stosowanie szczepionki LAIV przeciw grypie w populacji dzieci jest kosztowo opłacalne zarówno z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, jak i społecznej.

W procesie doboru danych wejściowych do modelu starano się zmaksymalizować wiarygodność oszacowań wykorzystanych parametrów. Ze względu na rozbudowaną konstrukcję modelu, korzystano z szerokiego zakresu danych i źródeł, co miało nieunikniony wpływ na heterogeniczność parametrów. Celem uwiarygodnienia wyników modelu, o ile było to możliwe korzystano z dostępnych danych specyficznych dla warunków Polskich. Dane demograficzne oraz epidemiologiczne pochodziły z dostępnych polskich baz danych (GUS, PZH), również uwzględniona w modelu struktura kontaktów interpersonalnych była wyznaczona w populacji polskiej (*Mossong 2008*).

Przeprowadzono również szeroką analizę wrażliwości, w której sprawdzono wpływ przyjętych założeń oraz wartości parametrów wejściowych na wyniki modelowania. Wyniki okazały się być stabilne, żaden z rozważanych scenariuszy w deterministycznej analizie wrażliwości nie doprowadził do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej z punktu widzenia perspektyw płatnika oraz wspólnej. Trzy z testowanych scenariuszy doprowadziły za to do zmiany wnioskowania z dominacji scenariusza uwzględniającego refundację szczepionki Fluenz Tetra® na kosztową efektywność tego scenariusza z punktu widzenia perspektywy społecznej. W ramach analizy wrażliwości stwierdzono również, że parametrami generującym największą zmienność są parametry związane z kluczowymi wynikami modelu: koszty szczepień, zapobieganiu przedwczesnej śmiertelności oraz ilość zachorowań ogółem. Probabilistyczna analiza wrażliwości dodatkowo potwierdziła wyniki analizy podstawowej, żadna z przeprowadzonych symulacji nie zmieniała wnioskowania, zarówno z perspektyw płatnika publicznego i wspólnej (kosztowa opłacalność scenariusza nowego), a po przyjęciu perspektywy społecznej jedynie nieznaczny odsetek symulacji zmienił wnioskowanie analizy, 95% przedział ufności dla wskaźnika ICUR znajdował się całkowicie poniżej wartości zerowej.

Przykładem skutecznego wprowadzenia programu zapobiegania grypie wśród dzieci jest program szczepień działający od sezonu 2013/14 w Wielkiej Brytanii. W pierwszych dwóch sezonach dzieci w wieku 2 i 3 lat szczepione były trójwartymi żywymi atenuowanymi szczepionkami (tLAIV), a od sezonu 2015/16 do programu włączono szczepionkę czterowalentną. Ze względu na obserwowaną wysoką skuteczność LAIV, program rozszerzono na wszystkie dzieci w wieku od 2 do 6 lat (*Pebody 2017*). Efekty zdrowotne programu osiągnięte w sezonie 2015/16 zostały szczegółowo opisane w publikacjach *Pebody 2016* oraz *Pebody 2017*. Potwierdzają one skuteczność szczepionek LAIV zarówno w zapobieganiu zachorowaniom na grypę, jak i związanym z nimi hospitalizacjom. W aktualnym sezonie (2018/19) do brytyjskiego programu szczepień kwalifikują się dzieci w wieku od 2 do 10 lat (*NHS 2018*). Brytyjski Narodowy Fundusz Zdrowia (NHS) zwraca uwagę, że program szczepień u dzieci wpływa po-

zytywnie również na ilość zachorowań w innych grupach wiekowych, co wynika z występowania zjawiska odporności zbiorowiskowej. Skuteczność żywej atenuowanej szczepionki podawanej w programie również oceniono pozytywnie, ze szczególnym podkreśleniem jej potencjału w indukowaniu ochrony również na szczepy wirusa, które podległy przesunięciu genetycznemu względem tych zawartych w szczepionce.

