

ANALIZA EKONOMICZNA

Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych

Wersja 1.00
Kraków, lipiec 2019 r.

Autorzy:



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Streszczenie	6
1. Wstęp	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem decyzyjny	9
1.3. Problem zdrowotny	10
1.4. Oceniana interwencja i komparatory oraz aktualny sposób finansowania szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce	11
1.5. Zakładane warunki finansowania szczepionki Rotarix® ze środków publicznych.....	12
1.6. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy	12
2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	14
2.1. Strategia analityczna	14
2.2. Perspektywa analizy	14
2.3. Horyzont czasowy	15
2.4. Technika analityczna	15
2.5. Dyskontowanie	17
2.6. Analiza wrażliwości	18
2.7. Próg opłacalności	19
3. Model ekonomiczny.....	20
3.1. Struktura modelu	20
3.2. Założenia modelu.....	23
4. Dane uwzględnione w analizie.....	24
4.1. Dane dotyczące populacji oraz wiek szczepienia przeciwko rotawirusom	24
4.2. Przeciętne dalsze trwanie życia	25
4.3. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia	25
4.4. Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom	26
4.5. Ochrona populacyjna.....	29
4.6. Dane dotyczące poziomu wyszczepialności.....	30
4.7. Zapadalność oraz interwencje medyczne z powodu zakażenia rotawirusami	32
4.8. Zgony z powodu zakażenia rotawirusami	47
4.9. Zakażenia rotawirusowe wewnątrzszpitalne.....	48
4.10. Ocena kosztów	49
4.11. Zestawienie danych wejściowych	54
5. Walidacja.....	58
5.1. Walidacja wewnętrzna	58
5.2. Walidacja konwergencji.....	58
5.3. Walidacja zewnętrzna.....	61
6. Wyniki analizy ekonomicznej – Rotarix® vs brak szczepienia	63
6.1. Wyniki zdrowotne.....	63
6.2. Wyniki ekonomiczne.....	64
6.3. Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	65
6.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto szczepionki Rotarix.....	66
6.5. Wyniki analizy wrażliwości.....	66
7. Wyniki analizy ekonomicznej – Rotarix® vs Rotateq®	76
8. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe	79
9. Dyskusja i ograniczenia	81
10. Bibliografia	83

11. Spis tabel	91
12. Spis rysunków.....	93
13. Aneks.....	94
13.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania	94
13.2. Odnalezione analizy ekonomiczne.....	99
13.3. Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia	119
13.4. Wykluczone doniesienia naukowe wraz z przyczyną wykluczenia.....	121

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Analiza ekonomiczna (<i>Economic Analysis</i>)
AK	Analiza Kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
bd	Brak danych (<i>No data available</i>)
CEA Registry	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CRD	Brytyjska instytucja zajmująca się HTA (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dobową dawką leku (<i>Defined Daily Dose</i>)
GE	Zapalenie żołądka i jelit (<i>Gastroenteritis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Statistics Poland</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów (<i>Diagnosis-Related Group</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NS	Nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
p	Wartość p (<i>p-value</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto (<i>Gross Domestic Product</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSO	Program Szczepień Ochronnych (<i>Immunization Programme</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RV1	Monowalentna ludzka szczepionka przeciwko rotawirusom (<i>Monovalent human rotavirus vaccine</i>)
RV5	Pięciowalentna ludzko-bydlęca szczepionka przeciwko rotawirusom (<i>Pentavalent human-bovine rotavirus vaccine</i>)
RVGE	Zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami (<i>Rotavirus gastroenteritis</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy / Izba przyjęć
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW B	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix® (GlaxoSmithKline) stosowanej w ramach programu szczepień ochronnych (PSO) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. W analizie porównano profilaktykę zakażeń rotawirusami z zastosowaniem produktu Rotarix® (RV1) ze szczepieniem przeciwko zakażeniom rotawirusami z zastosowaniem produktu RotaTeq® (RV5) oraz z aktualną praktyką stosowaną w Polsce – brak działań profilaktycznych (naturalny przebieg choroby) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż jedyną technologią opcjonalną dla szczepionki Rotarix® w określonym powyżej wskazaniu jest szczepionka RotaTeq®.

Metodyka analizy

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny model populacyjny (*semi-dynamic*) w 10-letnim horyzoncie czasowym – *RoseDynea*), badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie ekonomicznej analizy ocenianej technologii medycznej polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów oraz dane demograficzne i epidemiologiczne.

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, niż te wykorzystane w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych, w tym bazy The CEA Registry oraz Pubmed. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Dane kosztowe pochodziły przede wszystkim z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz publikacji NFZ, a także od Zamawiającego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości następujących kategorii kosztowych: koszt szczepienia (w tym koszt szczepionki oraz jej podania), koszt leczenia zakażeń rotawirusami (tj. koszt wizyty w POZ, koszt wizyty w SOR oraz koszt hospitalizacji). Całkowity koszt ocenianych technologii medycznych policzono jako sumę wymienionych kosztów. W celu określenia efektów zdrowotnych szczepienia przeciwko rotawirusom względem braku szczepienia posłużono się przede wszystkim wynikami badania oceniającego wpływ szczepień przeciwko rotawirusom - RotaBIS (Standaert 2016).

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. W ramach oceny przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (86 scenariuszy) oraz przeanalizowano 4 inne warianty analizy, przyjmując inne założenia odnośnie do stóp dyskontowych oraz efektu ochrony populacyjnej.

Analiza ekonomiczna dla porównania RV1 z brakiem szczepienia składa się z analizy użyteczności kosztów (za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jego jakość (*Quality Adjusted Life Years* – QALY)). Wybrano analizę użyteczności kosztów, ponieważ umożliwia ona uwzględnienie wpływu badanej interwencji na jakość życia związaną ze zdrowiem. Podejście to jest zgodne z wymaganiami Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r., zgodnie z którymi w pierwszej kolejności, jeśli jest to możliwe, należy oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, ocenianą technologią. W przypadku porównania RV1 z RV5 przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w warunkach polskich, ponieważ w przypadku szczepień obowiązkowych nie występuje współpłacenie świadczeniobiorcy za świadczenia zdrowotne.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna spełnia wymagania określone dla analiz ekonomicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we

wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388).

Wyniki analizy dla porównania RV1 vs brak szczepienia

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki Rotarix® [REDAKTOWANE] względem braku szczepienia u niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w analizowanym horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrem QALY. Oszacowana w modelu efektywność (średnia utrata wartości QALY) wynosiła

[REDAKTOWANE]

Sumaryczna kwota wydatków płatnika w scenariuszu obejmującym szczepienie została oszacowana na

[REDAKTOWANE]

Szczepienie przeciwko rotawirusom jest interwencją skuteczniejszą, lecz droższą względem braku szczepienia. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] a zatem oceniana interwencja jest technologią opłacalną kosztowo.

Progowa cena zbytu netto

Progowa cena zbytu netto szczepionki Rotarix® [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się stosunkowo niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej.

Wykazano, iż zmiana większości z 43 ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej i [REDAKTOWANE] przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki Rotarix® względem braku szczepień (wartość ICUR poniżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, który wynosi obecnie 139 953,00 zł). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy dla porównania RV1 vs RV5

[REDAKTOWANE]



Wnioski końcowe

Dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń rotawirusami wskazują, że prawie wszystkie dzieci będą zakażone tym wirusem po raz pierwszy przed ukończeniem 5 roku życia. Wykazano, iż szczepienie szczepionką Rotarix® jest [redacted]. Wprowadzenie powszechnych obowiązkowych szczepień przeciwko rotawirusom w ramach programu szczepień ochronnych, mimo znacznych nakładów finansowych w pierwszym okresie życia dzieci, może przynieść potencjalne oszczędności związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnego zakażenia rotawirusowego wymagającego hospitalizacji w późniejszym okresie. Poprzez zmniejszenie liczby koniecznych wizyt u lekarza lub w SOR, odciąża również sektor podstawowej opieki zdrowotnej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce szczepionki Rotarix® stosowanej w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem.

W analizie porównano profilaktykę zakażeń rotawirusami z zastosowaniem produktu Rotarix® (RV1) ze szczepieniem przeciwko zakażeniom rotawirusami z zastosowaniem produktu RotaTeq® (RV5) oraz z aktualną praktyką stosowaną/finansowaną ze środków publicznych w Polsce – brak działań profilaktycznych (naturalny przebieg choroby) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD) [1] oraz analizie klinicznej (AK) [2], w których stwierdzono, iż jedyną technologią opcjonalną dla szczepionki Rotarix® w określonym powyżej wskazaniu jest szczepionka RotaTeq®.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) przy uwzględnieniu braku współpłacenia przez świadczeniobiorcę za technologie medyczne w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [4] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) [5].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego [1] jasno sprecyzowano badaną interwencję – szczepionka Rotarix®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Tabela 1. Schemat PICO

Populacja	niemowlęta w wieku od 6 do 24 tygodni, które mogą być poddane szczepieniom w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem
Interwencja	<p>RV1 - szczepienie produktem Rotarix® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania określonym w ChPL (czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem)</p> <p>Szczepionka podawana w schemacie 2-dawkowym z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie</p> <p>W przypadku wystąpienia choroby rotawirusowej dzieci leczone są według aktualnych standardów medycznych w Polsce</p>
Komparatory	<p>Brak szczepienia – brak profilaktyki przeciwko zakażeniom rotawirusami (naturalny przebieg choroby)</p> <p>RV5 - szczepienie produktem RotaTeq® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania określonym w ChPL (czynne uodpornienie niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem)</p> <p>Szczepionka podawana w schemacie 3-dawkowym z przerwą pomiędzy dawkami wynoszącą co najmniej 4 tygodnie</p> <p>W przypadku wystąpienia choroby rotawirusowej dzieci leczone są według aktualnych standardów medycznych w Polsce</p>
Wyniki	<p>lata życia skorygowane o jakość (QALYs)</p> <p>wystąpienie biegunki rotawirusowej</p> <p>zgon z powodu zakażenia rotawirusami</p> <p>hospitalizacja lub inna interwencja medyczna z powodu zakażenia rotawirusami</p> <p>rotawirusowe zakażenie wewnątrzszpitalne</p> <p>koszty szczepień przeciwko rotawirusom</p> <p>koszty leczenia zapalenia żołądka i jelit wywołanego przez rotawirusy (w tym koszty hospitalizacji)</p> <p>koszty całkowite</p> <p>inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR)</p>

1.3. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w APD, będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [1].

Biegunki stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Biegunki rotawirusowe stanowią u dzieci częstą przyczynę przyjęć do szpitala oraz występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zakażenia rotawirusami stanowią ważny problem zdrowia publicznego. Zakażenia rotawirusowe są bardzo powszechne i szacuje się, że do 4. - 5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [1].

1.4. Oceniana interwencja i komparatory oraz aktualny sposób finansowania szczepień przeciwko rotawirusom w Polsce

Szczegółowy opis interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, w ocenianym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w APD, będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [1].

W Polsce dostępne są dwie szczepionki przeciwko rotawirusom - oceniana interwencja (Rotarix®; RV1; szczepionka monowalentna zawierająca ludzki szczep rotawirusa G1P[8]) oraz komparator (RotaTeq®; RV5; szczepionka pentawalentna pochodzenia ludzko-bydłęcego). Obie szczepionki podawane są doustnie - pierwsza z nich w schemacie 2-dawkowym, natomiast druga w schemacie 3-dawkowym. Żadna ze szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych (z wyjątkiem możliwości finansowania ze środków publicznych w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej) i brak innych metod profilaktycznych zapobiegających zakażeniom rotawirusem finansowanych ze środków publicznych [1].

Szczepionka Rotarix®, zgodnie z ChPL, jest wskazana do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, natomiast szczepionka RotaTeq®, zgodnie z ChPL, jest wskazana do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem [1].

W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2019 opublikowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego szczepienie przeciwko rotawirusom znajduje się na liście szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia. Szczepienie to, zgodnie z PSO, może być podawane doustnie (liczba dawek i cykl szczepienia według wskazań producenta

szczepionki) dzieciom od 6 tygodnia życia do 24 tygodnia życia. Szczepionkę przeciw rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami [7].

Z powodu braku narodowego powszechnego programu szczepień przeciwko rotawirusom szczepionki przeciw rotawirusom dostępne są w Polsce wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne oraz ewentualnie poprzez programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego i inne instytucje w obrębie społeczności lokalnych.

1.5. Zakładane warunki finansowania szczepionki Rotarix® ze środków publicznych

Niniejszą analizę przeprowadzono przy założeniu, że szczepienie przeciwko rotawirusom zostanie wprowadzone do kalendarza obowiązkowych szczepień ochronnych u dzieci. Zasady dotyczące finansowania i wyboru konkretnego produktu leczniczego będą takie same jak w przypadku innych szczepień obowiązkowych. Zakłada się brak odpłatności świadczeniobiorcy. Wybór produktu leczniczego będzie odbywał się w oparciu o wyniki przeprowadzonego postępowania przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

1.6. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy

Zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [4], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Ze względu na to, iż obecnie brak refundowanych technologii opcjonalnych dla produktu leczniczego Rotarix® w ocenianym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy.

Należy zaznaczyć, że produkty lecznicze (szczepionki) stosowane w ramach obowiązkowych szczepień ochronnych są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia, a nie ze środków publicznych znajdujących się w dyspozycji Narodowego Funduszu Zdrowia i nie podlegają regulacjom określonym we wskazanej powyżej Ustawie. Szczepionki są nabywane przez MZ po

przeprowadzeniu zamówienia centralnego przeprowadzonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny model populacyjny (*semi-dynamic*) w 10-letnim horyzoncie czasowym – *RoseDynea*), badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie analizy ekonomicznej ocenianej technologii medycznej (szczepionka Rotarix®) polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego (zachowując oryginalną strukturę oraz część założeń i wartości parametrów modelu centralnego) do polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z zakażeniami rotawirusowymi (w tym hospitalizacje, wizyty u lekarza POZ oraz w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć) i wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacja kosztów jednostkowych) oraz polskie dane demograficzne i epidemiologiczne. Szczegółowy opis i założenia modelu przedstawiono w rozdziale 3.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została przeglądem systematycznym, w którym oceniono skuteczność oraz profil bezpieczeństwa szczepionki Rotarix® w porównaniu do braku szczepienia/placebo oraz względem szczepionki RotaTeq® [2]. Parametry kliniczne przyjęte w modelu oceniono pod kątem zgodności z przeprowadzoną analizą kliniczną [2] oraz przeglądem systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia (rozdział 4.3).

2.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT odnośnie do przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) w warunkach polskich. Nie przeprowadzono analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców w przypadku szczepień obowiązkowych stosowanych u dzieci w Polsce.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego (koszty szczepienia przeciwko rotawirusom, a także koszty diagnostyki i leczenia zakażenia rotawirusowego). Diagnostyka i leczenie zakażeń rotawirusowych w Polsce finansowane

jest ze środków publicznych przez płatnika publicznego (NFZ), natomiast koszty szczepień ochronnych dzieci pokrywane są z budżetu Ministra Zdrowia (MZ).

2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta (horyzont dożywności), co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla szczepionki Rotarix® został ustalony na okres 10 lat. Okres ten jest wystarczający, by skumulowany współczynnik zapadalności osiągnął wartość zbliżoną do 1 (pierwsze zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusami występuje u prawie wszystkich dzieci w krótszym okresie tj. w pierwszych 5 latach życia). Większość odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom to modele z 5-letnim horyzontem czasowym. Jednak są to modele głównie kohortowe, natomiast w przypadku modelu populacyjnego istotne jest wydłużenie horyzontu czasowego do 10 lat, by dostępne były wyniki w horyzoncie 5-letnim dla pięciu kolejnych roczników urodzeniowych od wprowadzenia szczepienia przeciwko rotawirusom (rozdział 13.2).

2.4. Technika analityczna

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano, że zarówno szczepionka Rotarix®, jak również szczepionka RotaTeq® w porównaniu z brakiem szczepienia/placebo są preparatami skutecznymi w prewencji zakażeń rotawirusami oraz charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa. Zarówno szczepionka Rotarix®, jak również szczepionka RotaTeq® są preparatami skutecznymi w prewencji rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w tym jego ciężkich postaci (wyniki badań randomizowanych dla okresu obserwacji do 3 lat dla Rotarix® oraz do 2 lat dla RotaTeq®). Wykazano, że obie szczepionki wpływają również istotnie na redukcję ryzyka hospitalizacji i interwencji medycznych na skutek zakażeń rotawirusowych. Siła ocenianych interwencji w porównaniu do placebo jest duża [2].

[2].

W porównaniu z placebo w grupie dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom (Rotarix®/Rotateq®) nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka działań niepożądanych ani ryzyka ciężkich działań niepożądanych. Wyniki badania bezpośrednio porównującego obie szczepionki wskazują na niższe ryzyko wystąpienia gorączki i wymiotów w przypadku zastosowania szczepionki Rotarix®.

[2].

Wyniki i wnioski odnalezionych innych przeglądów systematycznych są podobne i zbieżne z wynikami oraz wnioskami analizy klinicznej. Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki (Rotarix® oraz RotaTeq®) są skuteczne w zapobieganiu ciężkich biegunek rotawirusowych czy poważnego zapalenia żołądka i jelit. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych. Na podstawie przeglądu systematycznego opracowanego przez The Cochrane Collaboration ocenia się, iż szczepionka RV1 względem placebo w populacji o niskiej umieralności (kraje A i B według klasyfikacji WHO) zmniejsza ryzyko ciężkiej biegunki rotawirusowej oraz ciężkiej biegunki niezależnie od przyczyny w okresie roku oraz w okresie 2 lat. Dodatkowo nie wpływa na ryzyko wglóbnienia jelita ani na ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych. W jednej z odnalezionych prac przeprowadzono metaanalizę sieciową, której celem było porównanie obu dostępnych na rynku szczepionek (RV1 i RV5). W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do częstości poważnych zakażeń rotawirusowych, jak również w odniesieniu do częstości zakażeń rotawirusowych niezależnie od stopnia ciężkości dla rocznego oraz 2-letniego okresu obserwacji, jednak z uwagi na szerokie przedziały ufności dla otrzymanych wyników wskazano, iż dalsze analizy w tym zakresie powinny być prowadzone, najlepiej w oparciu o badania bezpośrednio porównujące obie szczepionki [2].

Ze względu na to, iż wykazano istotne statystycznie różnice w efektywności klinicznej scenariusza uwzględniającego szczepienie przeciwko rotawirusom względem scenariusza bez szczepienia przeciwko rotawirusom oraz nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej obu szczepionek, analiza ekonomiczna składa się z:

- analizy użyteczności kosztów - dla porównania RV1 względem braku szczepienia,
- analizy konsekwencji kosztów – dla porównania RV1 i RV5.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (*cost-utility analysis*; CUA) i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia obecnej praktyki klinicznej (brak szczepień przeciwko rotawirusom) ocenianą technologią (szczepienie przeciwko rotawirusom, ponieważ zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii medycznych. W ramach tej analizy efekty zdrowotne mierzone są za pomocą parametru QALY wyrażającego lata życia skorygowane o jakość zyskane w wyniku zastosowania danej technologii medycznej zamiast technologii alternatywnej. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną analizę użyteczności kosztów dla analizowanego porównania (szczepionka przeciwko rotawirusom vs brak szczepienia przeciw rotawirusom). Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów - ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia braku profilaktyki szczepieniem przeciwko rotawirusom).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [5] oszacowano także cenę zbytu netto ocenianej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia braku szczepienia ocenianą technologią jest równy trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (rozdział 2.7).

W przypadku porównania obu szczepionek pomiędzy sobą zdecydowano o przeprowadzeniu analizy konsekwencji kosztów, ponieważ brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie szczepionek pomiędzy sobą w zakresie skuteczności bądź bezpieczeństwa. Ocenia się, że szczepionki charakteryzują się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, jednak dynamika uzyskania odporności dla obu szczepionek jest inna i wynika to z odmiennych schematów podawania obu produktów leczniczych (Rotarix® podawany w schemacie 2-dawkowym, natomiast Rotateq® w schemacie 3-dawkowym).

2.5. Dyskontowanie

Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT [3] w analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości przeanalizowano dodatkowe warianty, uwzględniając:

- 0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu (długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wynosi 6 miesięcy).

2.6. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób całkowicie przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością oszacowania i/lub mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Zmienność analizowanych parametrów wyznaczano w zakresie $\pm 10\%$ lub w zakresie 95% przedziału ufności (jeżeli takie dane były dostępne). Przyjęcie takiego rozrzutu badanych parametrów umożliwia zbadanie potencjalnego wpływu zmiennej, nawet w przypadku tych zmiennych, które charakteryzują się największym stopniem niepewności.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- przeciętne dalsze trwanie życia,
- wartość utraty użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia,
- skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom,
- poziom wyszczepialności populacji (poziom *coverage*),
- odsetek dzieci, u których zastosowano pełen cykl szczepienia (poziom *compliance*),
- poziom ochrony populacyjnej,
- liczba zgonów z powodu RVGE,
- częstość RVGE oraz interwencji medycznych z powodu RVGE (hospitalizacje, wizyty w SOR, wizyty u lekarza POZ oraz zakażenia szpitalne),
- długość trwania biegunki rotawirusowej,
- długość hospitalizacji i innych interwencji medycznych z powodu zakażenia rotawirusami,
- długość hospitalizacji z powodu rotawirusowego zakażenia szpitalnego,
- koszt hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami.

Wariant bazowy analizy zakłada występowanie efektu ochrony populacyjnej. Ze względu na to, iż nieokreślono do tej pory zależności pomiędzy poziomem wyszczepialności a poziomem tego efektu, w ramach analizy rozważono również dodatkowy wariant, przyjmując brak występowania efektu ochrony populacyjnej. Dodatkowo, tak jak wskazano wcześniej, w analizie uwzględniono inne niż w wariantcie bazowym wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (rozdział 2.5).

W rozdziale 4.11 zestawiono zakresy zmienności wartości dla wszystkich parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

2.7. Próg opłacalności

Zgodnie z Komunikatem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł (komunikat został wydany zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, gdzie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalono w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca) [4, 6].

Tym samym kwota 139 953 zł jest stosowana w niniejszej analizie ekonomicznej jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej ocenianą technologią [4, 6].

3. Model ekonomiczny

3.1. Struktura modelu

[Redacted text block]

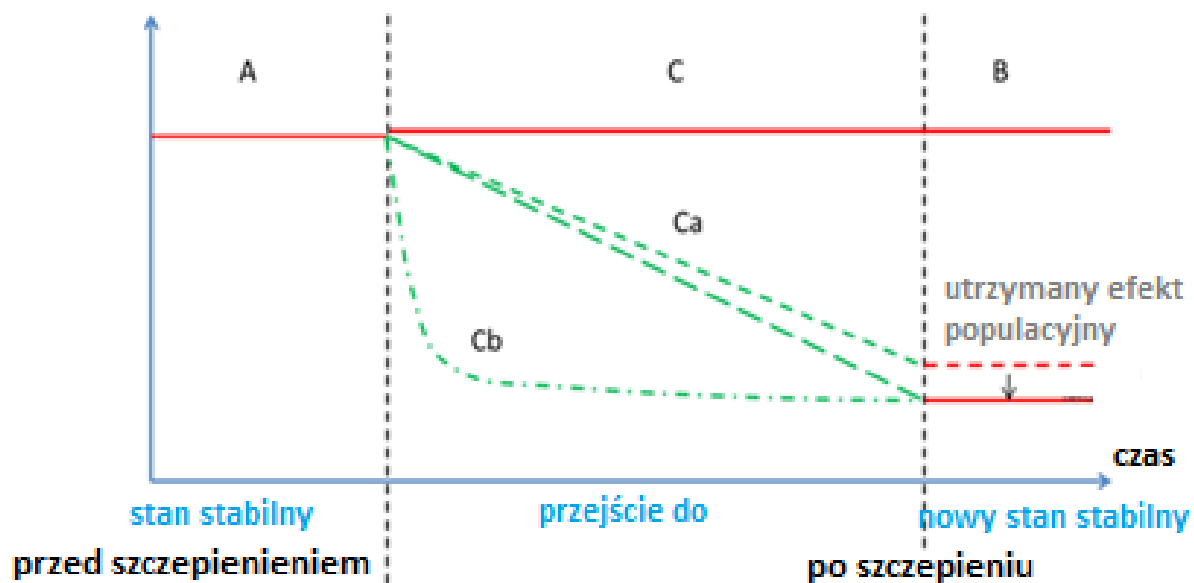
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 1. Schemat korzyści uzyskiwanych w ramach analizy modelu *semi-dynamic*

Zdarzenia



Ca - brak ochrony populacyjnej; Cb – ochrona populacyjna

[Redacted content consisting of multiple blacked-out lines and a row of yellow squares]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

3.2. Założenia modelu

Przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego zestawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2. Przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego

Założenie	Uzasadnienie	Wpływ na wyniki
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4. Dane uwzględnione w analizie

4.1. Dane dotyczące populacji oraz wiek szczepienia przeciwko rotawirusom

W analizie ekonomicznej początkowy wiek hipotetycznej kohorty dzieci ustalono na 0 lat – kohorta urodzeniowa (rozpoczęcie modelowania).

Liczebność populacji/wielkość kohorty urodzeniowej została przyjęta na podstawie danych GUS dotyczących liczby urodzeń żywych w latach 2017-2018 w Polsce. W 2017 roku w Polsce urodziło się 401 982 dzieci, natomiast w 2018 roku odpowiednio 388 178 dzieci [9]. W modelu ekonomicznym przyjęto wielkość kohorty na poziomie ██████████, a także założono, że szczepienie przeciwko rotawirusom będzie finansowane ze środków publicznych od 1 stycznia 2020 roku.

Szczepienie ochronne z zastosowaniem produktu Rotarix® jest wskazane do stosowania w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem. Dwudawkowy cykl szczepienia musi zostać ukończony przed upływem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby został ukończony przed 16. tygodniem życia. Szczepionka RotaTeq® jest wskazana natomiast do stosowania w czynnym uodpornieniu niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Pierwszą dawkę szczepienia można podać w wieku od 6 tygodni, lecz nie później niż w 12. tygodniu życia. W obowiązującym w Polsce Programie Szczepień Ochronnych na rok 2019 wskazano, że szczepienie przeciwko rotawirusom powinno być podane dzieciom od 6 tygodnia życia do ukończenia 24 tygodnia życia.

Zgodnie z PSO dzieci w wieku 7-8 tygodni poddawane są obowiązkowym szczepieniem przeciwko WZW typu B (druga dawka szczepienia podstawowego), błonicy, tężcowi, krztuścowi (pierwsza dawka szczepienia podstawowego), inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typu b (pierwsza dawka szczepienia podstawowego) oraz inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus Pneumoniae* (pierwsza dawka szczepienia podstawowego), natomiast dzieci w 4 miesiącu życia (po ukończeniu 14 tygodnia życia - po 8 tygodniach od poprzedniego szczepienia tj. w wieku od 15 do 16 tygodni) poddawane są obowiązkowym szczepieniem przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (druga dawka), ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu - *poliomyelitis* (pierwsza dawka), inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typu b (druga dawka) oraz inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus Pneumoniae* (druga dawka) [7].

Ze względu na to, iż, zgodnie z PSO, a także ChPL Rotarix® i RotaTeq®, szczepienie przeciwko rotawirusom może być stosowane jednocześnie z innymi szczepionkami, szczepionka Rotarix® (pierwsza i druga dawka) oraz szczepionka RotaTeq® (pierwsza i druga dawka) mogłyby być podane

jednocześnie ze wskazanymi powyżej szczepionkami, by osiągnąć wystarczający poziom wyszczepialności docelowej populacji. W analizie przyjęto zatem, że szczepienie przeciwko rotawirusom zostanie rozpoczęte (podanie pierwszej dawki szczepienia – Rotarix®/Rotateq®) u dzieci ██████████, natomiast druga dawka szczepienia Rotarix®/Rotateq® zostanie podana dzieciom ██████████.

Trzecią dawkę szczepionki RotaTeq® można byłoby podać natomiast w trakcie kolejnej wizyty u lekarza w celu podania szczepień obowiązkowych, która odbywa się, zgodnie z PSO, po 8 tygodniach od poprzedniego szczepienia tj. w wieku 5-6 miesięcy (podanie szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (trzecia dawka), *poliomyelitis* (druga dawka) oraz inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typu b (trzecia dawka)) [7].

W analizie ekonomicznej przyjęto, że trzecia dawka Rotateq® podana będzie dzieciom ██████████ ██████████.

4.2. Przeciętne dalsze trwanie życia

Przeciętne dalsze trwanie życia jest to wskaźnik wyrażający średnią/przeciętną liczbę lat, jaką w danych warunkach umieralności ma jeszcze do przeżycia osoba pochodząca z określonej zbiorowości. W ramach niniejszej analizy przeciętne dalsze trwanie życia noworodków przyjęto na podstawie danych prezentowanych w tablicach trwania życia opublikowanych na stronach GUS za rok 2017 (najbardziej aktualne dostępne dane). Oszacowano, że przeciętne dalsze trwanie życia noworodka (w wieku 0 lat) wynosi ██████████ [8].

4.3. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia

Uwzględnione w dostosowywanym do warunków polskich modelu ekonomicznym wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie odnaleziono polskich danych oceniających wartości użyteczności analizowanych w modelu stanów zdrowia. W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te uwzględnione w modelu centralnym, wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych PubMed oraz The CEA Registry. W wyniku systematycznego przeszukania tych baz nie odnaleziono dodatkowych pełniejszych danych dotyczących wartości użyteczności ocenianych stanów zdrowia (rozdział 13.3).

W wykorzystanym w niniejszej analizie modelu w odniesieniu do użyteczności analizowanych stanów zdrowia uwzględniono wyniki dla populacji brytyjskiej opisane w pracy Martin 2008 [139], które najpełniej odzwierciedlają uwzględnione w modelu ekonomicznym stany zdrowia, a także były

wykorzystane w innych odnalezionych analizach ekonomicznych (rozdział 13.2). W badaniu Martin 2008 wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W modelu przyjęto, iż średnia długość trwania biegunki wywołanej rotawirusami wynosi 4 dni [86]. Zgodnie z danymi ze statystyki JGP dla grupy P22 (Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) w 2018 roku mediana czasu trwania hospitalizacji (w przypadku zarówno dzieci do 1 r.ż. jak i w starszych grupach wiekowych oraz dla przyjęć w trybie nagłym, a także planowym) wynosiła 3 dni, dlatego długość hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami przyjęta w modelu to 3 dni. W modelu przyjęto również, że czas trwania zakażenia wewnątrzszpitalnego wynosi także 3 dni, natomiast konieczność konsultacji medycznej lub wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć trwa 1 dzień. Przyjęte w modelu wartości są zbieżne z tymi przyjmowanymi w innych analizach ekonomicznych (rozdział 13.2).

Tabela 3. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym oraz czas trwania danego stanu zdrowia

Stan zdrowia		Wiek [mies.]	Wartość <i>disutility</i> – średnia (±10%) [86, 139]	Czas trwania [liczba dni] [86]
Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka		≤ 18	-0,1090 (-0,0981; -0,1199)	4
		> 18	-0,1560 (-0,1404; -0,1716)	4
Zapalenie żołądka i jelit / biegunka rotawirusowa wymagająca:	- konsultacji medycznej	≤ 18	-0,2190 (-0,1971; -0,2409)	1
		> 18	-0,3120 (-0,2808; -0,3432)	1
	- wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć	≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	1
		> 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	1
	- hospitalizacji	≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	3
		> 18	-0,8000 (-0,7200; -0,8800)	3
Zakażenie wewnątrzszpitalne rotawirusami		≤ 18	-0,5750 (-0,5175; -0,6325)	3
		> 18	-0,8000 (-0,7200; -0,8800)	3
Zgon		≤ 18	-1,0000	-
		> 18	-1,0000	-

4.4. Skuteczność szczepień przeciwko rotawirusom

Dane dotyczące skuteczności szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem produktu leczniczego Rotarix® oraz RotaTeq®, uwzględnione w modelu ekonomicznym, pochodzą z badania oceniającego wpływ szczepień przeciwko rotawirusom w Belgii - RotaBIS (Standaert 2016) [19]. Badanie to polegało na retrospektywnej analizie szpitalnych baz danych i ocenie wpływu szczepień przeciwko rotawirusom wśród dzieci z 11 szpitali w Belgii w okresie 9 lat (2005-2013), uwzględniając 2-letni okres przed wprowadzeniem szczepień przeciwko rotawirusom w Belgii (lata 2005-2006) oraz 7-letni okres po wprowadzeniu tych szczepień (lata 2007-2013). Wyniki porównano rok po roku dla kohorty urodzeniowej łącznie przez okres 5 kolejnych lat. Włączone do badania szpitale zbierały dane odnośnie daty urodzenia dziecka, jego wieku, płci, daty wykonania badania laboratoryjnego

dotyczącego oceny etiologii biegunki oraz jego wyniku (negatywny/pozytywny), daty hospitalizacji oraz wypisu ze szpitala, a także długości hospitalizacji. Liczba przeprowadzonych testów oraz odsetek wyników pozytywnych zostały skalkulowane dla każdego ze szpitali osobno w okresach miesięcznych i rocznych oraz dla 5 różnych grup wiekowych (0-1 roku, 1-2 lat, 2-3 lat, 3-4 lat, 4-5 lat i powyżej 5 lat). Dodatkowo populacja dzieci do 1 roku życia została podzielona na dwie podgrupy wiekowe (0-2 mies. oraz 2-12 mies. życia), z uwagi na to, że dzieci poniżej 2 miesiąca życia nie mogą być zaszczepione, ale mogą być pod wpływem pośredniego działania szczepionki/ochrony populacyjnej (*indirect effect*).

W tabelach poniżej (Tabela 4, Tabela 5) zestawiono uwzględnione w modelu ekonomicznym wartości dotyczące skuteczności szczepień przeciwko rotawirusom dla szczepionki Rotarix® oraz RotaTeq®.

Tabela 4. Założona w modelu ekonomicznym skuteczność szczepionki Rotarix®

Skuteczność szczepionki (VE) – dawka 1 (d1) #	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionki (VE) – dawka 2 (d2)	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionki (VE) – 2 dawki (&)	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
VE(d1) vs VE (pełny cykl szczepienia)	■	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Współczynnik zmienności VE (d1)	x	x	■	x	■	x	■	x	■	x

- założenie: skuteczność pierwszej dawki ■ skuteczności pełnego 2-dawkowego schematu szczepienia [18]
 & - skuteczność szczepień względem hospitalizacji przyjęta na podstawie wyników badania Standaert 2016 [19]; założenie: skuteczność szczepień względem zdarzeń takich jak wystąpienie RVGE, wizyt SOR oraz zakażeń szpitalnych jest taka sama jak obserwowana w przypadku skuteczności szczepień dla hospitalizacji

Tabela 5. Założona w modelu ekonomicznym skuteczność szczepionki Rotateq®

Skuteczność szczepionki (VE) – dawka 1 (d1)	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionki (VE) – dawka 2 (d2)	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionki (VE) – dawka 3 (d3)	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionki (VE) – 3 dawki	0-6m	6-12m	12-18m	18-24m	24-30m	30-36m	36-42m	42-48m	48-54m	54-60m
RVGE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
POZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hospitalizacja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zakażenie szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zgon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
VE(d1) vs VE (pełny cykl szczepienia) #	■	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VE(d2) vs VE (pełny cykl szczepienia) #	■	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Współczynnik zmienności VE	x	x	■	x	■	x	■	x	■	x

- założenie: skuteczność pierwszej i drugiej dawki stanowi 30% skuteczności pełnego 3-dawkowego schematu szczepienia [18]

4.5. Ochrona populacyjna

Model populacyjny pozwala na uwzględnienie w analizie ochrony populacyjnej (*herd immunity effect*), czyli wpływu szczepienia/ochrony osób, które nie były poddane szczepieniu, co jest obserwowane w warunkach rzeczywistych i mierzone w ramach badań obserwacyjnych. Ochrona populacyjna w przypadku szczepień przeciwko rotawirusom jest szczególnie wyraźna w pierwszych latach od wprowadzenia szczepień, natomiast gdy pierwsza szczepiona kohorta urodzeniowa osiągnie wiek 5 lat, wpływ szczepień na niezaszczepione dzieci poniżej 5 roku życia zanika/zmniejsza się, ponieważ wszystkie lub duża część (w zależności od poziomu wyszczepialności) dzieci powinna już być zaszczepiona, z wyjątkiem tych poniżej 2 miesiąca życia (dzieci w wieku przed podaniem pierwszej dawki szczepień), dla których nadal występuje bardzo duży efekt ochrony populacyjnej.

Nie oszacowano do tej pory zależności pomiędzy poziomem ochrony populacyjnej a poziomem wyszczepialności populacji. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Pollard 2015 [20] dotyczącym oceny poziomu efektu ochrony populacyjnej występującego po wprowadzeniu szczepień przeciwko rotawirusom, ochronę populacyjną obserwowano we wszystkich badaniach (mediana efektu ochrony populacyjnej ██████████ jednak dla większości z nich poziom wyszczepialności w poszczególnych latach był równy lub wyższy ██████████ co uniemożliwiło oszacowanie wpływu wyszczepialności na poziom efektu ochrony populacyjnej.

W modelu ekonomicznym poziom ochrony populacyjnej przyjęto na podstawie danych z badania wpływu szczepień przeciwko rotawirusom w Belgii - RotaBIS (Standaert 2016) [19]. Dane belgijskie umożliwiają oszacowanie efektu populacyjnego w kategoriach wiekowych przyjętych w modelu. Nie odnaleziono innych badań z krajów europejskich, które byłyby bardziej dopasowane do wykorzystywanego w analizie modelu.

Badanie RotaBIS polegało na retrospektywnej analizie szpitalnych baz danych i ocenie wpływu szczepień przeciwko rotawirusom wśród dzieci z 11 szpitali w Belgii w okresie 9 lat (lata 2005-2013), uwzględniając 2-letni okres przed wprowadzeniem szczepień przeciwko rotawirusom w tym kraju (lata 2005-2006) i 7-letni okres po wprowadzeniu tych szczepień (lata 2007-2013). Poziom ochrony populacyjnej obliczono, porównując liczbę przypadków w 2007 roku ze średnią liczbą przypadków w latach 2005-2006 (Tabela 6).

Wariant bazowy analizy zakłada występowanie efektu ochrony populacyjnej na ██████████ w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy życia ██████████ w populacji dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia. Oprócz jednokierunkowej analizy wrażliwości ($\pm 10\%$) dla tej zmiennej, rozważono również dodatkowy wariant analizy, w wariantcie tym przyjmując brak efektu ochrony populacyjnej.

Dodatkowo w niniejszej analizie przyjęto, że poziom ochrony populacyjnej będzie się zmniejszał. Poziom zanikania ochrony ustalono na [REDAKTOWANO] pomiędzy 1-rocznymi grupami wiekowymi (tj. u dzieci w wieku 6-12 miesięcy korzyść ze szczepienia przyjęto na poziomie [REDAKTOWANO] ochrony populacyjnej, u dzieci w wieku 12-24 miesięcy odpowiednio na poziomie [REDAKTOWANO] ochrony populacyjnej itd.).

Tabela 6. Poziom ochrony populacyjnej przyjęty w modelu

Wiek	Wyniki badania RotaBIS (Standaert 2016)		Przyjęte w modelu w scenariuszu podstawowym (analiza wrażliwości ±10%)
	Kategoria wiekowa	Wynik	
<2 mies.	0-2 mies.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
>6 mies.	12-24 mies.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	24-36 mies.	[REDAKTOWANO]	
	36-48 mies.	[REDAKTOWANO]	
	48-60 mies.	[REDAKTOWANO]	

4.6. Dane dotyczące poziomu wyszczepialności

Wyszczepialność dzieci w Polsce w przypadku szczepień przeciwko rotawirusom z roku na rok rośnie. Obecnie, przy pełnej odpłatności świadczeniobiorcy za szczepionkę przeciwko rotawirusom, poziom wyszczepialności populacji w Polsce wyniósł 27,2% w 2018 roku (dane NIZP-PZH) (Tabela 7).

Tabela 7. Liczba dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom oraz poziom wyszczepialności w Polsce w latach 2007-2018

Rok	Liczba zaszczepionych dzieci (NIZP-PZH)	Liczba urodzeń (GUS)	Poziom wyszczepialności
2007	11 070	389 713	2,84%
2008	29 951	416 437	7,19%
2009	67 344	419 337	16,06%
2010	71 692	415 030	17,27%
2011	78 298	390 069	20,07%
2012	74 493	387 858	19,21%
2013	78 416	370 962	21,14%
2014	84 332	376 501	22,40%
2015	87 989	369 308	23,83%
2016	99 480	382 257	26,02%
2017	97 937	401 982	24,36%
2018	105 663	388 178	27,22%

Jednym z czynników, który istotnie wpływa na poziom wyszczepialności u dzieci w wieku 0-5 lat, jest koszt szczepionki/wysokość współfinansowania przez świadczeniobiorcę (rodzica dziecka) kosztu szczepienia.