10 Wnioski końcowe

Strategia profilaktyki grypy sezonowej przedstawiona w scenariuszu nowym, który zakłada pozytywną decyzję refundacyjną dla szczepionki Fluenz Tetra® w grupie wiekowej dzieci od 2 do 4 lat jest kosztowo efektywna z punktu widzenia perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, a z perspektywy społecznej jest to strategia dominująca, tzn. taka, która generuje oszczędności przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Wartości ICUR z perspektyw płatnika oraz wspólnej wynoszą odpowiednio 10 932 zł/QALY i 23 027 zł/QALY. Obie te wartości znajdują się poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 139 953 zł/QALY. Analiza z punktu widzenia perspektywy społecznej wskazuje na oszczędności w scenariuszu nowym, co związane jest z znacznym obciążeniem społecznym w postaci absenteizmu i prezenteizmu w pracy podczas zachorowania na grypę.

Strategia szczepienia dzieci pozwala na uniknięcie zachorowań w grupie, która cechuje się sporą ilością kontaktów interpersonalnych, przez co teoretyczne zarażenie wirusem grypy może prowadzić do wielu zarażeń wtórnych. Wykorzystany w analizie model dynamiczny o strukturze SEIR pozwala na oszacowanie efektów pośrednich w całej populacji, dzięki czemu otrzymane wyniki są bliższe rzeczywistości niż przy skorzystaniu w analizie z modelu statycznego.

Tabela 50. Macierz kontaktów dla danych polskich dotycząca kontaktów fizycznych (Mossong 2008).

age of contact	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
00-04	1,18	0,54	0,21	0,09	0,20	0,37	0,31	0,21	0,11	0,11	0,29	0,21	0,20	0,16	0,23
05-09	0,66	4,30	0,84	0,22	0,05	0,20	0,51	0,58	0,31	0,07	0,18	0,42	0,24	0,36	0,20
10-14	0,56	0,87	7,39	0,64	0,11	0,10	0,64	0,56	0,42	0,15	0,24	0,29	0,15	0,20	0,20
15-19	0,35	0,27	1,42	7,77	1,16	0,47	0,31	0,47	0,77	0,48	0,40	0,39	0,24	0,24	0,37
20-24	0,55	0,26	0,28	1,06	3,72	1,65	0,69	0,73	0,87	0,62	0,81	0,42	0,34	0,28	0,23
25-29	1,12	0,64	0,30	0,44	1,25	2,27	1,26	1,42	0,89	0,69	0,94	0,69	0,46	0,40	0,20
30-34	0,94	1,00	0,57	0,22	0,48	0,95	1,25	1,58	0,79	0,61	0,73	0,68	0,59	0,52	0,23
35-39	0,67	0,60	0,63	0,46	0,31	0,52	1,02	2,05	0,95	0,48	0,53	0,44	0,39	0,24	0,46
40-44	0,27	0,40	0,52	0,52	0,38	0,60	0,72	0,98	1,55	0,69	0,84	0,31	0,58	0,40	0,40
45-49	0,31	0,37	0,40	0,41	0,49	0,53	0,69	0,68	0,94	1,28	1,11	0,58	0,10	0,36	0,51
50-54	0,46	0,35	0,15	0,24	0,52	0,65	0,49	0,55	0,55	0,75	1,02	0,71	0,25	0,36	0,51
55-59	0,47	0,41	0,13	0,15	0,30	0,30	0,30	0,45	0,47	0,33	0,58	1,21	0,44	0,32	0,37
60-64	0,21	0,23	0,13	0,09	0,08	0,15	0,28	0,31	0,24	0,20	0,26	0,50	0,69	0,32	0,46
65-69	0,21	0,14	0,09	0,12	0,05	0,08	0,10	0,29	0,23	0,16	0,08	0,27	0,41	0,52	0,43
70+	0,20	0,28	0,26	0,12	0,13	0,20	0,13	0,48	0,26	0,39	0,45	0,42	0,42	0,28	0,80

11.4 Dane PZH

W analizie korzystano z danych Państwowego Zakładu Higieny (PZH), który zajmuje się monitorowaniem sytuacji epidemiologicznej w Polsce.

11.4.1 Przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie

W celu oszacowania czasu trwania odporności naturalnej koniecznym było wyznaczenie odsetków zachorowań w podziale na podtypy grypy (A lub B). Do tego celu wykorzystano dane dotyczące potwierdzonych laboratoryjnie przypadków zakażeń wirusami grypy z ostatnich pięciu sezonów epidemiologicznych.

Tabela 51. Dane z raportów PZH dotyczące ilości przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie w danych sezonach epidemiologicznych.

Sezon epidemiologiczny	Ilość przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie	Ilość potwierdzonych przypadków grypy wywołanej wirusem podtypu A	Ilość potwierdzonych przypadków grypy wywołanej wirusem podtypu B
2013/2014	86	83	3
2014/2015	222	114	108
2015/2016	645	317	328
2016/2017	618	612	6
2017/2018	714	209	505
łącznie	2 285	1 335	950
Odsetek	100%	58,4%	41,6%

Na podstawie danych z raportów PZH przyjęto, że za 58,4% zachorowań odpowiada wirus grypy o podtypie A, a za 41,6% odpowiada wirus grypy o podtypie B.

11.5 Indeks CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017

Korzystając z bazy danych Bank Danych Lokalnych wyznaczono wartości indeksu CPI (ang. Consumer Price Index) w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017.

Tabela 52. Wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017.

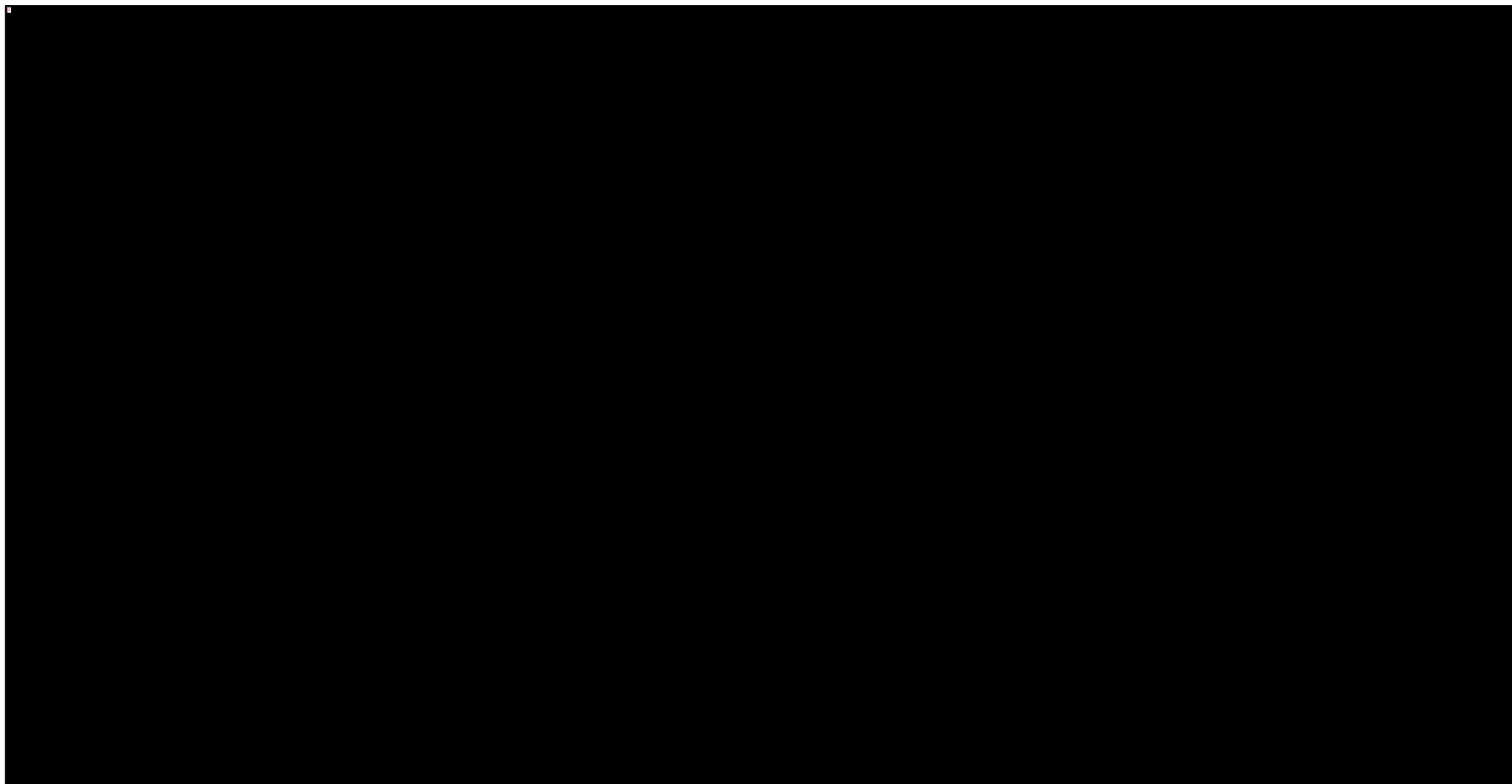
Rok	Wartość CPI	Skumulowana wartość (od 2008 roku)
2008	103,4	103,4
2009	103,2	106,7
2010	102,9	109,8
2011	104,5	114,7
2012	103,2	118,4
2013	101,8	120,5
2014	100,2	120,8
2015	101,9	123,1
2016	99,2	122,1
2017	1,01	123,6