Ocenia się, że wysoki koszt szczepionki jest związany nawet z ponad pięciokrotnie mniejszą szansą, że dziecko zostanie zaszczepione. Zatem wprowadzenie nawet częściowej refundacji kosztów szczepionki może zwiększyć poziom wyszczepialności. Wykazano, iż czynniki takie jak wiek rodzica ≥ 25 lat, wysoki status socjoekonomiczny rodziny oraz posiadanie jednego dziecka zwiększają prawdopodobieństwo, iż dziecko zostanie zaszczepione szczepionkami płatnymi, natomiast w odniesieniu do czynników takich jak poziom wykształcenia rodzica oraz miejsce zamieszkania nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo zakupu szczepionki z własnych środków [32].

Poziom wyszczepialności populacji różni się pomiędzy krajami, w których wprowadzono finansowanie ze środków publicznych szczepienia przeciwko rotawirusom. W analizie uwzględniono kraje, dla których dostępne były dane dotyczące wyszczepialności zarówno dla pierwszej dawki, jak również dla pełnego cyklu szczepienia, a także informacje dotyczące poziomu odpłatności pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [34].

[REDACTED]

[REDACTED]

(Tabela 8).

Tabela 8. Poziom wyszczepialności przyjęty w analizie

Szczepionka	Schemat	Wyszczepialność (coverage)	Przyjęcie kolejnych dawek (compliance)
Rotarix lub RotaTeq	1 dawka	■	x
	2 dawka	x	■
	3 dawka	x	■

4.7. Zapadalność oraz interwencje medyczne z powodu zakażenia rotawirusami

Biegunki stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Biegunka infekcyjna o różnej etiologii (zakażenia wirusowe, bakteryjne, rzadziej – pierwotniaki lub grzyby chorobotwórcze) jest drugą pod względem częstości (po chorobach układu krążenia) przyczyną chorób i zgonów w populacji na świecie. Występuje częściej w krajach rozwijających się. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zakażenia rotawirusami stanowią ważny problem zdrowia publicznego. Nieżyt żołądkowo-jelitowy jest powszechny i szacuje się, że do 4.-5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [1].

W opiniach AOTMiT dotyczących projektów programów polityki zdrowotnej dotyczących zapobiegania zakażeniom rotawirusami wskazywano, że u dzieci poniżej 5 r.ż. każdego roku w Polsce rotawirusy mogą być przyczyną około 13-172 zgonów, 22 tys. hospitalizacji oraz około 170 tys. wizyt ambulatoryjnych. Dodatkowo rotawirusy stanowią przyczynę około 11 tys. zachorowań na biegunkę szpitalną, oznacza to 15-27 tys. dni dodatkowo spędzonych w szpitalu. Zakażenia rotawirusowe dotyczą głównie dzieci w wieku 9-23 m.ż., u wielu z nich zdarzają się powtórne zachorowania. Zgodnie natomiast z opinią ekspercką przekazaną do AOTMiT w Polsce dochodzi rocznie do ponad 26 tys. zakażeń rotawirusowych, wymagających pobytu w szpitalu (ponad 20 tys. na oddziałach pediatrycznych) i ponad 170 tys. wymagających porad ambulatoryjnych. Ryzyko hospitalizacji dziecka w pierwszych 2 latach życia wynosi 20/1 000/rok. Rotawirus jest odpowiedzialny za 55% hospitalizacji z powodu ostrej biegunki pozaszpitalnej [1].

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące epidemiologii zakażeń rotawirusami oraz korzystania ze świadczeń zdrowotnych z powodu wystąpienia zakażenia wywołanego przez rotawirusy na podstawie odnalezionych doniesień naukowych. Dane te różnią się pomiędzy sobą. W niektórych z publikacji, podobnie jak w opinii eksperckiej przedstawionej przez AOTMiT, wskazuje się, iż zakażenia rotawirusami mogą być przyczyną nawet kilkudziesięciu lub więcej zgonów rocznie w Polsce. Nie potwierdzają tego jednak dane NIZP-PZH, na podstawie których można przyjąć, iż rocznie

występują pojedyncze zgony z tej przyczyny, uwzględniając zarówno dane dotyczące zgonów z powodu wirusowego lub innego określonego zakażenia jelitowego (rozpoznanie A08) oraz z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09) (rozdział 4.8). W odniesieniu do szacowanego współczynnika zapadalności oraz obciążenia chorobą rotawirusową systemu opieki zdrowotnej w odnalezionych pracach również przedstawiane są wyniki znacznie różniące się pomiędzy sobą. Dane te najczęściej albo opierają się na statystykach NIZP-PZH albo pochodzą z badań obserwacyjnych, głównie jednośrodkowych. Dostępne badania w większości obejmują tylko dzieci hospitalizowane z powodu zapalenia żołądka i jelit, przez co, tak jak w przypadku danych NIZP-PZH, niedoszacowują współczynnika zapadalności na zakażenia rotawirusowe w populacji. Najmniejsze różnice pomiędzy pracami obserwuje się w zakresie wyników dotyczących udziału zakażeń rotawirusowych w ogólnej liczbie zakażeń wywołujących zapalenie żołądka i jelit, który najczęściej wynosi w badaniach około 40-50% (Tabela 9).

Tabela 9. Zestawienie odnalezionych danych dotyczących epidemiologii zakażeń rotawirusami oraz korzystania ze świadczeń zdrowotnych z powodu tych zakażeń w Polsce

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Domingo 2011 [17] / Domingo 2012 [21]	Prospektywne badanie obserwacyjne oceniające obciążenie chorobą rotawirusową w 6 krajach europejskich, w tym w Polsce (wizyty u lekarza POZ/pediatry w grupie dzieci do 5 r.ż.) / badanie ankietowe przeprowadzone w grupie rodziców, którzy zgłosili się do lekarza POZ/pediatry z dzieckiem z objawami RVGE.	Roczny współczynnik zapadalności na RVGE wynosił u dzieci poniżej 5 r.ż. w Polsce 8,6 / 1000 osobołat (najwyższy współczynnik zachorowalności obserwowano u dzieci do 12 m.ż.).	Spośród 76 dzieci, u których potwierdzono zakażenie rotawirusowe, 75 dzieci zostało odesłanych do domu po wizycie u lekarza POZ, natomiast w jednym przypadku lekarz wydał skierowanie do szpitala lub do szpitalnej izby przyjęć. Postępowanie po wizycie u lekarza POZ: 18% dzieci – kolejna wizyta u lekarza POZ; 23,7% dzieci – konsultacja telefoniczna z lekarzem POZ, 3,9% - wizyta w izbie przyjęć, 6,6% - hospitalizacja; pozostali – brak danych.	x	U 13,0% dzieci poniżej 5 r.ż., które zgłosiły się do lekarza POZ z ciężkim zapaleniem żołądka i jelit, stwierdzono obecność rotawirusa w próbce stolca (badanie metodą PCR).	Ogółem 69,1% przypadków (w Polsce 56,6% przypadków) zakażenia rotawirusowego dotyczyło dzieci w wieku poniżej 2 lat. U 19,7% dzieci w wieku do 5 lat zamieszkałych z dzieckiem zakażonym również wystąpiło rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit. Żadne z dzieci nie wymagało nawadniania dożylnego, natomiast 85,5% wymagało nawadniania doustnego. Oprócz obciążenia systemu ochronny zdrowia, choroba wpływa również istotnie na obciążenie rodziny chorego dziecka (stres, niepokój, zaburzenia w codziennej aktywności)

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Korycka 2006 [22]	Badanie obejmujące grupę dzieci w wieku 0-14 lat hospitalizowanych z powodu biegunki rotawirusowej w szpitalu w Żyrardowie w latach 2000-2002	Największą zapadalność obserwuje się u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy. Dzieci te chorują najciężej. Po 3 roku życia zachorowania są rzadsze i zwykle nie stanowią zagrożenia dla życia.	Istotnym problemem są szpitalne zakażenia rotawirusowe. Przedłużają one czas pobytu w szpitalu o 1-12 dni (w przeprowadzonym badaniu wykazano, iż wydłużają czas pobytu dziecka w szpitalu o 4-9 dni (przeciętnie 7 dni)).	x	Udział w zachorowaniach na biegunki rotawirusowe dzieci w wieku 0-14 lat, mieszkających w mieście wynosił 70%. Udział w podziale na grupy wiekowe: 0-4 lat – od 84,5% do 93,3% w zależności od roku; 5-9 lat – od 6,7 do 13,3% w zależności od roku. Udział % zakażeń szpitalnych pochodzenia rotawirusowego w ogólnej liczbie potwierdzonych laboratoryjnie zakażeń rotawirusowych wynosił od 26,9% do 31,8%.	Liczba przypadków rozpoznanych laboratoryjnie biegunek rotawirusowych nie odpowiada rzeczywistej liczbie biegunek tego pochodzenia (często nie przeprowadza się badania potwierdzającego zakażenie określonym patogenem). Piśmiennictwo światowe podaje, że zakażenia szpitalne stanowią 27%-49%, zaś polskie 4,5%-45,6% wszystkich hospitalizowanych biegunek rotawirusowych. W latach 2000-2002 nie zdiagnozowano etiologicznie ponad połowy przypadków zachorowań na biegunki u dzieci. Niezdiagnozowane bakteriologicznie biegunki mogły być spowodowane rotawirusami. Potwierdza to tezę, że liczba przypadków i zapadalność na biegunki rotawirusowe u dzieci jest niedoszacowana.

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Korycka 2004 [23]	Przegląd piśmiennictwa polskiego	Zapadalność na biegunki rotawirusowe wymagające hospitalizacji dzieci w wieku poniżej 60 m-cy życia w Polsce w 1996 roku wynosiła 310/100 000 (na podstawie wyników w 3 szpitalach dziecięcych).	Biegunki rotawirusowe u dzieci stanowią częstą przyczynę przyjęć do szpitala, a także występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne. Źródłem tych zakażeń są dzieci przyjęte na oddział z powodu biegunki rotawirusowej. Autorzy podają różne przyczyny przenoszenia rotawirusa na dzieci hospitalizowane z innych przyczyn niż biegunka rotawirusowa (w tym brak możliwości izolacji dzieci chorych na biegunkę, swobodny dostęp rodziców do dzieci przy trudnych warunkach lokalowych, niewłaściwy reżim szpitalno-sanitarny, niewystarczające mycie rąk personelu pielęgnującego i karmiącego małe dzieci). Odsetek zakażeń szpitalnych wynosił w zależności od badania - od 28,8% do 45,4%; 35,4% lub 8,9%.	x	Jednym z najczęstszych czynników etiologicznych biegunek u dzieci są rotawirusy. W zależności od badania, u 24,9%, 42,5%, 46,2%, 47,3%, 48,9%, 49,8% lub 50,9% chorych dzieci hospitalizowanych z powodu biegunki stwierdzono rotawirusa w stolcu; u 20,4%, 41% dzieci z biegunką stwierdzono obecność rotawirusa. Rotawirusy u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy są przyczyną ostrej biegunki w 20-80% przypadków.	Brak jest kompletnych danych o liczbie zachorowań i zapadalności. W wielu pracach autorzy polscy dokonują analizy udziału procentowego biegunek rotawirusowych w ogólnej liczbie biegunek u dzieci hospitalizowanych i waha się on w granicach 20-80% według różnych autorów (najczęściej od 40% do ponad 50%). Rotawirus ma również duży udział w szerezeniu się zakażeń szpitalnych.

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Meszner 2013 [24]	Oszacowanie obciążenia chorobą rotawirusową w krajach Europy Centralnej (w tym Polska), uwzględniając czynniki specyficzne dla danego kraju	Wskazano współczynniki zapadalności na wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy w Polsce na podstawie danych NIZP-PZH (Rysunek 2) oraz publikacji Patrzalek 2008 [27], które zostały opisane poniżej. W 2009 r. raportowano do 32 tys. przypadków wirusowego zapalenia żołądka i jelit.	W Europie ciężkie RVGE jest przyczyną 56% hospitalizacji oraz 32% konsultacji w izbie przyjęć u dzieci do 5 r.ż. Szacuje się, iż co piąte dziecko hospitalizowane z innego powodu niż zakażenie rotawirusowe, zostaje zakażone rotawirusami podczas pobytu w szpitalu.	Brak zgonów dzieci z powodu RVGE lub GE w latach 2008-2010.	Wskazano, iż w Polsce przeprowadza się testy na obecność zakażenia rotawirusowego w warunkach szpitalnych, jednak nie w warunkach leczenia ambulatoryjnego. Udział zakażeń rotawirusowych u hospitalizowanych dzieci wynosi od 19,6% do 27% (Estonia, Węgry, Rumunia, Czechy) i od 33% do 42% (Bułgaria, Polska, Słowenia, Turcja)	Ocena obciążenia chorobą rotawirusową w krajach Europy Centralnej jest utrudniona ze względu na często nieprawidłowo prowadzony nadzór sanitarny oraz brak rutynowej oceny czynnika etiologicznego w każdym przypadku wystąpienia zapalenia żołądka i jelit. Różnice pomiędzy krajami w tym zakresie powodują, iż dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń rotawirusami oraz dane dotyczące korzystania z opieki zdrowotnej różnią się od siebie.

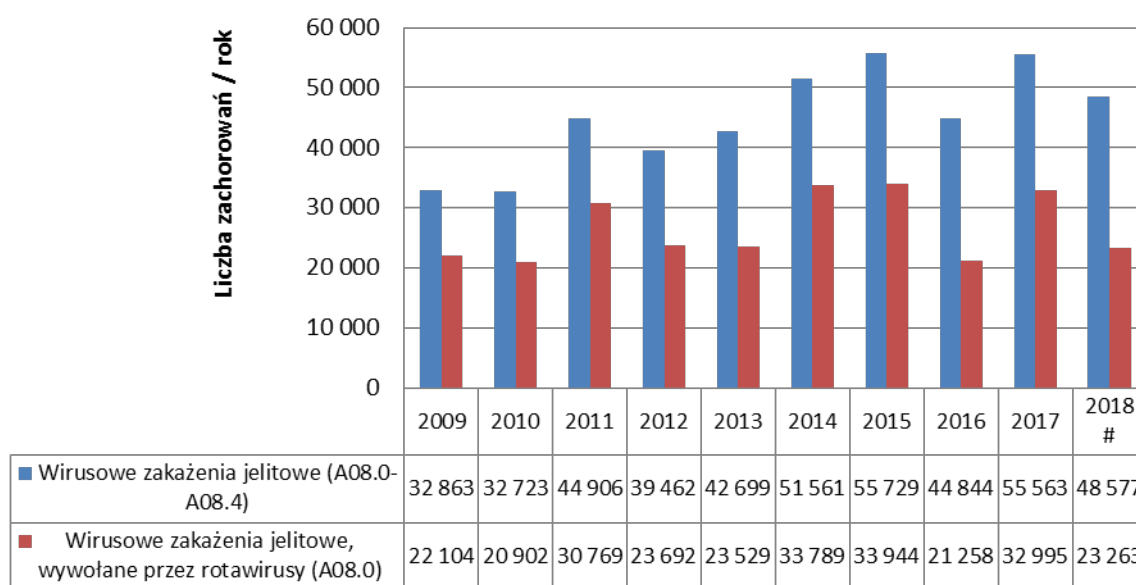
Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Ogilvie 2011 [25] Ogilvie 2012 [26]	Przegląd systematyczny doniesień naukowych w celu oceny obciążenia chorobą rotawirusową populacji w krajach Centralnej i Wschodniej Europy (w tym Polska) [25] oraz Zachodniej Europy [26]	Współczynnik zachorowalności na RVGE: 1,33 (Austria) - 4,96 (Francja) przypadków / 100 osobołat (brak danych dla Polski). Zakażeniu rotawirusami ulega 95% dzieci w wieku do 5 r.ż.	Współczynnik hospitalizacji z powodu RVGE: 7-81% wśród dzieci, które uległy zakażeniu, w zależności od kraju (brak danych dla Polski). 20% zakażonych rotawirusem korzysta z wizyty u lekarza a 1 na 54 jest hospitalizowany (Kraje Unii Europejskiej). W Europie, w zależności od kraju, odsetek osób z RVGE niekorzystających ze świadczeń zdrowotnych wynosi od 25% do 50%. We Francji, w zależności od badania, 34,6% i 14,3% osób z RVGE nie korzysta z dziennej opieki medycznej. Odsetek zakażeń szpitalnych rotawirusami wśród dzieci hospitalizowanych z innego, niż biegunka, powodu wynosi od 2,9% do 6,6% (Francja). Proporcja osób z ciężkim RVGE hospitalizowanych i korzystających z możliwości wizyty w izbie przyjęć do osób korzystających z porady lekarza POZ wynosiła odpowiednio od 13,0% do 57,1% i od 6,1% do 45,3%.	<1/100 000 / rok (Polska)	RVGE stanowi od 22,0% (Czechy) do 55,3% (Rosja) wszystkich ciężkich GE (w Polsce jest to 42,5%) w Europie Centralnej i Wschodniej. W Europie Zachodniej odpowiednio od 25,3% (Grecja) do 63,5% (Norwegia).	61,6% przypadków RVGE u dzieci poniżej 5 r.ż. hospitalizowanych w Polsce (jedno badanie retrospektywne) to przypadki ciężkiego RVGE. Przedstawiono także wyniki badania Van Damme 2007 [30], opisanego poniżej.

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Patrzalek 2008 [27]	Badanie obejmujące 6980 dzieci hospitalizowanych z powodu ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego w latach 2002-2006 w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Kielcach	Dane szacunkowe wskazują, że do 5 r.ż. prawie każde dziecko na świecie przechodzi epizod biegunki rotawirusowej, 1 na 5 korzysta z porady lekarskiej, 1 na 65 jest hospitalizowane i około 1 na 293 umiera. Obraz kliniczny i śmiertelność zakażeń rotawirusowych są oczywiście różne w krajach rozwijających się i rozwiniętych, chociaż odsetek dzieci z objawami klinicznymi jest podobny.	Najczęściej hospitalizowano dzieci z grupy wieku 0-4 lat (ze szczytem w 2 roku życia) z obszarów miejskich. Współczynniki rocznej częstości hospitalizacji wynosiły od 909 do 2 353 / 100 000. Wśród ogółu dzieci zgłaszających się z biegunką do poradni, w około 16% przypadków wykryto etiologię rotawirusową. Natomiast wśród dzieci hospitalizowanych z biegunką, zachorowania o etiologii rotawirusowej wynosiły około 30%, co świadczy o tym, że przebieg choroby jest szybki i ciężki, a część matek zgłasza się z chorym dzieckiem bezpośrednio do szpitala.	x	Biegunkę o etiologii rotawirusowej rozpoznano u 29,6% dzieci, etiologię salmonellową stwierdzono u 5,8% dzieci, nie ustalono etiologii zakażenia u 64,6%.	Zapadalność na biegunkę rotawirusową jest wysoka i ma tendencję wzrostową. Na częstość hospitalizacji w Polsce może wpływać nadal dość niski poziom edukacji zdrowotnej społeczeństwa. Rodzice często nie są przekonani do doustnego podawania chorym płynów nawadniających, chętniej natomiast umieszczają swe dziecko w szpitalu.
Soriano-Gabarro 2006 [28]	Zastosowanie modelu przygotowanego przez Centers for Disease Control and Prevention z dostosowaniem do warunków krajów europejskich, w tym Polski, do oceny obciążenia chorobą rotawirusową	x	Szacowana roczna liczba przypadków zakażeń rotawirusami u dzieci poniżej 5 r.ż. w Polsce wymagających hospitalizacji, wizyty u lekarza lub leczenia w warunkach domowych wynosi odpowiednio 6 484, 51 870 oraz 207 480.	Szacowana roczna liczba zgonów z powodu zakażeń rotawirusami u dzieci poniżej 5 r.ż. w Polsce wynosi 87.	x	x

Doniesienie naukowe	Metodyka pracy	Zapadalność / chorobowość	Hospitalizacje / zakażenia szpitalne / interwencje medyczne	Liczba zgonów	Udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach ogółem	Inne
Tichopad 2016 [29]	Badanie obejmujące retrospektywny przegląd kart szpitalnych m.in. 112 dzieci hospitalizowanych w 9 szpitalach w Polsce w sezonie zimowym z powodu ostrego nieżyty żołądkowo-jelitowego	x	Szacowana roczna liczba przypadków zakażeń rotawirusami u dzieci poniżej 5 r.ż. w Polsce wymagających hospitalizacji (ciężkie RVGE), wizyty u lekarza (RVGE o umiarkowanym nasileniu) lub leczenia w warunkach domowych (łagodne RVGE) wynosi odpowiednio 17 794, 142 352 oraz 569 408.	W trakcie 32-dniowego badania nie odnotowano żadnego zgonu	x	x
Van Damme 2007 [30]	Wieloośrodkowe prospektywne obserwacyjne badanie obciążenia chorobą rotawirusową w Europie (2004-2005 r.) – badanie REVEAL (Belgia, Francja, Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwecja) – 2846 dzieci	Szacowany roczny współczynnik zapadalności RVGE to 2,07-4,96 przypadków/100 dzieci w wieku poniżej 5 lat (współczynnik ten jest wyższy u dzieci w wieku 6-23 miesięcy i 56,7-74,2% przypadków RVGE występuje w tej grupie wiekowej).	Szacowany roczny współczynnik / 100 dzieci: hospitalizacje z powodu RVGE od 0,29 do 0,99; wizyta w izbie przyjęć z powodu RVGE od 0,19 do 2,65; wizyta u lekarza POZ z powodu RVGE od 0,06 do 4,18.	x	40,6% dzieci, u których wskazano czynnik etiologiczny biegunki to dzieci z biegunką rotawirusową. RVGE odpowiada za 27,8-52,0% ciężkich zapaleń żołądka i jelit oraz za nawet 2/3 hospitalizacji i konsultacji medycznych w izbie przyjęć z powodu ostrego zapalenia żołądka i jelit; 1/3 konsultacji u lekarza POZ z powodu ostrego zapalenia żołądka i jelit.	Zakażenia rotawirusami prowadzą do znacznego obciążenia systemu ochrony zdrowia (duża liczba wizyt u lekarza POZ, w izbie przyjęć oraz hospitalizacji).
Van Damme 2006 [31]	Przegląd doniesień naukowych; opinia ekspercka	Ocenia się, że wszystkie dzieci, niezależnie od tego, czy dotyczy to kraju rozwijającego się, czy też kraju rozwiniętego, ulegną zakażeniu rotawirusami co najmniej raz do osiągnięcia wieku 2-3 lat.	Współczynnik częstości hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami u dzieci poniżej 5 r.ż. to 3,1/1000 osobolat.	Szacowana liczba zgonów rocznie z powodu zakażenia rotawirusami to 87 lub 112 w zależności od doniesienia naukowego.	41% dzieci w wieku poniżej 5 r.ż. hospitalizowanych z powodu biegunki to dzieci z biegunką rotawirusową.	x

Poniżej (Rysunek 2) przedstawiono dane Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH dotyczące liczby zgłoszonych wirusowych zakażeń jelitowych, w tym wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy w Polsce. Wielkość ta nie jest stała w czasie, obserwuje się okresowe wzrosty i spadki liczby zakażeń. W 2017 roku zgłoszono 55 563 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego (współczynnik zapadalności 144,6/100 000; liczba (%) hospitalizacji – 42 329 (76,2%)). Wstępne dane (tablice robocze) za rok 2018 wskazują na 48 577 takich przypadków [12].

Rysunek 2. Liczba zgłoszonych zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe oraz wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy – dane NIZP-PZH [12]



- dane wstępne

Zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2017 roku w Polsce wystąpiło 32 995 przypadków wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (17 241 przypadki u mężczyzn i 15 754 przypadków u kobiet; współczynnik zapadalności wynosił 85,9/100 000), z czego 91,5% wymagało hospitalizacji (30 185 przypadków w 2017 roku). Udział przypadków hospitalizowanych w ogólnej liczbie zakażeń rotawirusowych w latach 2009-2017 jest bardzo wysoki, chociaż stopniowo spada (z 96,7% w 2009 roku do 91,5% w 2017 roku; wstępne dane za rok 2018 wskazują, że wskaźnik ten wynosi 89,7%) (Tabela 10).

Na biegunkę rotawirusową chorują najczęściej dzieci, szczególnie do 5 roku życia. Zgodnie z danymi NIZP-PZH z 2017 roku (dla wcześniejszych lat nie podano danych w podziale na grupy wiekowe) zdecydowana większość (78,9%) zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy wystąpiła u dzieci w wieku 0-4 lat (26 019 dzieci, w tym 13 890 przypadków u chłopców oraz 12 129 przypadków u dziewcząt) (Tabela 11, Rysunek 3). Współczynnik zapadalności w grupie dzieci w wieku 0-4 lat wynosił w 2017 roku 1 377,6 przypadków na 100 000. Liczba zachorowań na

wirusowe zakażenia jelitowe (A08.0-A08.4) u dzieci do 2 lat w 2017 r. wynosiła natomiast 23 692 przypadków (z tego 20 544 (86,7%) przypadków było hospitalizowanych), a współczynnik zapadalności wynosił 3 105,8/100 000 [12].

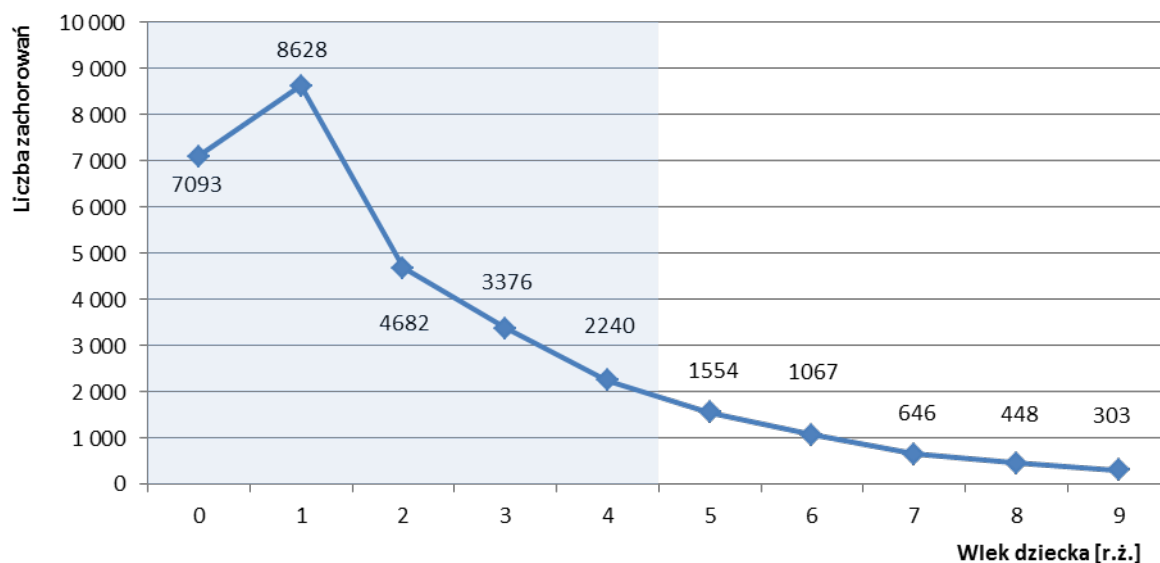
Tabela 10. Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) – dane NIZP-PZH (lata 2004-2018) [12]

Rok	Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja	
			Liczba hospitalizacji	% w liczbie zachorowań
2004	bd	bd	bd	bd
2005	9 996	26,2	9 782	97,9%
2006	15 702	41,2	15 186	96,7%
2007	15 197	39,9	14 788	97,3%
2008	23 662	62,1	22 747	96,1%
2009	22 104	57,9	21 376	96,7%
2010	20 902	54,7	20 170	96,5%
2011	30 769	79,9	29 616	96,3%
2012	23 692	61,5	22 277	94,0%
2013	23 529	61,1	21 420	91,0%
2014	33 789	87,8	31 501	93,2%
2015	33 944	88,3	31 537	92,9%
2016	21 258	55,3	19 535	91,9%
2017	32 995	85,9	30 185	91,5%
2018 (dane wstępne)	23 263	60,6	20 869	89,7%

Tabela 11. Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) w populacji dzieci w wieku 0-4 lat – dane NIZP-PZH (2017 r.) [12]

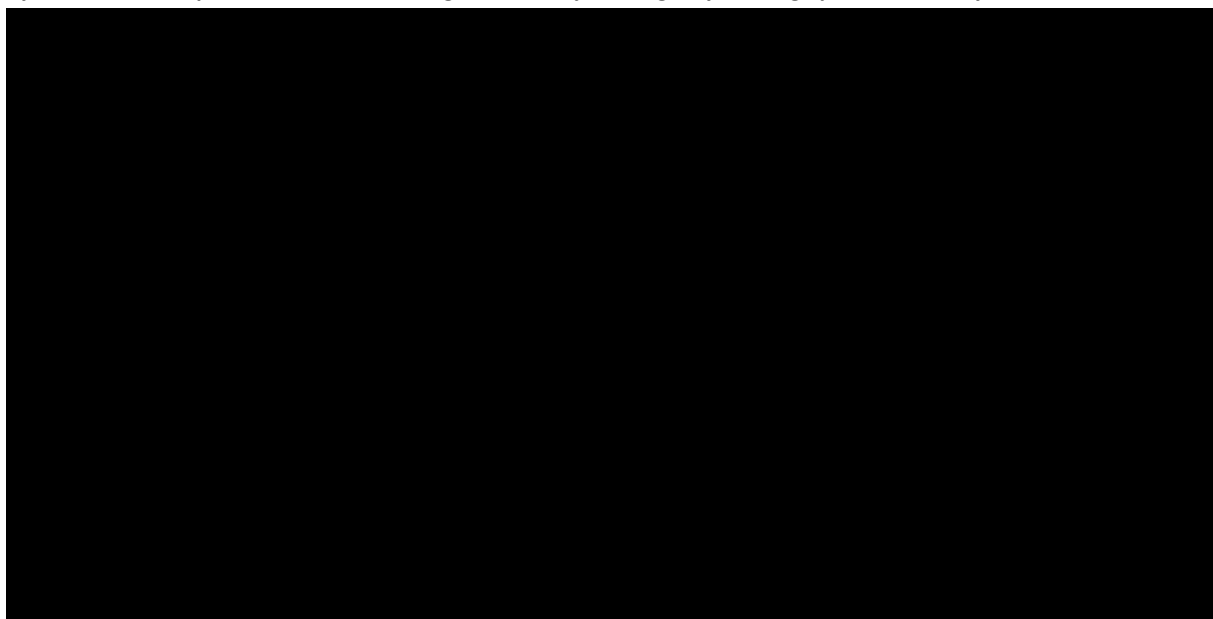
Rok	Liczba zachorowań w roku		Udział w liczbie zachorowań ogółem
	ogółem	dzieci 0-4 lat	
2017	32 995	26 019	78,6%

Rysunek 3. Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) w populacji dzieci w wieku 0-10 lat – dane NIZP-PZH (2017 r.) [13]



Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, iż prawdopodobieństwo wystąpienia wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy jest zależne od wieku dziecka (zwiększanie się odporności wraz z wiekiem dziecka – najbardziej narażone na infekcje rotawirusami są dzieci w wieku do 24 miesięcy życia). W modelu ekonomicznym założono, iż zakażenia rotawirusami wywołującymi biegunkę nie pojawiają się u dzieci powyżej 5 roku życia, dlatego suma powierzchni pod krzywą dla prawdopodobieństwa wystąpienia wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy w okresie 5 lat wynosi 1 (Rysunek 4).

Rysunek 4. Prawdopodobieństwo wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy w zależności od wieku



Statystyki NIZP-PZH obejmują głównie przypadki hospitalizowane, co może dawać mylące wnioski, że zakażenia rotawirusowe są leczone tylko w szpitalu. Ocenia się, iż duży udział przypadków

hospitalizowanych w ogólnej liczbie zakażeń wynika m.in. z niedostatecznej czułości systemu nadzoru epidemiologicznego oraz zaniedbywania przez personel medyczny (w placówkach opieki ambulatoryjnej) obowiązku zgłaszania wszystkich zachorowań do stacji sanitarno-epidemiologicznych. Z tego względu, a także dlatego, iż część chorych z objawami o lżejszym przebiegu rezygnuje z porad lekarskich i nie w każdym przypadku nieżyty żołądkowo-jelitowego wykonywane jest badanie celem potwierdzenia etiologii, ocenia się, że dane NIZP-PZH dotyczące zapadalności są niedoszacowane. Dane o przypadkach zachorowań leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach domowych są bardzo skąpe.

Dane dotyczące liczby hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w niniejszej analizie oparto na danych pochodzących ze Statystyki JGP dla grupy P22 (grupa JGP P22 – Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) w 2017 roku (dane z 2018 r. nie uwzględniają informacji dotyczących rozpoznania/kodów ICD-10). Zgodnie z tymi danymi w 2017 roku 25 214 osób poniżej 18 roku życia było hospitalizowanych z powodu nieżyty jelitowego wywołanego przez rotawirusy (rozpoznanie ICD-10: A08.0) (mediana czasu hospitalizacji wynosiła 3 dni). Dodatkowo w przypadku 9 299 hospitalizacji nie określono dokładnie etiologii zakażenia wirusowego jelit (rozpoznanie A08.4), natomiast w przypadku 28 493 hospitalizacji wskazano tylko na prawdopodobnie zakaźny charakter biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego (rozpoznanie A09). W ramach analizy, uwzględniając udział zakażeń rotawirusowych w zakażeniach wirusowych określonych – 85,1% oraz w zakażeniach zakaźnych i niezakaźnych o wskazanym czynniku etiologicznym – 45,7%, oszacowano liczbę przypadków zakażeń rotawirusowych w zakażeniach wirusowych jelit nieokreślonych (A08.4) oraz w biegunkach i zapaleniach żołądkowo-jelitowych o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09) (Tabela 12).

Szacowana całkowita roczna liczba hospitalizacji z powodu nieżyty jelitowego wywołanego przez rotawirusy wynosiła 46 142 w 2017 roku. Dane NFZ dotyczą liczby hospitalizacji u osób w wieku 0-18 lat, dlatego uwzględniając dane NIZP-PZH dotyczące udziału zachorowań rotawirusowych u dzieci w wieku 0-4 lat (78,6%), oszacowano, iż rocznie dochodzi do 36 267 hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusami u dzieci w wieku do 5 lat (Tabela 12).

Oszacowany udział (54,2%) hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych (46 142 przypadków) w liczbie hospitalizacji ogółem rozliczonych w ramach grupy JGP P22 (85 162 przypadków) nie odbiega od wyników uzyskanych w badaniach opisanych powyżej (Tabela 9), w których wskazywano, że udział zakażeń rotawirusowych w ogólnej liczbie zakażeń wywołujących zapalenie żołądka i jelit może przekroczyć 50%. Zgodnie z opinią ekspercką przekazaną do AOTMiT w Polsce rotawirus jest odpowiedzialny za 55% hospitalizacji z powodu ostrej biegunki pozaszpitalnej [1].

Szacowana liczba hospitalizacji różni się od oszacowanej liczby hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych w Polsce przedstawionej w pracy Tichopad 2016 [29], najprawdopodobniej ze

względu na to, iż w niniejszej analizie uwzględniono również częściowo hospitalizacje z rozpoznaniem A08.4 oraz A09. Przy uwzględnieniu wyłącznie liczby hospitalizacji z powodu A08.0 szacowana w analizie roczna liczba hospitalizacji wynosiłaby 19 818 przypadków, natomiast w pracy Tichopad 2016 wynosi 17 794 przypadki rocznie.

Należy także wskazać, że dane ze Statystyki JGP dla grupy P22, na których oparto wyliczenia, są niepełne i odzwierciedlają tylko 95,42% przypadków rozliczonych tą grupą w 2017 roku (dla 2017 roku w przypadku 4,58% hospitalizacji, tj. 4 088 przypadków, nie podano kodu rozpoznania; część tych osób była najprawdopodobniej hospitalizowana z powodu zakażenia rotawirusami). Dodatkowo ocenia się, że obecnie raportowana liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami byłaby dużo wyższa, gdyby nie fakt, iż część osób decyduje się na zakup z własnych środków szczepionki przeciwko rotawirusom (poziom wyszczepialności wynosi około 27%). Przyjęcie obecnie występującej rocznej liczby hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami jako liczby hospitalizacji dla scenariusza zakładającego brak szczepienia (naturalny przebieg choroby), jest zatem podejściem konserwatywnym.

Tabela 12. Liczba hospitalizacji – JGP P22 – dane NFZ za lata 2013-2017

Kody listy kierunkowej		Liczba hospitalizacji				
ICD 10	Nazwa	2013	2014	2015	2016	2017
A09	Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu	32 089	33 801	35 180	34 650	28 493
A08.0	Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy	20 429	27 955	26 526	16 576	25 214
K52.9	Niezakaźne zapalenie żołądkowo-jelitowe i jelita grubego, nie określone	13 061	13 518	14 861	14 165	11 724
A08.4	Zakażenia wirusowe jelit, nie określone	11 017	10 285	10 778	11 263	9 299
A08.2	Nieżyt jelitowy wywołany przez adenowirusy	2 158	2 204	2 394	2 431	3 182
A02.0	Zatrucia pokarmowe wywołane przez pałeczki Salmonella	2 018	2 140	2 401	2 796	2 363
A08.1	Ostra gastroenteropatia wywołana przez czynnik Norwalk	x	x	1 312	1 386	1 466
A08.3	Nieżyt jelitowy wywołany przez inne wirusy	1 284	1 146	1 379	1 514	1 233
A04.5	Zapalenie jelit wywołane przez Campylobacter	x	x	x	1 146	1 144
A04.9	Zakażenie bakteryjne jelit, nie określone	1 100	1 126	1 183	1 128	1 044
Lp.	RAZEM	83 156	92 175	96 014	87 055	85 162
I	Wirusowe określone (A08.0+A08.2+A08.3)	23 871	31 305	30 299	20 521	29 629
II	Rotawirusy / wirusowe określone (A08.0 / I)	85,58%	89,30%	87,55%	80,78%	85,10%
III	Szacowana liczba A08.0 w A08.4 (II * A08.4)	9 428	9 184	9 436	9 098	7 913
IV	Zakaźne i niezakaźne (wszystkie oprócz A09)	51 067	58 374	60 834	52 405	55 203
V	Rotawirusy /zakaźne i niezakaźne (A08.0 / IV)	40,00%	47,89%	43,60%	31,63%	45,68%
VI	Szacowana liczba A08.0 w A09 (V * A09)	12 837	16 187	15 340	10 960	13 014
Liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych (A08.0+III+VI)		48 619	42 694	53 327	51 302	36 634
% zachorowań u dzieci w wieku 0-4 lat						78,6%
Szacowana roczna liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych (dzieci 0-4 lat)						36 267

Tak jak wskazano powyżej, dane o przypadkach zakażeń rotawirusowych leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach domowych są bardzo skąpe.

Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających oszacowanie liczby wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym albo izbie przyjęć (SOR) z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci, dlatego do oszacowania wielkości tych parametrów wykorzystano wyniki badania van Damme 2007 [30]. W badaniu tym przedstawiono współczynniki częstości korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej: wizyta w POZ, wizyta w SOR oraz hospitalizacja z powodu zakażenia rotawirusami w 7 krajach europejskich (w przypadku 5 z nich dostępne są współczynniki dla każdej z analizowanych kategorii świadczeń zdrowotnych). Na podstawie tych danych oszacowano, że średnio częstość korzystania z konsultacji medycznych w ramach wizyty w SOR oraz w ramach wizyty u lekarza POZ jest odpowiednio 2,21 i 3,30 razy wyższa niż częstość hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami (Tabela 13).

Uwzględniając powyższe, a także wcześniej oszacowaną roczną liczbę hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci w wieku do 5 lat w Polsce (Tabela 12), oszacowano, iż zakażenia rotawirusami wymagałyby rocznie łącznie 236 245 interwencji medycznych, w tym około 119,8 tys. wizyt u lekarza POZ oraz ponad 80,2 tys. konsultacji w SOR, a także 36,3 tys. hospitalizacji (Tabela 14). Oszacowana w ten sposób liczba koniecznych wizyt u lekarza POZ jest niższa od tej oszacowanej w pracy Tichopad 2016 [29], która wynosi 142,4 tys. RVGE wymagających wizyty u lekarza POZ. Opinie ekspertów wskazują również na wyższą wartość, która wynosić może nawet 170 tys. rocznie, z tego względu w analizie, zgodnie z danymi z pracy Tichopad 2016, przyjęto roczną liczbę koniecznych wizyt w POZ na poziomie około 142,4 tys. wizyt.

Przyjęta w niniejszej analizie liczba koniecznych interwencji medycznych spowodowanych zakażeniami rotawirusowymi w Polsce różni się od tej szacowanej w innych odnalezionych doniesieniach naukowych, szczególnie w odniesieniu do liczby hospitalizacji. W odnalezionych pracach liczbę hospitalizacji podawano często, opierając się na danych NIZP-PZH, jednak, tak jak wskazano powyżej, ocenia się, iż są to wartości znacznie niedoszacowane. Uwzględniając całkowitą liczbę hospitalizacji rozliczoną w ramach grupy JGP P22 (Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit) w 2017 roku tj. 85 162 hospitalizacji, a także udział zakażeń rotawirusowych w ogólnej liczbie zakażeń powodujących zapalenie żołądka i jelit na podstawie odnalezionych doniesień naukowych, który wynosi najczęściej od 40% do 50% (Tabela 9), tak szacowana roczna liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych u dzieci do 5 r.ż. wynosiłaby od 34,1 do 42,6 tysięcy.

Całkowita liczba wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy, uwzględniająca przypadki, które nie wymagają konsultacji medycznych, nie jest do końca znana. W niniejszej analizie założono, że liczba zdarzeń RVGE wynosi rocznie 569 408 przypadków, zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w pracy Tichopad 2016 [29].