Wartość skumulowaną wskaźnika CPI wykorzystano do przeniesienia kosztów leków stosowanych w ramach leczenia objawowego z roku 2007 na 2018.

11.6 Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (analiza probabilistyczna)

Na kolejnych stronach załączono wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiające wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości. Każdy punkt odpowiada jednej z tysięcy przeprowadzonych symulacji. Czerwonym trójkątem zaznaczono na wykresach wyniki analizy podstawowej.

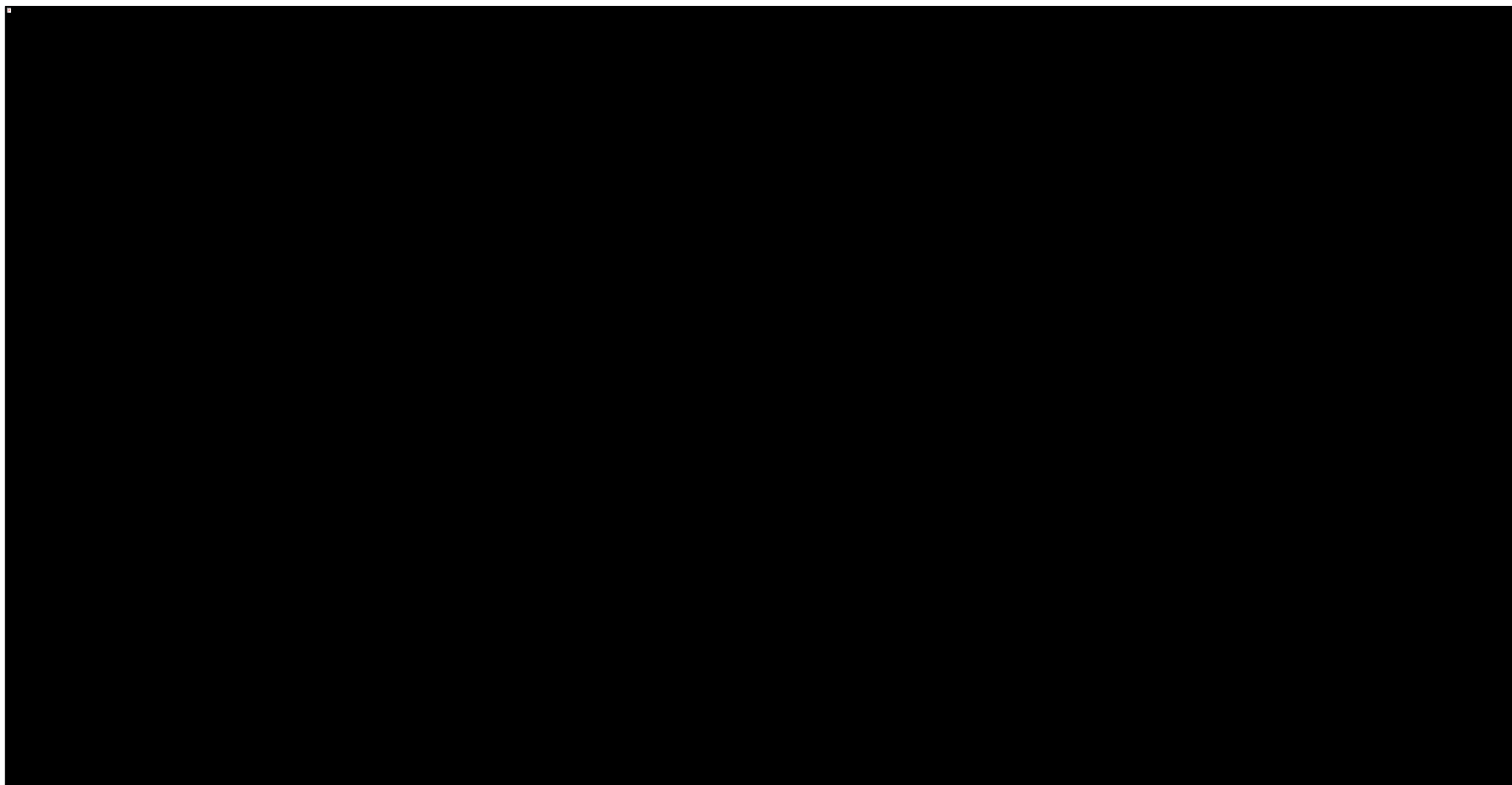
Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od
ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

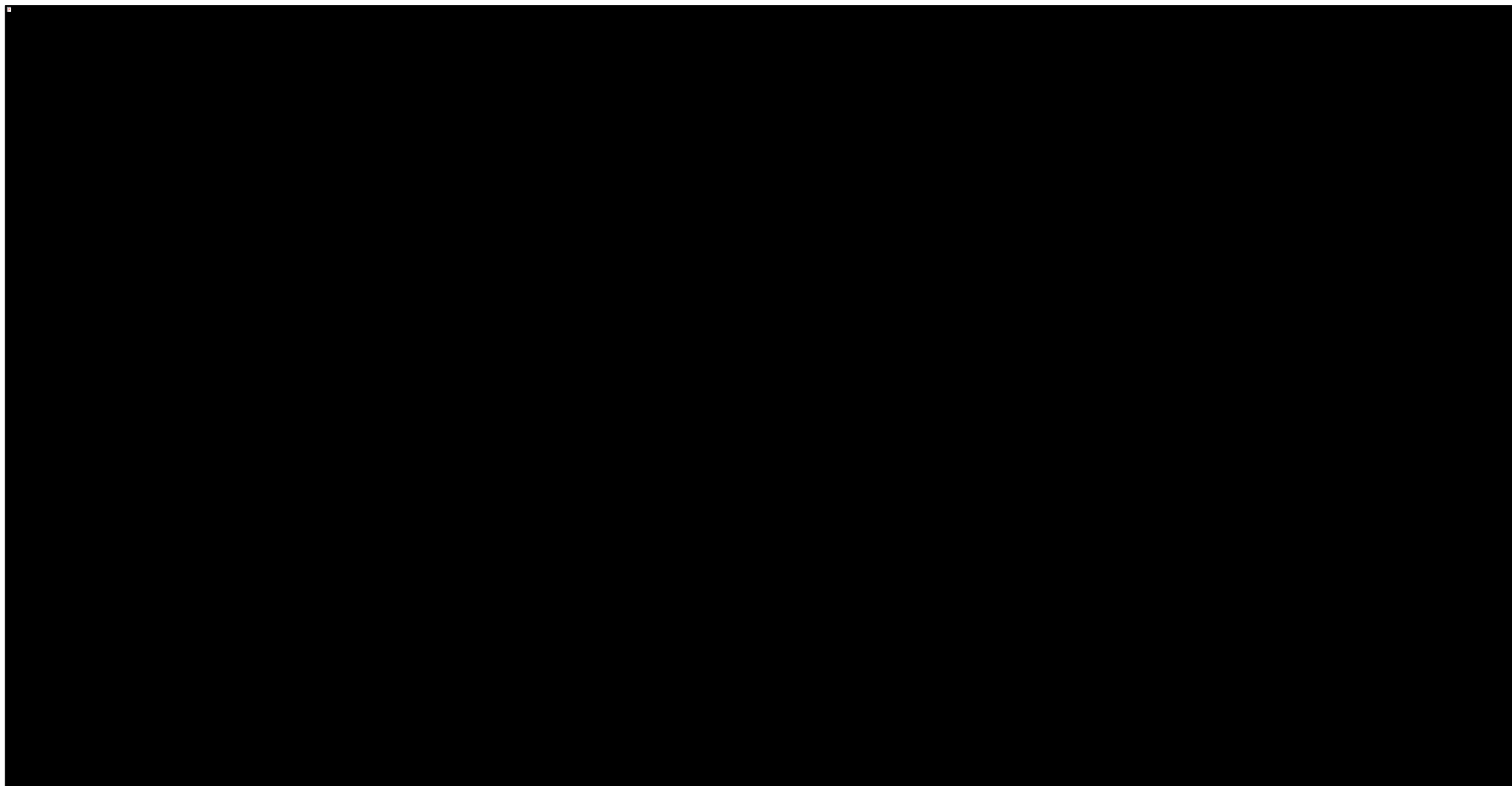
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od
ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa społeczna.