Tabela 13. Współczynnik częstości interwencji medycznych z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy /100 dzieci - van Damme 2007 [30]

Kraj	Hospitalizacja (H)	Izba przyjęć (IzP)	POZ	IzP / H	POZ / H
Belgia	0,99	0,79	1,59	79,8%	160,6%
Francja	0,87	2,65	1,45	304,6%	166,7%
Włochy	0,52	1,9	2,28	365,4%	438,5%
Hiszpania	0,65	1,89	2,19	290,8%	336,9%
Wielka Brytania	0,29	0,19	1,59	65,5%	548,3%
Współczynnik częstości korzystania z pozostałych świadczeń zdrowotnych względem częstości hospitalizacji				221,2%	330,2%

Tabela 14. Szacowana roczna liczba interwencji medycznych z powodu RVGE oraz liczba przypadków RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce przyjęta w analizie

Szacowana roczna liczba interwencji medycznych	Hospitalizacja (H)	Szpitalny oddział ratunkowy / izba przyjęć (SOR)	Podstawowa opieka zdrowotna (POZ)	Przypadki RVGE
Na podstawie danych NFZ oraz NIZP-PZH	36 267	-	-	-
Na podstawie badania van Damme 2007 [30]	-	80 223	119 754	-
Na podstawie badania Tichopad 2016 [29]	17 794	-	142 352	569 408
Wartości przyjęte w analizie	36 267	80 223	142 352	569 408

4.8. Zgony z powodu zakażenia rotawirusami

Zgodnie z danymi NIZP-PZH [12] w latach 2010-2016 w populacji dzieci do 5 roku życia odnotowano 5 zgonów z powodu wirusowego lub innego określonego zakażenia jelitowego (rozpoznanie A08) oraz 2 zgony z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09). Łącznie z tych dwóch przyczyn w badanym okresie zmarło 7 dzieci w wieku do 5 lat. W statystykach NIZP-PZH brak szczegółowych danych o liczbie zgonów z powodu nieżytu jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08.0).

W ramach przeglądu literatury odnaleziono kilka doniesień naukowych, w których podano szacowaną liczbę zgonów z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci do 5 roku życia w Polsce (Tabela 9). W przypadku dwóch doniesień naukowych (Soriano-Gabarro 2006 [28], Van Damme 2006 [31]) szacowana liczba zgonów wynosi 87 zgonów lub 112 zgonów rocznie i odbiega znacznie od danych NIZP-PZH. W innych dwóch doniesieniach naukowych (Meszner 2013 [24], Ogilvie 2011 [25]) wskazano odpowiednio, iż w badanym okresie nie raportowano zgonu z powodu zakażenia rotawirusami lub współczynnik zgonów z tego powodu wynosi mniej niż 1 na 100 000/rok. W opiniach AOTMiT dotyczących projektów programów samorządowych dotyczących zapobiegania zakażeniom rotawirusami wskazywano, że u dzieci poniżej 5 r.ż. każdego roku w Polsce rotawirusy mogą być przyczyną około 13-172 zgonów. Zgodnie natomiast z opinią ekspercką przekazaną

do AOTMIT zgony spowodowane przez rotawirusy są w Polsce rzadkie (kilkanaście przypadków rocznie) [1].

W niniejszej analizie, opierając się na najbardziej aktualnych danych NIZP-PZH, przyjęto, że w Polsce z powodu zakażenia rotawirusami umiera jedno dziecko rocznie (w ostatnich latach nie odnotowano żadnych zgonów z powodu A09 (grupy, w której potencjalnie mogłyby się znajdować nie zdiagnozowane / źle zdiagnozowane przypadki wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy) (Tabela 15).

Tabela 15. Zgony w Polsce z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08) lub z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09) - dane NIZP-PZH [12] oraz założenia analizy ekonomicznej

Rok	Liczba zgonów (dzieci w wieku 0-4 lat)													
	z powodu wirusowego i innego określonego zakażenia jelitowego (A08)							z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09)						
Wiek	<5	0	1	2	3	4	Razem #	<5	0	1	2	3	4	Razem #
2010	1	0	0	0	1	0	3 (>75 lat)	1	1	0	0	0	0	47 (>40 lat)
2011	1	0	1	0	0	0	4 (>75 lat)	1	0	1	0	0	0	50 (>30 lat)
2012	0	0	0	0	0	0	5 (>65 lat)	0	0	0	0	0	0	2 (>65 lat)
2013	1	0	0	0	0	1	16 (>35 lat)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
2014	1	0	1	0	0	0	8 (>75 lat)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
2015	0	0	0	0	0	0	9 (>20 lat)	0	0	0	0	0	0	6 (>70 lat)
2016	1	1	0	0	0	0	4 (>55 lat)	0	0	0	0	0	0	1 (>65 lat)
Przyjęte w modelu	1 zgon/rok													

- w nawiasach podano wiek, w którym pojawiały się zgony poza grupą dzieci poniżej 5 roku życia

4.9. Zakażenia rotawirusowe wewnątrzszpitalne

Dzieci przyjęte do szpitala z powodu zakażenia rotawirusowego stanowią źródło zakażenia dla dzieci hospitalizowanych z innych powodów niż rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit. Szpitalne zakażenia rotawirusowe stanowią istotny problem. Szacowany odsetek dzieci, które ulegają zakażeniu szpitalnemu rotawirusami, różni się znacznie pomiędzy badaniami. Niektórzy wskazują, że nawet co piąte dziecko hospitalizowane z innego powodu niż zakażenie rotawirusowe, zostaje zakażone rotawirusami podczas pobytu w szpitalu (Tabela 9). W ramach analizy odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący częstości występowania szpitalnych zakażeń rotawirusowych u dzieci w Polsce (Kuchar 2012 [10]). W pracy tej, na podstawie metaanalizy 5 badań, wykazano, że szpitalnemu zakażeniu rotawirusami ulega w Polsce 0,62% [CI_{95%}: 0,58%; 0,66%] dzieci przyjętych do szpitala z innych powodów. Uwzględniając powyższe, a także całkowitą roczną liczbę hospitalizacji u dzieci w wieku do 5 lat, założono, iż rocznie szpitalnemu zakażeniu rotawirusami ulega średnio 5 364 dzieci w wieku do 5 lat (Tabela 16).

Tabela 16. Szacowana liczba rotawirusowych zakażeń szpitalnych u dzieci do 5 lat w Polsce

Parametr	Liczba zakażeń szpitalnych		
	średnia	MIN	MAX
Liczba hospitalizacji ogółem u dzieci poniżej 5 r.ż. [11] (pomniejszona o oszacowaną w analizie liczbę hospitalizacji z powodu RVGE)	865 157		
% dzieci przyjętych do szpitala z innych powodów, ulegających szpitalnemu zakażeniu rotawirusami	0,62%	0,58%	0,66%
Roczna liczba rotawirusowych zakażeń szpitalnych	5 364	5 018	5 710

4.10. Ocena kosztów

Założenia i oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii medycznych.

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym oraz ponoszone są przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych – płatnik publiczny (Narodowy Fundusz Zdrowia lub Minister Zdrowia).

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. Do kategorii kosztowych zaliczono:

- koszt szczepionki (koszt produktów leczniczych Rotarix® oraz RotaTeq®) oraz koszt jej podania (rozdział 4.10.1),
- koszt porady u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (rozdział 4.10.2),
- koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć (rozdział 4.10.3),
- koszt hospitalizacji (rozdział 4.10.4).

W analizie rozważano możliwość uwzględnienia dodatkowo kosztów wizyty domowej, kosztów wyjazdu podstawowego zespołu ratownictwa medycznego oraz kosztów leków stosowanych w warunkach domowych, natomiast zastosowany model ekonomiczny niewyodrębnia takich kategorii kosztowych. Niemniej nieuwzględnienie tych kategorii kosztowych nie wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej, ponieważ koszty te rozliczane są przez płatnika publicznego bez względu na liczbę wykonanych świadczeń (świadczenia w ramach gotowości zespołów ratownictwa medycznego finansowane są na podstawie ryczaftu, określonego dla odpowiedniego zakresu świadczeń (rozdział 4.10.5), natomiast wizyty domowej (rozdział 4.10.6) mieszczą się w zakresie POZ rozliczanej stawką kapitulacyjną) albo są bardzo niskie w przypadku kosztów leków stosowanych przez świadczeniobiorcę w warunkach domowych (rozdział 4.10.7).

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Szczegółowe informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej

Kategoria	Źródło danych
Szczepienie przeciwko rotawirusom	Cena szczepionki Rotarix® - dane od Zamawiającego / Cena szczepionki RotaTeq® - na podstawie danych sprzedażowych IQVIA / Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej [13]
Porada u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej	Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej [13]
Wizyta w szpitalnej izbie przyjęć / szpitalnym oddziale ratunkowym	Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć [14]
Wizyta domowa	Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej [13]
Wyjazd podstawowego zespołu ratownictwa medycznego	Zarządzenie Nr 14/2019/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 lutego 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ratownictwo medyczne [15]
Leki	Ceny dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego stosowanych wspomagająco przy nawadnianiu doustnym dostępne na stronach internetowych aptek
Hospitalizacja	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [16]

4.10.1. Koszt szczepienia - koszt szczepionki i jej podania

Aktualnie żadna ze szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce ani w ramach szczepień populacyjnych (ogólnokrajowych) ani w ramach wykazu leków refundowanych, a zakup szczepionki całkowicie finansowany jest przez świadczeniobiorcę lub ewentualnie finansowany jest w ramach programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego.

W analizie przyjęto, że oba produkty lecznicze mogą być stosowane w ramach programu szczepień ochronnych jako szczepienia obowiązkowe ze względu na takie samo wskazanie do stosowania w przypadku obu produktów (dla szczepionki Rotarix® - czynna immunizacja niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, natomiast dla szczepionki RotaTeq® - czynne uodpornienie niemowląt w wieku od

6 tygodni do 32 tygodni w celu zapobiegania wystąpieniu zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem). O tym, który produkt będzie stosowany w danym roku, będzie decydował wynik postępowania przetargowego prowadzonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W analizie przyjęto brak odpłatności świadczeniobiorcy za produkty lecznicze stosowane w ramach szczepienia przeciwko rotawirusom (zarówno w przypadku szczepionki Rotarix®, jak również RotaTeq®), tak jak w przypadku wszystkich szczepień obowiązkowych w Polsce (rozdział 1.5).

Koszt produktu Rotarix® został określony na podstawie ceny zbytu netto zaproponowanej przez Podmiot odpowiedzialny - firmę GSK Services Sp. z o.o. [redacted]. [redacted] Cena netto za 1 dawkę szczepionki została ustalona na [redacted]. W analizie założono, że cena szczepionki RotaTeq® za pełen cykl szczepienia będzie podobna do ceny szczepionki Rotarix®, uwzględniając różne schematy dawkowania (Tabela 18).

Podanie szczepienia przeciwko rotawirusom nie generuje dodatkowego kosztu poza kosztem produktów leczniczych, ponieważ szczepienia ochronne dla dzieci według aktualnych rozwiązań prawnych realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej – rozliczane są według stawki kapitacyjnej [13]. Przed podaniem szczepionki przeciwko rotawirusom nie wykonuje się żadnych dodatkowych badań kwalifikujących do szczepienia niż w przypadku innych szczepień ochronnych i założono, iż szczepionka będzie podawana podczas wizyty u lekarza, w ramach której podawane są szczepienia obowiązkowe zgodnie z aktualnym harmonogramem PSO (rozdział 4.1). Mając powyższe na uwadze, koszt zaszczepienia jedną dawką produktu Rotarix® lub Rotateq® równy jest kosztowi danego produktu leczniczego.

Przyjęte w analizie ceny za jedną dawkę szczepionek przeciwko rotawirusom oraz zakładany koszt pełnego cyklu szczepień zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Koszty produktów leczniczych Rotarix® oraz Rotateq®

Szczepionka	Cena netto [zł]	Cena brutto [zł]	Cena brutto / cykl szczepienia [zł]
Rotarix® zawiesina doustna; 1 dawka (1,5 ml); aplikator doustny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RotaTeq® roztwór doustny; 1 tubka 2 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.10.2. Koszt porady u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej

Jak wskazano powyżej, zakażenia rotawirusowe stanowią duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, w tym dla systemu podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Dla celów rozliczania udzielonych świadczeń z NFZ w rodzaju Podstawowa Opieka Zdrowotna stosuje się jednak kapitulacyjną stawkę roczną, dlatego wizyta u lekarza pacjenta z wirusowym zakażeniem jelitowym wywołanym przez rotawirusy nie generuje dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego [13]. Z tego względu w analizie przyjęto konserwatywne podejście i pominięto koszt porady u lekarza POZ (koszt ten ustalono na poziomie 0,00 zł).

4.10.3. Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć

W przypadku świadczeń udzielanych w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć zakażenia rotawirusowe również stanowią duże obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, jednak finansowanie świadczeń udzielanych w szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym odbywa się w oparciu o ryczałt [14], co oznacza, że koszt ich funkcjonowania nie zależy bezpośrednio od ilości udzielonych świadczeń. Z tego względu w analizie przyjęto konserwatywne podejście i pominięto koszt wizyty w szpitalnej izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym pacjenta z wirusowym zakażeniem jelitowym wywołanym przez rotawirusy (koszt ten ustalono na poziomie 0,00 zł).

4.10.4. Koszt hospitalizacji

Leczenie szpitalne dzieci z wirusowym zakażeniem jelitowym wywołanym przez rotawirusy rozliczane jest poprzez grupę JGP P22 z katalogu grup (Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Wartość tego świadczenia wyceniana jest na 2 700 punktów, dlatego koszt hospitalizacji pacjenta wynosi 2 700,00 zł (przyjmując wartość 1 punktu rozliczeniowego na poziomie 1,00 zł) (Tabela 19) [16].

Tabela 19. Koszt hospitalizacji - Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit (JGP - P22)

Kod grupy (Kod produktu)	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja [pkt]	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja [dzień]	Wartość punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt hospitalizacji [zł]
P22 (5.51.01.0014022)	Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	2 700	10	1,00	2 700

Analiza najbardziej aktualnych danych ze Statystyki JGP (lata 2011-2016) dotyczących średniej wartości hospitalizacji w grupie JGP P22 wskazuje, że w ostatnich latach średnia wartość hospitalizacji w ramach grupy P22 wynosiła około 2 387 zł i taką wartość przyjęto dla kategorii hospitalizacja.

Tabela 20. Koszt hospitalizacji – statystyka JGP

ICD 10 - Nazwa	Rok	Udział [%]	Mediana czasu pobytu [dni]	Średnia wartość [zł]	
				grupy	hospitalizacji
A08.0 Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy	2011	28,34	4	2 062,93	2 068,01
	2012	23,35	4	2 100,96	2 104,85
	2013	22,91	3	2 234,17	2 238,82
	2014	28,52	3	2 381,49	2 385,66
	2015	26,15	3	2 385,20	2 388,02
	2016	18,12	3	2 380,93	2 387,02
	2017	28,25	3	bd	bd
	2018	bd	bd	bd	bd

4.10.5. Koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego

Świadczenia w ramach gotowości zespołów ratownictwa medycznego finansowane są na podstawie ryczału, określonego dla odpowiedniego zakresu świadczeń. Z tego względu w analizie nie uwzględniono tej kategorii kosztów [15].

4.10.6. Koszt wizyty domowej

Świadczeniodawca udzielający świadczenia w rodzaju Podstawowa Opieka Zdrowotna udziela je w warunkach ambulatoryjnych, a w przypadkach uzasadnionych medycznie – w warunkach domowych, dlatego koszt wizyty domowej u pacjenta z wirusowym zakażeniem jelitowym wywołanym przez rotawirusy, tak jak koszt porady u lekarza POZ, wynosi 0,00 zł i z tego względu w analizie nie uwzględniono tej kategorii kosztów [13].

4.10.7. Koszt leków stosowanych w warunkach domowych

Brak metody swoistego leczenia rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Podstawą leczenia jest nawadnianie (doustne lub dożylne). Wskazaniem do hospitalizacji jest m.in. odwodnienie znacznego stopnia, ciężki stan ogólny chorego, stany uniemożliwiające nawadnianie doustne lub niepowodzenie nawadniania doustnego [1].

Koszt nawadniania przeprowadzonego w ramach hospitalizacji jest uwzględniony w kosztach tej hospitalizacji (rozdział 4.10.4).

Nawadnianie doustne w warunkach domowych może być wsparte poprzez podawanie dziecku doustnych płynów nawadniających, których głównym składnikiem jest glukoza (będących żywnością specjalnego przeznaczenia medycznego). Produkty te są wskazane do stosowania nie tylko w celu zmniejszenia ryzyka odwodnienia organizmu, szczególnie podczas biegunki lub wymiotów o różnej etiologii, lecz także w celu uzupełnienia niedoborów wodno-elektrolitowych np.: w okresie upałów, w okresie podróży lub w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego. Ich koszt w zależności od producenta wynosi od kilku do kilkunastu złotych za opakowanie zawierające 10 saszetek produktu i jest w całości pokrywany przez świadczeniobiorcę (brak współfinansowania ze środków publicznych).

W niniejszej analizie, przyjmując konserwatywne podejście, nie uwzględniono kosztów nawadniania doustnego w warunkach domowych dziecka, u którego doszło do zakażenia rotawirusami ze względu na to, iż m.in. brak danych odnośnie do odsetka dzieci z biegunką rotawirusową, którym podawane są specjalne płyny nawadniające podczas choroby leczonej w warunkach domowych. Dodatkowo w warunkach domowych leczone są dzieci o łagodniejszym przebiegu choroby, które mogą nie wymagać nawadniania z użyciem płynów nawadniających, a w przypadku dzieci, u których takie płyny się podaje szacowany koszt tych produktów jest stosunkowo niski i wynosi około 10 zł.

4.10.8. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie

Poniżej w tabeli zestawiono wartości kosztów jednostkowych dla poszczególnych kategorii świadczeń zdrowotnych, które zostały uwzględnione w analizie.

Tabela 21. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie

Kategoria świadczeń zdrowotnych	Koszt [zł]	Źródło danych
Szczepienie (1 dawka) - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego)	Rotarix®	■
	RotaTeq®	■
Porada u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej	0,00	rozdział 4.10.2
Wizyta w szpitalnej izbie przyjęć / szpitalnym oddziale ratunkowym	0,00	rozdział 4.10.3
Hospitalizacja	2 387,00	rozdział 4.10.4

4.11. Zestawienie danych wejściowych

W tabelach poniżej zestawiono dane wejściowe do modelu ekonomicznego w scenariuszu podstawowym oraz w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości (Tabela 22).