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od
ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Spis Tabel

Tabela 1. Porównywane strategie profilaktyki grypy sezonowej.	15
Tabela 2. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Fluenz Tetra®.	17
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra®.	18
Tabela 4. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	21
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.	22
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.	22
Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	24
Tabela 9. Skuteczność czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie oraz czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie.	36
Tabela 10. Liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) na podstawie <i>EuroMOMO 2017</i>	39
Tabela 11. Prawdopodobieństwo zgonu / epizodu grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.	39
Tabela 12. Utracone lata życia / QALY w wyniku zgonu z powodu grypy.	40
Tabela 13. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków grypy potwierdzonych laboratoryjnie.	41
Tabela 14. Prawdopodobieństwo hospitalizacji / epizodu grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.	42
Tabela 15. Struktura demograficzna Polski na rok 2018.	43
Tabela 16. Śmiertelność naturalna w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu oraz wskaźnik narodzin w Polsce na rok 2017.	44
Tabela 17. Macierz kontaktów opracowana na podstawie <i>Mossong 2008</i> (dane Polskie dotyczące kontaktów fizycznych).	45
Tabela 18. Zaszczepialność na grypę w Polsce. Stan na 2016 rok.	47
Tabela 19. [REDAKTOWANE]	47
Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące przyjętych odsetków.	48
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	50
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	50
Tabela 22. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem grypy.	51
Tabela 23. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.	53
Tabela 24. Wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski na podstawie <i>Golicki 2015</i>	56
Tabela 25. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Fluenz Tetra®.	58
Tabela 26. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Vaixgrip Tetra®.	59

Tabela 27. Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.....	60
Tabela 28. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2017 r.	61
Tabela 29. Parametry służące do oszacowania kosztów absencji chorobowej oraz obniżonej efektywności w pracy.....	62
Tabela 30. Oszacowanie kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na grypę.	63
Tabela 31. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	65
Tabela 32. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie.	66
Tabela 33. Zestawienie kosztów grypy wyznaczonych w modelu z raportem <i>EY 2013</i>	68
Tabela 34. Wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.	68
Tabela 35. Parametry i założenia oceniane w deterministycznej analizie wrażliwości.....	72
Tabela 36. Parametry i przypisane im rozkłady uwzględnione w analizie probabilistycznej.....	74
Tabela 37. Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu.....	77
Tabela 38. Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.....	78
Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (PPP).....	79
Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).	79
Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej.	81
Tabela 42. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.	82
Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP).	83
Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).	87
Tabela 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.....	91
Tabela 46. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa płatnika publicznego (PPP).	93
Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P). ..	94
Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa społeczna.	96
Tabela 49. Macierz kontaktów dla danych polskich dotycząca kontaktów fizycznych (<i>Mossong 2008</i>).	104
Tabela 50. Dane z raportów PZH dotyczące ilości przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie w danych sezonach epidemiologicznych.	106
Tabela 51. Wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017.	107

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra.....	23
Wykres 2. Liczba zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce w latach 2000-2009 na podstawie danych PZH.	27
Wykres 3. Schemat przebiegu dynamicznego modelu.....	29
Wykres 4. Prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie względem czasu.	46
Wykres 5. [REDACTED].....	48
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	52
Wykres 6. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP).	86
Wykres 7. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP+P).	90
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa płatnika publicznego.....	94
Wykres 9. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców.	95
Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa społeczna.	97
Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa płatnika publicznego (PPP). .	108
Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P).	109
Wykres 13. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa społeczna.....	110