Tabela 22. Dane wejściowe w scenariuszu podstawowym analizy (scenariuszu najbardziej prawdopodobnym) oraz w analizie wrażliwości

Parametr			Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło	
Kohorta urodzeniowa			400 000	-	rozdział 4.1	
Schemat szczepienia [tyg. życia dziecka]			7; 15; 23	± 1 tydz.	rozdział 4.1	
Przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 0 lat [dni]			28 522	25 669,8; 31 374,2	rozdział 4.2	
Czas trwania [dni]	Zapalenie żołądka i jelit / biegunka		4	3,6; 4,4	rozdział 4.3	
	Konsultacja medyczna w POZ		1	0,9; 1,1		
	Wizyta w SOR		1	0,9; 1,1		
	Hospitalizacja		3	2,7; 3,3		
	Zakażenie szpitalne		3	2,7; 3,3		
Utrata użyteczności stanów zdrowia (Disutility)	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka		dzieci ≤18 m. ż.	-0,109	-0,0981; -0,1199	rozdział 4.3
			dzieci >18 m. ż.	-0,156	-0,1404; -0,1716	
	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka wymagająca:	- Konsultacja medyczna w POZ	dzieci ≤18 m. ż.	-0,219	-0,1971; -0,2409	
			dzieci >18 m. ż.	-0,312	-0,2808; -0,3432	
		- Wizyta w SOR	dzieci ≤18 m. ż.	-0,575	-0,5175; -0,6325	
			dzieci >18 m. ż.	-0,575	-0,5175; -0,6325	
	- Hospitalizacja	dzieci ≤18 m. ż.	-0,575	-0,5175; -0,6325		
		dzieci >18 m. ż.	-0,800	-0,7200; -0,8800		
	Zakażenie wewnątrzszpitalne rotawirusami		dzieci ≤18 m. ż.	-0,575	-0,5175; -0,6325	
			dzieci >18 m. ż.	-0,800	-0,7200; -0,8800	
Skuteczność szczepień Rotarix®	1 dawka	Biegunka	■	■	rozdział 4.4	
		POZ	■	■		
		SOR	■	■		
		Hospitalizacja	■	■		
		Zakażenie szpitalne	■	■		

	Parametr		Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło
	2 dawka	Zgon	■	■	
		Biegunka	■	■	
		POZ	■	■	
		SOR	■	■	
		Hospitalizacja	■	■	
		Zakażenie szpitalne	■	■	
		Zgon	■	■	
Skuteczność szczepień Rotateq®	1 dawka	Biegunka	■	■	rozdział 4.4
		POZ	■	■	
		SOR	■	■	
		Hospitalizacja	■	■	
		Zakażenie szpitalne	■	■	
		Zgon	■	■	
	2 dawka	Biegunka	■	■	
		POZ	■	■	
		SOR	■	■	
		Hospitalizacja	■	■	
		Zakażenie szpitalne	■	■	
		Zgon	■	■	
	3 dawka	Biegunka	■	■	
		POZ	■	■	
SOR		■	■		
Hospitalizacja		■	■		
Zakażenie szpitalne		■	■		

Parametr		Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło
	Zgon	■	■	
Ochrona populacyjna	Dzieci w wieku do 2 mies. życia	■	■	rozdział 4.5
	Dzieci w wieku powyżej 6 mies. życia	■	■	
	Spadek efektu ochrony populacyjnej w czasie	■	■	
Poziom wyszczepialności populacji	1 dawka (<i>coverage</i>)	■	■	rozdział 4.6
	2 dawka (<i>compliance</i>)	■	■	
	3 dawka (<i>compliance</i>)	■	■	
% osób z RVGE w populacji dzieci do lat 5 w Polsce		0,2847	0,2562; 0,3132	rozdział 4.7
% osób wymagających interwencji medycznych z powodu RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce	wizyty u lekarza POZ	0,0712	0,0641; 0,0783	rozdział 4.7
	wizyty w SOR	0,0401	0,0361; 0,0441	
	hospitalizacje	0,0181	0,0163; 0,0199	
	Zakażenia szpitalne	0,0027	0,0024; 0,0030	rozdział 4.9
Roczna liczba zgonów z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08) u dzieci do lat 5		1	0; 2	rozdział 4.8
Koszt szczepienia (1 dawka) [zł]	Rotarix®	■	-	rozdział 4.10.1
	RotaTeq®	■	-	
Koszt interwencji medycznych związanych z wystąpieniem zakażenia rotawirusami [zł]	porada u lekarza POZ	0,00	-	rozdział 4.10.2
	wizyta w SOR	0,00	-	rozdział 4.10.3
	Hospitalizacja / zakażenie wewnątrzszpitalne	2 387,00	2 148,30; 2 625,70	rozdział 4.10.4
Dyskontowanie	koszty	5%	0%	rozdział 2.5
	wyniki zdrowotne	3,5%	0%	

5. Walidacja

5.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Analizowano również kod programu. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

5.2. Walidacja konwergencji

W ramach analizy przeprowadzono walidację konwergencji i oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (Medline, Embase oraz CRD, a także CEA Registry), odnajdując 80 pierwotnych analiz ekonomicznych oraz 6 przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom (rozdział 13.2).

Odnalezione modele dotyczą wielu krajów, w tym krajów europejskich oraz krajów Ameryki Południowej i Ameryki Północnej, a także Azji, Australii i Oceanii. Żadna z analiz nie dotyczy krajów Afryki ze względu na to, iż żaden z tych krajów nie jest zakwalifikowany do kategorii od A do C zgodnie z klasyfikacją WHO. Większość odnalezionych modeli ekonomicznych, w odróżnieniu od modelu ekonomicznego wykorzystanego w niniejszej analizie, to modele kohortowe z 5-letnim horyzontem czasowym. Wśród odnalezionych prac znajdują się również analizy ekonomiczne oparte na modelu dynamicznym. Żadnej z analiz nie przeprowadzono z uwzględnieniem warunków polskich.

We wszystkich analizach, w tym w niniejszej pracy, uzyskano wyniki wskazujące na istotne zmniejszenie liczby przypadków RVGE oraz ciężkich RVGE wymagających hospitalizacji, a tym samym zmniejszenie liczby utraconych QALY w grupie dzieci, które zostały zaszczepione (szczepionką Rotarix® lub RotaTeq®) względem grupy dzieci niepoddanych szczepieniu przeciwko rotawirusom.

W części z analiz brano pod uwagę występowania ochrony populacyjnej (*herd immunity effect*), którą również uwzględniono w niniejszej analizie. W niniejszej analizie nie wzięto pod uwagę kosztów pośrednich ani kosztów bezpośrednich niemedycejskich związanych z zakażeniami rotawirusami, które były szacowane w wielu z odnalezionych modeli. Z tego względu, [REDACTED]

██████████ z perspektywy społecznej, w ramach niniejszej analizy z perspektywy płatnika publicznego uzyskano mniej korzystne wyniki. Uwzględnienie kosztów pośrednich i kosztów bezpośrednich niemedyceńskich, a także utraty QALY opiekunów chorego dziecka w przypadku oceny szczepień przeciwko rotawirusom istotnie poprawia wyniki analizy ekonomicznej, szczególnie z perspektywy społecznej. Większość przypadków rotawirusowego zakażenia żołądka i jelit leczonych jest w warunkach domowych. Objawowe zakażenia rotawirusowe dotyczą przede wszystkim małych dzieci (0-2 lat), z tego względu nawet w przypadku hospitalizacji rodzic dziecka przebywa z nim w szpitalu. Podejmując opiekę nad chorym dzieckiem osoby uprawnione do świadczeń z ubezpieczenia chorobowego otrzymują zasiłek opiekuńczy wypłacany z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych. Koszty absencji chorobowej, w tym absencji chorobowej z tytułu choroby dziecka, stanowią duże obciążenie dla systemu ubezpieczeń społecznych w Polsce.

W ramach niniejszej analizy, uwzględniając uwarunkowania polskie, założono, iż z perspektywy płatnika publicznego konsultacja lekarska w ramach POZ lub SOR związana z zakażeniem rotawirusowym, a także wizyta u lekarza POZ związana z podaniem szczepienia nie wiążą się z żadnymi kosztami, natomiast w odnalezionych analizach koszty ambulatoryjnych konsultacji lekarskich oraz koszty podania szczepień stanowiły istotny element kosztów całkowitych.

W większości odnalezionych pierwotnych analiz ekonomicznych wykazano, iż powszechne szczepienie dzieci szczepionką przeciwko rotawirusom (zarówno Rotarix®, jak również RotaTeq®) może być kosztowo efektywne, a nawet może przynieść oszczędności (tak jak wskazano powyżej, wyniki z perspektywy społecznej były najczęściej korzystniejsze niż te uwzględniające wyłącznie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne). Odnaleziono również analizy ekonomiczne, w których wskazano, iż powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom, przy obecnej cenie, nie jest efektywne kosztowo. W niniejszej pracy wyniki z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do kalendarza obowiązkowych szczepień ochronnych u dzieci i tym samym braku współpłacenia pacjenta za szczepionkę, wskazują na opłacalność kosztową szczepień przeciwko rotawirusom w warunkach polskich. Należy zaznaczyć jednak, tak jak wskazano również powyżej, że w analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

W jednym z odnalezionych przeglądów systematycznych (Aballea 2013 [115]) wskazano, iż szczepionki przeciwko rotawirusom są efektywne kosztowo w krajach rozwijających się, natomiast analizy ekonomiczne przeprowadzone dla krajów rozwiniętych wskazują na różne wyniki. W wielu analizach wskazuje się, że szczepienie może być efektywne kosztowo przy przyjęciu określonych założeń, szczególnie w odniesieniu do niższej ceny szczepienia, przy uwzględnieniu ochrony populacyjnej, a także biorąc pod uwagę perspektywę społeczną. Innymi przyczynami różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi analizami są rozbieżności w przyjętych wartościach

dotyczących użyteczności stanów zdrowia, a także częstotści interwencji medycznych z powodu zakażenia rotawirusami.

Poziom efektywności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom w odnalezionych analizach ekonomicznych zależał w dużej mierze od założonej w modelach ceny szczepionki (przyjmowana w analizach cena szczepionek różniła się znacznie pomiędzy poszczególnymi pracami), a także od wyjściowych założeń i parametrów takich jak założenia dotyczące: kosztu hospitalizacji oraz liczby konsultacji medycznych, w tym hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami (de la Hoz 2010 [48], Martin 2009 [74]), liczby zakażeń i progresji choroby oraz wartości użyteczności stanów zdrowia (Imaz 2014 [60], Isakbaeva 2007 [61], Melliez 2008 [75], Milne 2009 [76], Newall 2007 [78], Standaert 2008 [86]), a także występowania efektu ochrony populacyjnej (Rozenbaum 2011 [83], Syriopoulou 2011 [89]) oraz od uwzględnienia utraty QALY opiekunów chorych dzieci i kosztów utraty produktywności (Bruijning-Verhagen 2013 [41]). Strategia szczepień przeciwko rotawirusom ze względu na swój charakter (interwencja profilaktyczna, w przypadku której większość kosztów ponoszonych jest na początku okresu dla określonej kohorty – jednego rocznika dzieci, natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są po kilku a nawet kilkudziesięciu miesiącach) jest również bardziej efektywna kosztowo w przypadku przyjęcia niższej stopy dyskontowej bądź niedyskontowania efektów zdrowotnych. Otrzymane w niniejszej analizie wyniki są spójne i charakteryzują się stosunkowo niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Rozrzut wyników dla ICUR nie przekracza [REDACTED]. Pierwszą grupą zmiennych, które w największym stopniu wpływały na wyniki analizy, były zmienne dotyczące hospitalizacji: koszt hospitalizacji (zmienna ta została uwzględniona w analizie, jednak należy zaznaczyć, iż parametr ten nie jest związany z ryzykiem błędu oszacowania i opiera się na wycenie świadczenia zdrowotnego w ramach grupy JGP P22 przez NFZ; parametr ten uwzględniono w analizie wrażliwości, ponieważ był wskazywany w innych modelach ekonomicznych jako zmienna wpływająca istotnie na wyniki analizy ekonomicznej), liczba hospitalizacji oraz zakładany poziom skuteczności szczepienia w zapobieganiu zdarzeniom wymagającym hospitalizacji. Dodatkowo zmiennymi wpływającymi na wyniki były zmienne dotyczące zdarzeń RVGE, w tym liczba zdarzeń, czas trwania zdarzenia oraz skuteczność szczepienia w zapobieganiu RVGE, a także poziom *compliance* (odsetek dzieci, u których zostanie zastosowana druga dawka szczepienia w grupie dzieci, którym podano pierwszą dawkę szczepienia). Dla scenariusza, w którym otrzymano najbardziej niekorzystny, dla porównania szczepienia przeciwko rotawirusom szczepionką Rotarix® względem braku szczepień, stosunek kosztów do efektów zdrowotnych, wartość ICUR wynosiła [REDACTED], natomiast w scenariuszu bazowym wartość ta wynosiła [REDACTED].

W odnalezionych pracach wskazywano często wartość progową ceny szczepionki, przy której szczepienie przeciwko rotawirusom zaczyna być efektywne kosztowo lub przy której szczepienie to

zaczyna przynosić oszczędności. Wartość progowa ceny szczepienia znacznie się różni pomiędzy krajami, dla których odnaleziono analizy ekonomiczne. W niniejszej pracy cena progowa szczepionki Rotarix® jest [REDACTED]

Porównanie wyników dla obu szczepionek wskazuje, iż dla szczepionki Rotarix® w odnalezionych analizach uzyskiwano najczęściej korzystniejszy wynik ICUR/ICER niż dla szczepionki RotaTeq®, jednak na uzyskiwane wyniki miał często wpływ przyjęty w modelu koszt obu szczepionek w przeliczeniu na pełen cykl szczepienia, który jest najczęściej wyższy w przypadku szczepionki RotaTeq® (szczepionka podawana w schemacie 3-dawkowym). W niniejszej analizie koszty produktu leczniczego RotaTeq® (pełen cykl szczepienia) przyjęto na poziomie kosztu szczepienia z zastosowaniem Rotarix®. W odnalezionych pracach, tak jak w niniejszej analizie, ocena kosztów i efektów zdrowotnych obu szczepionek polegała na zestawieniu uzyskanych wyników dla porównania każdej z nich względem braku szczepienia. Nie przeprowadzono analizy użyteczności-kosztów dla bezpośredniego porównania obu produktów leczniczych.

5.3. Walidacja zewnętrzna

W celu oszacowania stopnia zgodności danych wyjściowych procesu modelowania z obserwowaną praktyką kliniczną przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu. Model jest weryfikowalny.

W ramach analizy ekonomicznej porównano dane wyjściowe modelu z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych dostępnych w odnalezionych przeglądach systematycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [2].

6. Wyniki analizy ekonomicznej – Rotarix® vs brak szczepienia

6.1. Wyniki zdrowotne

Wyniki analizy wskazują, że szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki Rotarix® względem braku szczepienia w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrem QALY. W modelu oszacowano, że w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość zastosowanie szczepień przeciwko rotawirusom skutkuje zmniejszeniem utraty QALY o [REDACTED] (Tabela 23).

Tabela 23. Wyniki zdrowotne – RV1 vs brak szczepienia

Kategoria wyników		RV1	Brak szczepienia	Wynik inkrementalny
Utrata QALY	/ pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	/ kohorta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

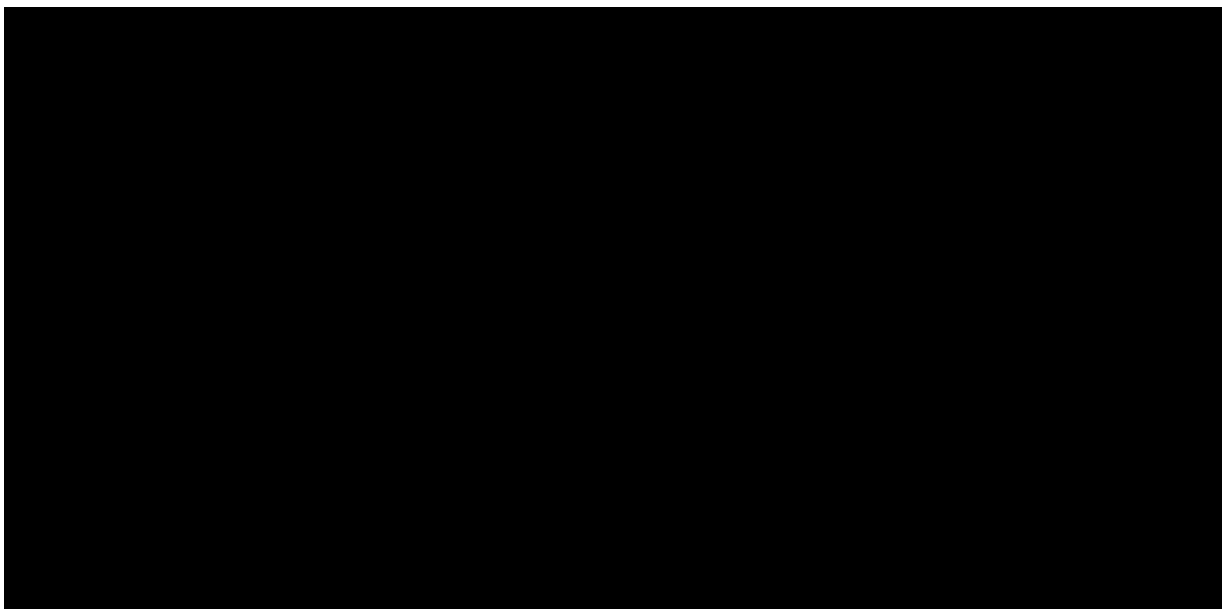
Poniżej przedstawiono dodatkowo niezdykontowane wyniki analizy dotyczące efektów zdrowotnych (liczba zapobieżonych przypadków określonych zdarzeń). W porównaniu do braku szczepienia scenariusz zakładający zastosowanie szczepień przeciwko rotawirusom szczepionką Rotarix® zapobiega występowaniu zakażeń rotawirusowych ogółem, w tym zakażeń rotawirusowych wymagających poszczególnych interwencji medycznej (Tabela 24).

Tabela 24. Wyniki zdrowotne – roczna liczba zapobieżonych zdarzeń z powodu RVGE (wartości niezdykontowane) w 10 roku horyzontu czasowego analizy - RV1 vs brak szczepienia

Liczba przypadków	RV1	Brak szczepienia	Zapobieżone przypadki	
			N	%
Zachorowania na RVGE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interwencje medyczne w ramach POZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interwencje medyczne w ramach SOR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje – zakażenia pozaszpitalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje – zakażenia wewnątrzszpitalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgony z powodu RVGE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej na rysunku zilustrowano liczbę unikniętych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi - zakażeń rotawirusowych ogółem oraz tych wymagających interwencji medycznych, a także zgonów, które wystąpiłyby w przypadku braku szczepienia (Rysunek 5).

Rysunek 5. Skumulowana roczna liczba zapobieżonych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi (wartości niezdyskontowane) w horyzoncie czasowym analizy - RV1 vs brak szczepienia



6.2. Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego dotyczące zastosowania szczepień przeciwko rotawirusom szczepionką Rotarix® w ramach PSO w porównaniu z brakiem szczepień w analizowanym horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Wydatki płatnika w scenariuszu uwzględniającym szczepienia [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] (Tabela 25).

Tabela 25. Wyniki ekonomiczne – RV1 vs brak szczepienia

Kategoria wyników	RV1 [zł]	Brak szczepienia [zł]	Wynik inkrementalny [zł]
Koszty szczepień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty interwencji medycznych w ramach POZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty interwencji medycznych w ramach SOR	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto szczepionki Rotarix

W analizie ekonomicznej wykazano, że wartość ICUR dla porównania szczepienia przeciwko rotawirusom z zastosowaniem szczepionki Rotarix® względem braku szczepień [REDACTED]

Tabela 26. Progowa cena zbytu netto szczepionki Rotarix® - RV1 vs brak szczepienia

Przyjęta CZN / 1 dawka Rotarix [zł]	Progowa CZN / 1 dawka Rotarix [zł]	Zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.5. Wyniki analizy wrażliwości

6.5.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.6 na wyniki analizy ekonomicznej.

W tabeli poniżej (Tabela 27) zestawiono wyniki analizy, w tym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) wynikający z wprowadzenia szczepień przeciwko rotawirusom do kalendarza obowiązkowych szczepień ochronnych w Polsce, dla poszczególnych scenariuszy analizy.

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się stosunkowo niewielkim rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (rozrzut wyników dla ICUR [REDACTED]). Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. Wykazano, iż zmiana większości z ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej [REDACTED]

(Rysunek 7).

Rysunek 7. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – RV1 vs brak szczepienia

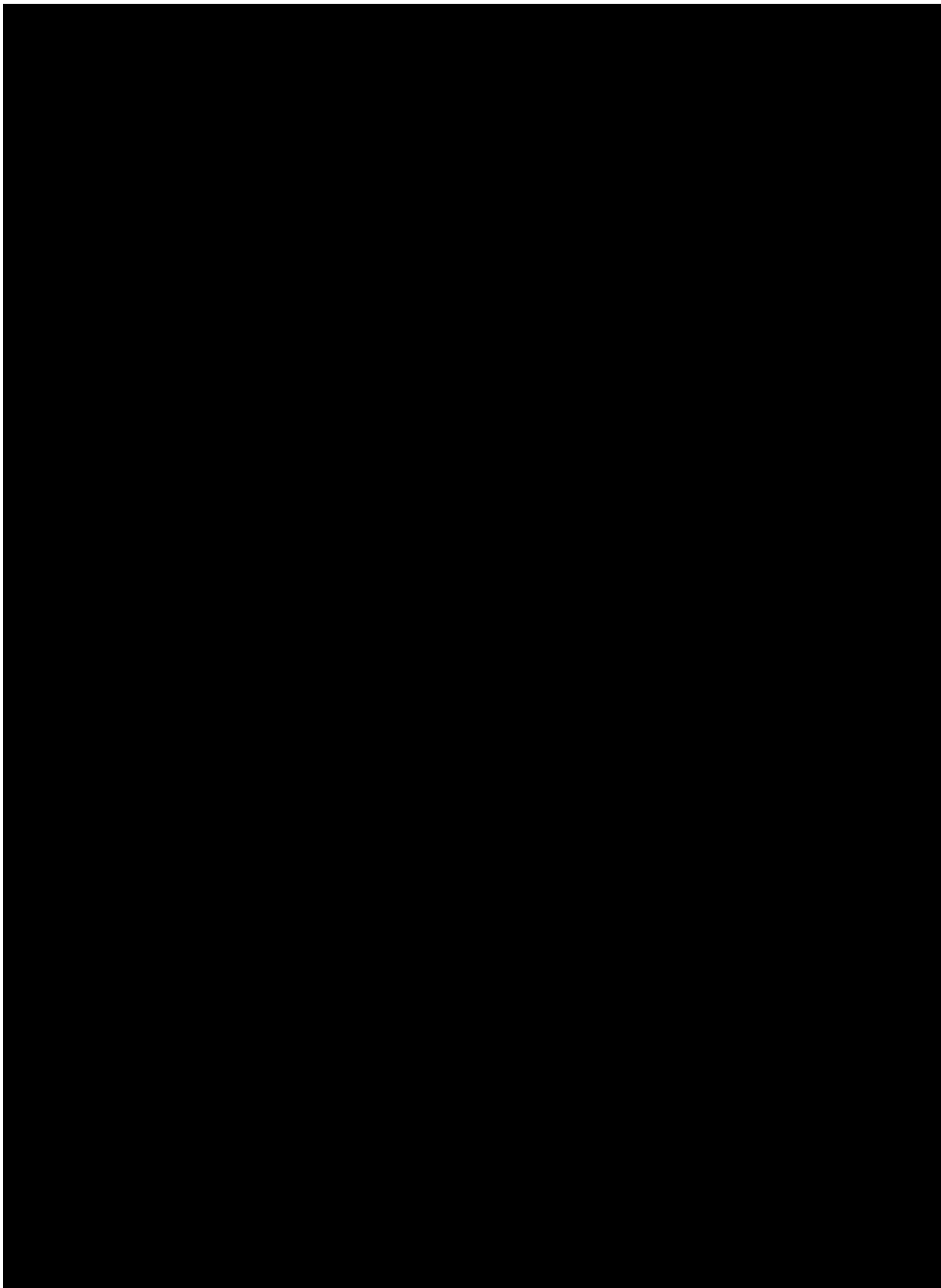


Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – RV1 vs brak szczepienia

Parametr	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY											
Koszt interwencji medycznych związanych z wystąpieniem RVGE [zł]	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
Wartość Disutility – dzieci ≤18 m.ż.	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka										
	Konsultacja medyczna w POZ										
	Wizyta w SOR										
	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
	Wartość	Zapalenie żołądka i jelit									

Parametr	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY											
<i>Disutility –</i> dzieci >18 m.ż.	/ Biegunka										
	Konsultacja medyczna w POZ										
	Wizyta w SOR										
	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
	Czas trwania [dni]	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka									
Konsultacja medyczna w POZ											
Wizyta w SOR											

Parametr	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY											
	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
Przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 0 lat [dni]											
Skuteczność szczepień Rotarix® - 1 dawka	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka										
	Konsultacja medyczna w POZ										
	Wizyta w SOR										
	Hospitalizacja										
	Zakażenie										

Parametr	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY											
	wewnątrzszpitalne										
	Zgon										
Skuteczność szczepień Rotarix® - 2 dawka	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka										
	Konsultacja medyczna w POZ										
	Wizyta w SOR										
	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
	Zgon										

Parametr		Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN) [%]
			RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY												
Poziom wyszczepialności populacji	1 dawka (coverage)											
	2 dawka (compliance)											
Efekt ochrony populacyjnej	Dzieci w wieku do 2 mies. życia											
	Dzieci w wieku do 2 mies. życia											
Zmniejszenie efektu ochrony populacyjnej w czasie												
% osób wymagających interwencji medycznych z powodu RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce	Zapalenie żołądka i jelit / Biegunka											
	Konsultacja medyczna w POZ											
	Wizyta w SOR											

Parametr	Wartość parametru	Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY											
	Hospitalizacja										
	Zakażenie wewnątrzszpitalne										
	Roczna liczba zgonów z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08) u dzieci do lat 5 w Polsce										
Schemat szczepienia [tyg. życia dziecka]	1 dawka										
	2 dawka										

6.5.2. Analiza wariantów

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie wrażliwości uwzględniono inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (rozdział 2.5).

Niezależnie od przyjętych założeń co do wartości stopy dyskontowej wartość ICUR zawsze wskazywała [REDACTED]

[REDACTED] Najkorzystniejszy wynik otrzymuje się przy przyjęciu braku dyskontowania, zarówno kosztów, jak również efektów zdrowotnych. Wynika to z tego, że oceniana interwencja jest interwencją profilaktyczną, w przypadku której największe koszty ponosi się na początku horyzontu czasowego, natomiast efekty zdrowotne uzyskiwane są w późniejszym czasie (Tabela 28).

Przy przyjęciu założenia [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 28).

Tabela 28. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – RV1 vs brak szczepienia

Parametr		Koszty całkowite [zł]			Efekty zdrowotne [utrata QALY]			ICUR [zł]	Zmiana ICUR [%]	Progowa CZN [zł]	Zmiana progowej CZN [%]
		RV1	Brak szczepienia	Różnica kosztów	RV1	Brak szczepienia	Różnica efektów				
Wariant BAZOWY		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	█	
Stopa dyskontowa	K:0%; W:3,5%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	K:5%; W:0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	K:0%; W:0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Brak efektu ochrony populacyjnej		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	

7. Wyniki analizy ekonomicznej – Rotarix® vs Rotateq®

Ze względu na to, iż w analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej obu szczepionek, w ramach analizy ekonomicznej dla porównania RV1 względem RV5 przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

W modelu założono taką samą skuteczność obu szczepionek. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej w tabeli przedstawiono niezdykontowane wyniki analizy dotyczące efektów zdrowotnych (liczba zapobieżonych przypadków określonych zdarzeń), a także wartości zdyskontowane utraconych QALY, koszty całkowite i wartości ICUR dla każdej ze szczepionek względem braku szczepienia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

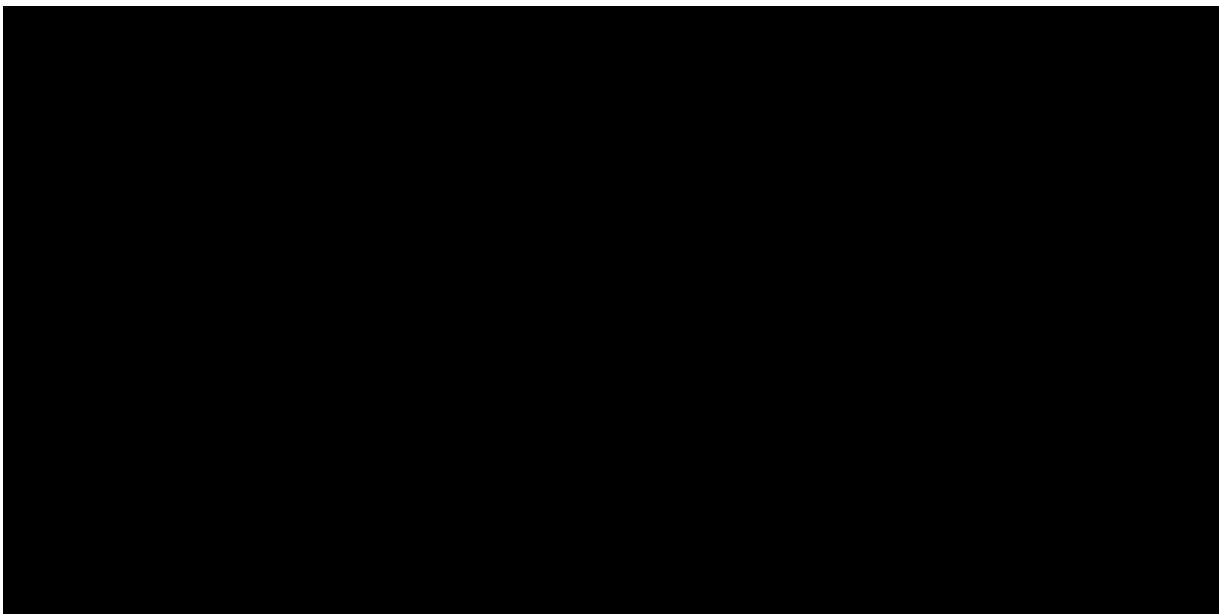
[REDACTED] (Tabela 29).

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych - RV1 vs RV5

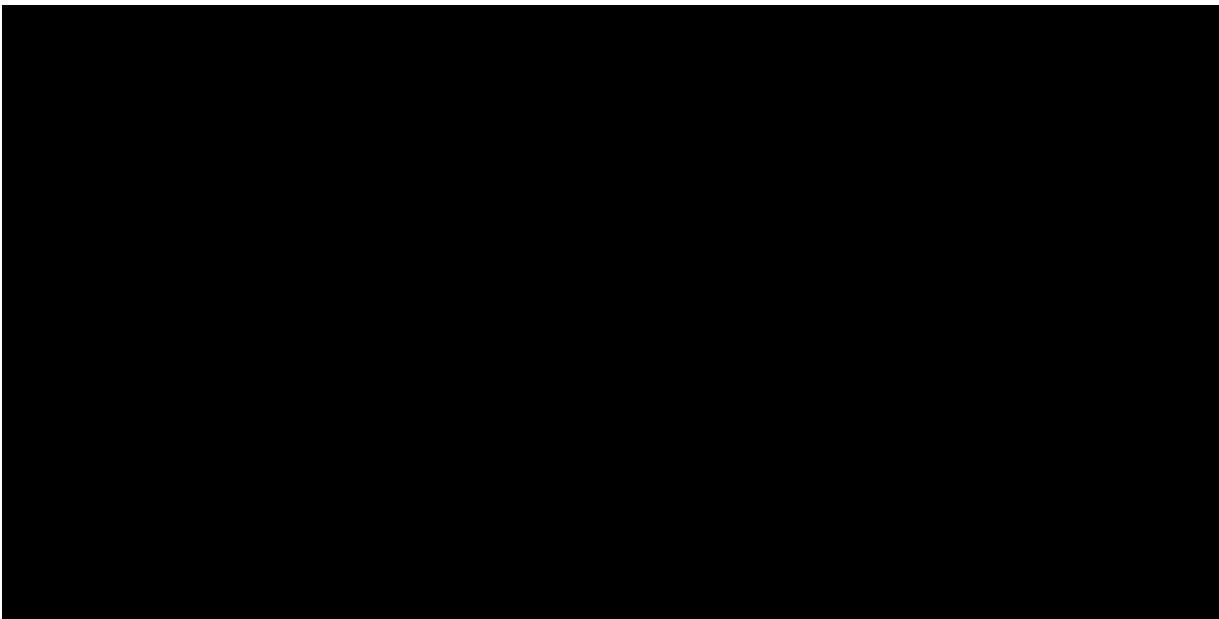
Kategoria wyników		RV1	RV5
Liczba zapobieżonych przypadków (w 10 roku horyzontu czasowego analizy):	Zachorowania na RVGE	[REDACTED]	[REDACTED]
	Interwencje medyczne w ramach POZ	[REDACTED]	[REDACTED]
	Interwencje medyczne w ramach SOR	[REDACTED]	[REDACTED]
	Hospitalizacje – zakażenia pozaszpitalne	[REDACTED]	[REDACTED]
	Hospitalizacje – zakażenia wewnątrzszpitalne	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zgony z powodu RVGE	[REDACTED]	[REDACTED]
Utrata QALY/pacjent		[REDACTED]	[REDACTED]
Utrata QALY/kohorta		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł/pacjent]		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [zł/kohorta]		[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY] (vs brak szczepienia)		[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej na rysunku zilustrowano liczbę unikniętych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi - zakażeń rotawirusowych ogółem oraz tych wymagających interwencji medycznych, a także zgonów, które wystąpiłyby w przypadku szczepienia RV5 w porównaniu ze szczepieniem RV1, a także wartości ICUR dla porównania obu szczepionek względem braku szczepienia (Rysunek 8, Rysunek 9).

Rysunek 8. Skumulowana roczna liczba zapobieżonych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi (wartości niezdyskontowane) w horyzoncie czasowym analizy - RV1 vs RV5



Rysunek 9. Wyniki analizy użyteczności w kolejnych latach od wprowadzenia szczepień - RV1 vs brak szczepienia oraz RV5 vs brak szczepienia



[Redacted text block]

Wyniki analizy dla porównania RV1 vs RV5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

9. Dyskusja i ograniczenia

Biegunki stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Biegunka infekcyjna o różnej etiologii jest drugą pod względem częstości (po chorobach układu krążenia) przyczyną chorób i zgonów na świecie. Występuje częściej w krajach rozwijających się. W Polsce, podobnie jak w innych krajach, zakażenia rotawirusami stanowią ważny problem zdrowia publicznego. Zakażenia rotawirusowe są bardzo powszechne i szacuje się, że do 4. - 5. r.ż. u każdego dziecka wystąpi co najmniej jedna infekcja rotawirusowa [6].

W Polsce dostępne są dwie szczepionki przeciwko rotawirusom - oceniana interwencja (Rotarix®) oraz komparator (RotaTeq®). Obie szczepionki są podawane doustnie - pierwsza z nich w schemacie 2-dawkowym, natomiast druga w schemacie 3-dawkowym. Żadna ze szczepionek przeciwko rotawirusom nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano, że zarówno szczepionka Rotarix®, jak również szczepionka RotaTeq® w porównaniu z brakiem szczepienia/placebo są preparatami skutecznymi w prewencji zakażeń rotawirusami oraz charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa. Zarówno szczepionka Rotarix®, jak również szczepionka RotaTeq® są preparatami skutecznymi w prewencji rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit w tym jego ciężkich postaci (w okresie obserwacji do 3 lat dla Rotarix® oraz do 2 lat dla RotaTeq®). Wykazano, że obie szczepionki wpływają również istotnie na redukcję ryzyka hospitalizacji i interwencji medycznych na skutek zakażeń rotawirusowych. Siła ocenianych interwencji w porównaniu do placebo jest bardzo duża [2].

W celu oszacowania stopnia zgodności danych wyjściowych procesu modelowania z obserwowaną praktyką kliniczną przeprowadzono walidację zewnętrzną, porównując wyniki modelowania z wynikami długookresowych badań obserwacyjnych. Nie zaobserwowano rozbieżności pomiędzy otrzymanymi wynikami analizy ekonomicznej a bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Skuteczność szczepienia przeciwko rotawirusom w zapobieganiu zakażeń rotawirusowych oraz interwencji medycznych z nimi związanymi zależy m.in. od poziomu wyszczepialności populacji. Przy wysokim poziomie wyszczepienia kohorty dzieci wyniki z badań obserwacyjnych są zbieżne z tymi otrzymywanymi w eksperymentalnych badaniach klinicznych.

W analizie, zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi rozliczania świadczeń realizowanych w ramach POZ oraz SOR, przyjęto zerowy dodatkowy koszt generowany dla systemu ochrony zdrowia w przypadku korzystania z tych świadczeń. Tym samym, oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby udzielanych konsultacji i porad medycznych w formie ambulatoryjnej są niedoszacowane.

Dane dotyczące liczby hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w niniejszej analizie oparto na danych pochodzących ze Statystyki JGP dla grupy P22 (grupa JGP P22 - Choroby dziecięce. Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit). Należy wskazać, że dane, na których oparto wyliczenia, są niepełne i odzwierciedlają tylko 95,42% przypadków rozliczonych tą grupą w 2017 roku (dla 2017 roku w przypadku 4,58% hospitalizacji, tj. 4 088 przypadków, nie podano kodu rozpoznania; część tych osób była najprawdopodobniej hospitalizowana z powodu zakażenia rotawirusami). Zgodnie z danymi NFZ w 2017 roku 25 214 osób poniżej 18 roku życia było hospitalizowanych z powodu nieżytu jelitowego wywołanego przez rotawirusy (rozpoznanie ICD-10: A08.0). Dodatkowo w przypadku 9 299 hospitalizacji nie określono dokładnie etiologii zakażenia wirusowego jelit (rozpoznanie A.08.4), natomiast w przypadku 28 493 hospitalizacji wskazano tylko na prawdopodobnie zakaźny charakter biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego (rozpoznanie A09). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że obecnie raportowana liczba hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami uwzględnia ponad 25% poziom wyszczepialności w ramach zakupu z własnych środków szczepionek przeciwko rotawirusom. Przyjęcie obecnie występującej rocznej liczby hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusami jako liczby hospitalizacji dla scenariusza zakładającego brak szczepienia (naturalny przebieg choroby), jest podejściem konserwatywnym. Zatem przyjęcie w niniejszej analizie 36 267 hospitalizacji rocznie z powodu zakażeń rotawirusowych wydaje się być uzasadnione.

Całkowita liczba wirusowych zakażeń jelitowych wywołanych przez rotawirusy, uwzględniająca przypadki, które wymagają konsultacji medycznej w POZ lub SOR bądź nie wymagają konsultacji medycznych, nie jest do końca znana. Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających oszacowanie liczby wizyt w SOR z powodu zakażenia rotawirusami u dzieci, dlatego do oszacowania wielkości tych parametrów wykorzystano wyniki badania van Damme 2007 - szacując współczynniki częstości korzystania z konsultacji medycznych w ramach wizyty w SOR oraz w ramach wizyty u lekarza POZ w porównaniu do częstości hospitalizacji. Przy oszacowaniu częstości wizyt u lekarza POZ przyjęto dane z pracy Tichopad 2016 [29] i na tej podstawie szacowana roczna liczba wizyt u lekarza POZ wynosi 142,4 tys., co można uznać również za konserwatywne z uwagi na wyższe liczby, nawet 170 tys. wizyt rocznie, wskazywane w opiniach ekspertów.

10. Bibliografia

1. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. Kraków - lipiec 2019 r.
2. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Szczepionka przeciw rotawirusom, żywa (Rotarix®) w czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 6 do 24 tygodni w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit spowodowanemu zakażeniem rotawirusem, stosowana w ramach programu szczepień ochronnych. Kraków - lipiec 2019 r.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)
6. AOTMiT. Komunikat w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość - http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf
7. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019 - <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf>
8. GUS – Baza demograficzna – Tablica trwania życia - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>
9. GUS - Ruch naturalny ludności – Urodzenia - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
10. Kuchar E, Nitsch-Osuch A, Szenborn L, Ołdak E. Rotawirusy jako czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych w Polsce - przegląd systematyczny z meta-analizą 11 badań. Przegląd Epidemiol 2012; 66: 409-15.
11. NFZ. Uchwała Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. - <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html>
12. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (odpowiednie roczniki) - http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
13. Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (z późn. zm.)
14. Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć
15. Zarządzenie Nr 14/2019/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 lutego 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ratownictwo medyczne (z późn. zm.)
16. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późn. zm.)

17. Domingo DJ, Baldo JM, Patrzalek M, Pazdiora P, Forster J, Cantarutti L, et al. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries. *Eur J Pediatr* 2011 Feb;170(2):213-22.
18. CEA of rotavirus vaccination of Belgian infants, KCE report 54C / CEA of rotavirus vaccination of Belgian infants, Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (2007)
19. Standaert B, Strens AD, Alwan A, Raes M. Medium- to Long-Term Impact of Rotavirus Vaccination on Hospital Care in Belgium: A 7-Year Follow-Up of the Rotavirus Belgium Impact Study (RotaBIS). *Infect Dis Ther* 2016;5(1):31-44.
20. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2015;33:3795–3800.
21. Domingo DJ, Patrzalek M, Cantarutti L, et al. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr* 2012; 12:58.
22. Korycka M. Biegunki rotawirusowe u dzieci 0-14 lat w powiecie żyrdowskim w latach 2000-2002 ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń szpitalnych. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 759-768.
23. Korycka M. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń rotawirusowych dzieci w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 649-53.
24. Mészner Z, Anca I, André F, et al. Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jun;56(6):586-96.
25. Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin.* 2011 May;7(5):523-33.
26. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012 Mar 19;12:62.
27. Patrzalek M, Patrzalek MP. Zachorowania dzieci na biegunkę o etiologii rotawirusowej z terenu Kielc i powiatu kieleckiego leczone w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Kielcach w latach 2002-2006. *Przegl Epidemiol* 2008; 62:557-563.
28. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S7-S11.
29. Tichopad A, Mullerova J, Jackowska T, et al. Cost Burden of Severe Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Requiring Hospitalization in the Czech Republic, Slovakia, Poland, and Hungary: A Retrospective Patient Chart Review. *Value Health Reg Issues.* 2016 Sep;10:53-60
30. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, et al. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.
31. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2006 Dec;6(12):805-12.
32. Ganczak M, Dmytrzyk-Daniłow G, Karakiewicz B et al. Determinants influencing self-paid vaccination coverage, in 0-5 years old Polish children. *Vaccine* 2013 (31); 5687-92.
33. Perez N, Giaquinto C, Roure C et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 416-25.
34. Menedżer Zdrowia. Mamy czekają na bezpłatne i obowiązkowe szczepienia przeciwko rotawirusom. <https://www.termedia.pl/mz/Mamy-czekaja-na-bezplatne-i-obowiazkowe-szczepienia-przeciwko-rotawirusom,34490.html>

Odnalezione pierwotne analizy ekonomiczne

35. Aidelsburger P, Grabein K, Böhm K, et al. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine.* 2014 Apr 7;32(17):1964-74.
36. Al Awaidy ST, Gebremeskel BG, Al Obeidani I, et al. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman. *BMC Infect Dis.* 2014 Jun 17;14(1):334.