Piśmiennictwo

- AE Vaxigrip Te-tra® 2017** Aestimo s.c. Vaxigrip Tetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia. Analiza ekonomiczna. Kraków 2017.
- AKL Fluenz Tetra® 2019** ██████████ i wsp. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Fluenz Terra® 2019** ██████████ i wsp. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2019.
- Baguelin 2010** Baguelin M, van Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: A real-time economic evaluation. *Vaccine* 28 (2010): 2370-2384.
- 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):942-41.
- BIA Fluenz Tetra® 2019** ██████████ i wsp. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2019.
- Blicke 2014** Blicke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-Like-Illness and Clinically Diagnosed Flu: Disease Burden, Costs and Quality of Life for Patients Seeking Ambulatory Care or No Professional Care at All. *PLoS One.* 2014 Jul 17;9(7):e102634.
- Carrat 2008** Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr 1;167(7):775-85.
- 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.
- ChPL Fluenz Te-tra®** Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra® aerozol do nosa zawiesina. Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137428/anx_137428_pl.pdf , data dostępu: 15.01.2019.
- De Serres 2013** De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill.* 2013 Sep 12;18(37).
- EuroMOMO 2017** Winter season 2016/17 mortality summary report from the EuroMOMO network. Dostęp online: http://www.euromomo.eu/methods/pdf/winter_season_summary_2016_17.pdf , data dostępu: 18.01.2019.
- EY 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Warszawa 2013. Dostęp online: <http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/dla-pracodawcow/Grypa-i-jej-koszty-w-Polsce.pdf> , data dostępu: 15.01.2019.

- EY 2013a** Ernst & Young. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013. Dostęp online: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/\\$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf), data dostępu: 15.01.2019.
- FLU FORUM 2017** Antczak A, Jahnz-Różyk K, Krzywański J, Kuchar E, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018. Dostęp online: http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/poradnik_2017_aktualizacja.pdf, data dostępu: 15.01.2019.
- Fragaszy 2017** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jan; 12(1): 171–182.
- Gerlier 2017** Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Apr;15(2):261-276.
- Gibson 2016** Gibson E, Begum N, Martín-Torres F, Aurélio Safadi M, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *J Mark Access Health Policy*. 2016; 4.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 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.
- HAS 2015** Haute Autorite de Sante. Avis d'efficience. Fluenz Tetra® (vaccin grippal, vivant atténue nasal tétravalent). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/fluenz_tetra_20150609_avis_efficience.pdf, data dostępu: 17.01.2019.
- 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.
- HTA Consulting 2014** HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Warszawa 2014. Dostęp online: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf, data dostępu: 15.01.2019.
- Jackson 2013** Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013 Apr 19;31(17):2165-8.
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD004879.
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia*; 2007;5/2008;1
- 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.

- Mossong 2008** Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008 Mar 25;5(3):e74.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Dostęp online: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>, data dostępu 13.12.2018 r.
- MZ 27/02/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r>, data dostępu: 11.03.2019.
- NHS 2018** National Health Service England. The national flu immunisation programme 2018/19. 26 marca 2018 r. Dostęp online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf, data dostępu: 30.01.2019.
- Pebody 2015** Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Yonova I, Ellis J, Steinberger S, Donati M, Elliot AJ, Hughes HE, Pathirannehelage S, Mullett D, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill.* 2015; Oct 01; 20(39).
- Pebody 2016** Pebody RG, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenemy J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-the-season results. *Euro Surveill.* 2016; Sept 22; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody RG, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill.* 2017 Jan 26;22(4).
- 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 Feb 14;165(3):265-72.
- Thorrington 2016** Thorrington D, Balasegaram S, Cleary P, Hay C, Eames K. Social and Economic Impacts of School Influenza Outbreaks in England: Survey of Caregivers. *J Sch Health.* 2017 Mar;87(3):209-216.
- 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.

- 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 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; 6(3): e17030.
- Velasco 2009** Velasco PR, Villar FA, Martinez-Zarate PM. 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.
- Vynnycky 2008** Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine.* 2008 Sep 26;26(41):5321-30.
- Yang 2017** Yang J, Jit M, Zheng Y, Feng L, Liu X, Wu JT, Yu H. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey. *BMC Infect Dis.* 2017 Oct 16;17(1):686.
- Zawłocka 2016** Zawłocka E, Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. *Nowa Pediatria* 3/2016, s. 98-104.