37. Atkins KE, Shim E, Carroll S, et al. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6766-76.
38. Bakir M, Standaert B, Turel O, Bilge ZE, Postma M. Estimating and comparing the clinical and economic impact of paediatric rotavirus vaccination in Turkey using a simple versus an advanced model. *Vaccine*. 2013 Jan 30;31(6):979-86.
39. Bilcke J, Beutels P, Smet F, Hanquet G, Ranst M, Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2007.
40. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium. *Med Decis Making*. 2009 Jan-Feb;29(1):33-50.
41. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC Med*. 2013 Apr 26;11(1):112.
42. Chang WC, Yen C, Chi CL, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination programs in Taiwan. *Vaccine*. 2013 Nov 4;31(46):5458-65.
43. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, et al. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health*. 2009 Jun;19(3):254-9.
44. Chotivitayatarakorn P, Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination as part of the national immunization program for Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010 Jan;41(1):114-25.
45. Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, et al. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Jun;25(6):481-90.
46. Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, et al. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *J Health Popul Nutr*. 2008 Dec;26(4):388-96.
47. Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, et al. Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012 Summer;23(2):71-7.
48. De la Hoz F, Alvis N, Narváez J, et al. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine*. 2010 May 14;28(22):3856-64.
49. de Soárez PC, Valentim J, Sartori AM, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 Apr;23(4):221-30.
50. Dhont P, Trichard M, Largeton N, Rafia R, Benard S. Burden of rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a pentavalent rotavirus vaccination in Belgium. *J Med Econ* 2008; VL: 11; NO: 4; PG: 431-48.
51. Diez-Domingo J, Suriñach NL, Alcalde NM, et al. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health*. 2010 Aug 10;10(4):469.
52. Fischer TK, Anh DD, Antil L, et al. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis*. 2005 Nov 15;192(10):1720-6.
53. Fisman DN, Chan CH, Lowcock E, Naus M, Lee V. Effectiveness and cost-effectiveness of pediatric rotavirus vaccination in British Columbia: a model-based evaluation. *Vaccine*. 2012 Dec 14;30(52):7601-7.
54. Flem ET, Latipov R, Nurmatov ZS, et al. Costs of diarrheal disease and the cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in kyrgyzstan. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S195-202.
55. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine*. 2009 Jun 12;27(29):3904-11.
56. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*. 2008 Feb 20;26(8):1118-27.
57. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Akin L, Agin M, Sevencan F. Cost effectiveness of both (Monovalent and Pentavalent) rotavirus vaccines. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi* (2013) 7:1 (13-20).
58. Ho AM, Nelson EA, Walker DG. Rotavirus vaccination for Hong Kong children: an economic evaluation from the Hong Kong Government perspective. *Arch Dis Child* 2008; 93(1):52-58.
59. Huet F, Largeton N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with Rotateq in France. *Vaccine* 2007; VL: 25; NO: 34; PG: 6348-58.

60. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, González-Enríquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med.* 2014 Apr;61:116-21.
61. Isakbaeva ET, Musabaev E, Antil L, et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine.* 2007 Jan 4;25(2):373-80.
62. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ* 2013 Oct;16(10): 1216-27.
63. Itzler RF, Chen PY, Lac C, El Khoury AC, Cook JR. Cost-effectiveness of a pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine for children ≤ 5 years of age in Taiwan. *J Med Econ* 2011;14(6):748-58.
64. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine.* 2007 May 16;25(20):3971-9.
65. Jit M, Yuzbashyan R, Sahakyan G, Avagyan T, Mosina L. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Armenia. *Vaccine.* 2011 Nov 8;29(48):9104-11.
66. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine.* 2009 Oct 19;27(44):6121-8.
67. Jit M, Mangen MJ, Melliez H, et al. An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". *Vaccine.* 2010 Nov 3;28(47):7457-9.
68. Kang HY, Kim KH, Kim JH, Kim HM, Kim J, Kim MS et al. Economic evaluation of the national immunization program of rotavirus vaccination for children in Korea. *Asia Pac J Public Health* 2013;25:145-58.
69. Kim SY, Goldie SJ, Salomon JA. Cost-effectiveness of Rotavirus vaccination in Vietnam. *BMC Public Health.* 2009 Jan 21;9:29.
70. Knoll S, Mair C, Benter U, Vouk K, Standaert B. Will vaccination against rotavirus infection with RIX4414 be cost-saving in Germany? *Health Econ Rev.* 2013 Nov 18;3(1):27 (1-11).
71. Liu N, Yen C, Fang ZY, et al. Projected health impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination among children < 5 years of age in China. *Vaccine.* 2012 Nov 6;30(48):6940-5.
72. Lorgelly P K, Joshi D, Gomara M I, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiology and Infection* 2008; VL: 136; 44-55.
73. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, et al. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine.* 2010 Mar 19;28(14):2624-35.
74. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine.* 2009 Jul 16;27(33):4520-8.
75. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine.* 2008 Jan 30;26(5):706-15.
76. Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Health.* 2009 Sep;12(6):888-98.
77. Muangchana C, Riewpaiboon A, Jiamsiri S, et al. Economic analysis for evidence-based policy-making on a national immunization program: a case of rotavirus vaccine in Thailand. *Vaccine.* 2012 Apr 16;30(18):2839-47.
78. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine.* 2007 Dec 17;25(52):8851-60.
79. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine.* 2009 May 26;27(25-26):3450-3.
80. Pérez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Infez Med.* 2011 Sep;19(3):166-75.
81. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005; 192(SUPPL. 1):S133-S145.
82. Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis B L, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Pan American Journal of Public Health* 2007; VL: 21; NO: 4; PG: 205-216.

83. Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health*. 2011 Jun 10;11(4):462.
84. Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(4):277-83.
85. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2009 Jun 19;27(30):4025-30.
86. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(4):199-216.
87. Standaert B, Gomez JA, Raes M, Debrus S, Velázquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS One*. 2013;8(1):e53864.
88. Suwantika AA, Tu HA, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia: taking breastfeeding patterns into account. *Vaccine*. 2013 Jul 11;31(32):3300-7.
89. Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, et al. Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. *Acta Paediatr*. 2011 May;100(5):732-9.
90. Tilson L, Jit M, Schmitz S, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine*. 2011 Oct 6;29(43):7463-73.
91. Tu HA, Rozenbaum MH, de Boer PT, et al. An update of "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model". *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 30;13(1):54.
92. Tu HA, Rozenbaum MH, Coyte PC, et al. Health economics of rotavirus immunization in Vietnam: potentials for favorable cost-effectiveness in developing countries. *Vaccine*. 2012 Feb 14;30(8):1521-8.
93. Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez JP, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infect Dis*. 2008 Jul 29;8:103.
94. Wang XY, Riewpaiboon A, von SL, Chen XB, Kilgore PE, Ma JC et al. Potential cost-effectiveness of a rotavirus immunization program in rural China. *Clin Infect Dis* 2009;49:1202-10.
95. Weycker D, Sofrygin O, Kemner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with Rotarix versus Rotateq. *Vaccine*. 2009 Aug 6;27(36):4930-7.
96. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):684-97.
97. Javanbakht M, Moradi-Lakeh M, Yaghoubi M, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of rotavirus vaccine in Iran. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A192-200.
98. Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, et al. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. *Vaccine*. 2009 Nov 20;27 Suppl 5:F67-74.
99. Wu CL, Yang YC, Huang LM, Chen KT. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Taiwan. *Vaccine*. 2009 Mar 4;27(10):1492-9.
100. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0183306.
101. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France-Accounting for Indirect Protection. *Value Health*. 2016 Sep - Oct;19(6):811-819.
102. Gualano MR, Thomas R, Gili R et al. Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy. *Journal of Infection and Public Health* 2018(11):867-872.
103. Jarrahi YM, Zahraei SM, Sadigh N et al. The cost effectiveness of rotavirus vaccination in Iran. *Human Vaccines&Immunotherapeutics* 2016;12(3):794–800.
104. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May 4;13(5):1115-1125.
105. Alkoshi S, Maimaiti N, Dahlui M. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination among Libyan children using a simple economic model. *Libyan J Med*. 2014 Dec 9;9:26236.
106. Marti SG, Alcaraz A, Valanzasca P, et al. Cost effectiveness evaluation of a rotavirus vaccination program in Argentina. *Vaccine*. 2015 Oct 13;33(42):5684-5690.
107. Ahmeti A, Preza I, Simaku A et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Albania. *Vaccine* 2015; (33S):A201-A208.

108. Bruijning-Verhagen P, van Dongen JAP, Verberk JDM et al. Updated cost-effectiveness and risk-benefit analysis of two infant rotavirus vaccination strategies in a high-income, low-endemic setting. *BMC Medicine* 2018(16):168.
109. Cui S, Tobe RG, Mo X et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: projected possibility of scale-up from the current domestic option. *BMC Infectious Diseases* 2016(16):677.
110. Koksai T, Akelma AZ, Koksai AO et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2017(50):693-699.
111. Lusvan ME, Debellut F, Clark A et al. Projected impact, cost-effectiveness, and budget implications of rotavirus vaccination in Mongolia. *Vaccine* 2019(37):798-807.
112. Saokaew S, Prasitsuebsai W, Bibera GL et al. Economic evaluation of human rotavirus vaccine in Thailand. *Infect Dis Ther.* 2019 Jun 13.
113. Shakerian S, Lakeh MM, Esteghamati A et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination for under-five children in Iran. *Iran J Pediatr.* 2015 August; 25(4): e2766.
114. Uruena A, Pippo T, Betelu MS et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine* 2015(33S):A126-A134.

Odnalezione przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych

115. Aballea S, Millier A, Quilici S. et al. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2013) 9:6 (1272-1288).
116. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination: the importance of uncertainty in the choice of data sources. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(4):281-97.
117. Plosker G.L. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix(trademark)): A pharmacoeconomic review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developed countries. *Pharmacoeconomics* (2011) 29:5 (439-454).
118. Rheingans R, Amaya M, Anderson JD, Chakraborty P, Atem J. Systematic review of the economic value of diarrheal vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Jun 1;10(6):1582-1594.
119. Takemoto ML, Bahia L, Toscano CM, Araujo DV. Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C45-57.
120. Kotirum S, Vutipongsatorn N, Kongpakwattana K, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Global economic evaluations of rotavirus vaccines: A systematic review. *Vaccine.* 2017 Jun 8;35(26):3364-3386.

Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

121. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One.* 2017 Aug 17;12(8):e0183306
122. Yamin D, Atkins KE, Remy V, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France-Accounting for Indirect Protection. *Value Health.* 2016 Sep - Oct;19(6):811-819
123. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 May 4;13(5):1115-1125
124. Aïdelsburger P, Grabein K, Böhm K, et al. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine.* 2014 Apr 7;32(17):1964-74
125. Suwantika AA, Postma MJ. Effect of breastfeeding promotion interventions on cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia. *BMC Public Health.* 2013 Dec 1;13:1106
126. Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, et al. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ.* 2013 Oct;16(10):1216-27
127. Suwantika AA, Tu HA, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia: taking breastfeeding patterns into account. *Vaccine.* 2013 Jul 11;31(32):3300-7
128. Bakir M, Standaert B, Turel O, Bilge ZE, Postma M. Estimating and comparing the clinical and economic impact of paediatric rotavirus vaccination in Turkey using a simple versus an advanced model. *Vaccine.* 2013 Jan 30;31(6):979-86.
129. Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, et al Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012 Summer;23(2):71-7.

130. Tilson L, Jit M, Schmitz S, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine*. 2011 Oct 6;29(43):7463-73.
131. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine*. 2009 Oct 19;27(44):6121-8.
132. Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, et al. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health*. 2009 Jun;19(3):254-9.
133. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine*. 2009 Jul 16;27(33):4520-8.
134. Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Health*. 2009 Sep;12(6):888-98.
135. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(4):199-216.
136. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, et al. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008 Jan 30;26(5):706-15.
137. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*. 2008 Feb 20;26(8):1118-27.
138. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine*. 2007 Dec 17;25(52):8851-60.
139. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11(3):471-84.
140. Marlow R, Finn A, Trotter C. Quality of life impacts from rotavirus gastroenteritis on children and their families in the UK. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5212-6.

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

141. Brüggjenjürgen B, Lorrot M, Sheppard FR, Rémy V. Do current cost-effectiveness analyses reflect the full value of childhood vaccination in Europe?: A rotavirus case study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8), 2290-94.
142. Centenari C, Gurgel RQ, Bohland AK, Oliveira DMP, Faragher B, Cuevas LE. Rotavirus vaccination in northeast Brazil: A laudable intervention, but can it lead to cost-savings? *Vaccine* 2010; 28(25):4162-4168.
143. Clark A, Jauregui B, Griffiths U, et al. TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b, pneumococcal and rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C19-29.
144. Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine*. 2014 Jun 17;32(29):3604-10.
145. De la Hoz-Restrepo F, Castañeda-Orjuela C, Paternina A, Alvis-Guzman N. Systematic review of incremental non-vaccine cost estimates used in cost-effectiveness analysis on the introduction of rotavirus and pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C80-7.
146. Harris JP, Jit M, Cooper D, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part I. Estimating the burden of disease. *Vaccine*. 2007 May 16;25(20):3962-70.
147. Kim SY, Goldie SJ, Salomon JA. Exploring model uncertainty in economic evaluation of health interventions: the example of rotavirus vaccination in Vietnam. *Med Decis Making*. 2010 Sep-Oct;30(5):E1-E28.
148. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis*. 2011; 204(7): 980-986.
149. Lopman BA, Pitzer VE, Sarkar R, et al. Understanding reduced rotavirus vaccine efficacy in low socio-economic settings. *PLoS One*. 2012;7(8):e41720.
150. Plosker GL. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™): a pharmaco-economic review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developing countries. *Pharmacoeconomics*. 2011 Nov;29(11):989-1009.
151. Plosker G.L. Pharmaco-economic spotlight on rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix(trademark)) in developed countries. *Drugs in R and D* (2012) 12:4 (239-244).

152. Plosker G.L. Pharmacoeconomic spotlight on rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix(trademark)) in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developing countries. *Pediatric Drugs* (2012) 14:6 (429-433).
153. Postma MJ, Jit M, Rozenbaum MH, et al. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs; a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med.* 2011 Jul 8;9:84.
154. Prokes M, Pazdiora P, Suchopar J. Cost-effectiveness of Rotarix vaccination in the Czech Republic. *Vakcinologie* (2012) :3 (103-108).
155. Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries. *J Infect Dis* 2009; 200(SUPPL.1):S16-S27.
156. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S48-55.
157. Suwantika AA, Postma MJ. Effect of breastfeeding promotion interventions on cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia. *BMC Public Health* 2013; 13(1):1106.
158. Walker D.G, Rheingans R. Cost-effectiveness of rotavirus vaccines. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (2005) 5:5 (593-601).
159. Carvalho N, Jit M, Cox S, Yoong J, Hutubessy RCW. Capturing Budget Impact Considerations Within Economic Evaluations: A Systematic Review of Economic Evaluations of Rotavirus Vaccine in Low- and Middle-Income Countries and a Proposed Assessment Framework. *PharmacoEconomics* 2018;36:1:79-90.

11. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat PICO	10
Tabela 2.	Przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego	23
Tabela 3.	Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym oraz czas trwania danego stanu zdrowia.....	26
Tabela 4.	Założona w modelu ekonomicznym skuteczność szczepionki Rotarix®	27
Tabela 5.	Założona w modelu ekonomicznym skuteczność szczepionki Rotateq®	28
Tabela 6.	Poziom ochrony populacyjnej przyjęty w modelu	30
Tabela 7.	Liczba dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom oraz poziom wyszczepialności w Polsce w latach 2007-2018	30
Tabela 8.	Poziom wyszczepialności przyjęty w analizie.....	32
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych danych dotyczących epidemiologii zakażeń rotawirusami oraz korzystania ze świadczeń zdrowotnych z powodu tych zakażeń w Polsce.....	34
Tabela 10.	Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) – dane NIZP-PZH (lata 2004-2018) [12]	42
Tabela 11.	Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) w populacji dzieci w wieku 0-4 lat – dane NIZP-PZH (2017 r.) [12]	42
Tabela 12.	Liczba hospitalizacji – JGP P22 – dane NFZ za lata 2013-2017.....	45
Tabela 13.	Współczynnik częstości interwencji medycznych z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy /100 dzieci - van Damme 2007 [30].....	47
Tabela 14.	Szacowana roczna liczba interwencji medycznych z powodu RVGE oraz liczba przypadków RVGE u dzieci do 5 lat w Polsce przyjęta w analizie.....	47
Tabela 15.	Zgony w Polsce z powodu wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08) lub z powodu biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09) - dane NIZP-PZH [12] oraz założenia analizy ekonomicznej	48
Tabela 16.	Szacowana liczba rotawirusowych zakażeń szpitalnych u dzieci do 5 lat w Polsce	49
Tabela 17.	Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej	50
Tabela 18.	Koszty produktów leczniczych Rotarix® oraz Rotateq®	51
Tabela 19.	Koszt hospitalizacji - Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit (JGP - P22).....	52
Tabela 20.	Koszt hospitalizacji – statystyka JGP	53
Tabela 21.	Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie	54
Tabela 22.	Dane wejściowe w scenariuszu podstawowym analizy (scenariuszu najbardziej prawdopodobnym) oraz w analizie wrażliwości	55
Tabela 23.	Wyniki zdrowotne – RV1 vs brak szczepienia	63
Tabela 24.	Wyniki zdrowotne – roczna liczba zapobieżonych zdarzeń z powodu RVGE (wartości niedyskontowane) w 10 roku horyzontu czasowego analizy - RV1 vs brak szczepienia	63
Tabela 25.	Wyniki ekonomiczne – RV1 vs brak szczepienia	64
Tabela 26.	Progowa cena zbytu netto szczepionki Rotarix® - RV1 vs brak szczepienia.....	66
Tabela 27.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – RV1 vs brak szczepienia	68
Tabela 28.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy – RV1 vs brak szczepienia.....	75
Tabela 29.	Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych - RV1 vs RV5	77

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez Pubmed)	94
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (Elsevier B.V.)	95
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych źródłach informacji medycznej	95
Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry	97
Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w bazie Medline (przez Pubmed).....	97
Tabela 35. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych - opracowania pierwotne.....	101
Tabela 36. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – przeglądy systematyczne	117
Tabela 37. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w odnalezionych publikacjach	119
Tabela 38. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu doniesień naukowych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	121

12. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat korzyści uzyskiwanych w ramach analizy modelu semi-dynamic	21
Rysunek 2.	Liczba zgłoszonych zachorowań na wirusowe zakażenia jelitowe oraz wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy – dane NIZP-PZH [12]	41
Rysunek 3.	Wirusowe zakażenia jelitowe wywołane przez rotawirusy (A08.0) w populacji dzieci w wieku 0-10 lat – dane NIZP-PZH (2017 r.) [13]	43
Rysunek 4.	Prawdopodobieństwo wirusowego zakażenia jelitowego wywołanego przez rotawirusy w zależności od wieku	43
Rysunek 5.	Skumulowana roczna liczba zapobieżonych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi (wartości niezdyskontowane) w horyzoncie czasowym analizy - RV1 vs brak szczepienia	64
Rysunek 6.	Wyniki analizy użyteczności w kolejnych latach od wprowadzenia szczepień - RV1 vs brak szczepienia	65
Rysunek 7.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – RV1 vs brak szczepienia	67
Rysunek 8.	Skumulowana roczna liczba zapobieżonych przypadków zdarzeń związanych z zakażeniami rotawirusowymi (wartości niezdyskontowane) w horyzoncie czasowym analizy - RV1 vs RV5	78
Rysunek 9.	Wyniki analizy użyteczności w kolejnych latach od wprowadzenia szczepień - RV1 vs brak szczepienia oraz RV5 vs brak szczepienia	78
Rysunek 10.	Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych	96
Rysunek 12.	Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia	98

13. Aneks

13.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania

13.1.1. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego i interwencji w bazach informacji medycznej Medline i Embase przeprowadzono 10 maja 2019 roku, natomiast w bazie CRD i CEA Registry w dniu 14 maja 2019 roku (data ostatniego przeszukania). Uzyskano 887 doniesień naukowych w bazie Medline, 660 prac w bazie Embase oraz 114 i 67 doniesień naukowych w bazie CRD i CEA Registry, odpowiednio.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach informacji medycznej oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej. Szczegółowe przyczyny wykluczenia prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji opisano natomiast w rozdziale 13.4.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#12	#10 AND #11	887
#11	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness OR cost* OR economic OR HTA OR health technology assessment OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconom*	1253964
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	5367
#9	#7 AND #8	5085
#8	vaccine OR vaccination OR vaccine*	359613
#7	rotavirus OR HRV	25197
#6	RV5	339
#5	RV1	213
#4	RIX 4414	1
#3	Rotateq	439
#2	Rotarix	512
#1	"Rotavirus Vaccines"[Mesh]	2194

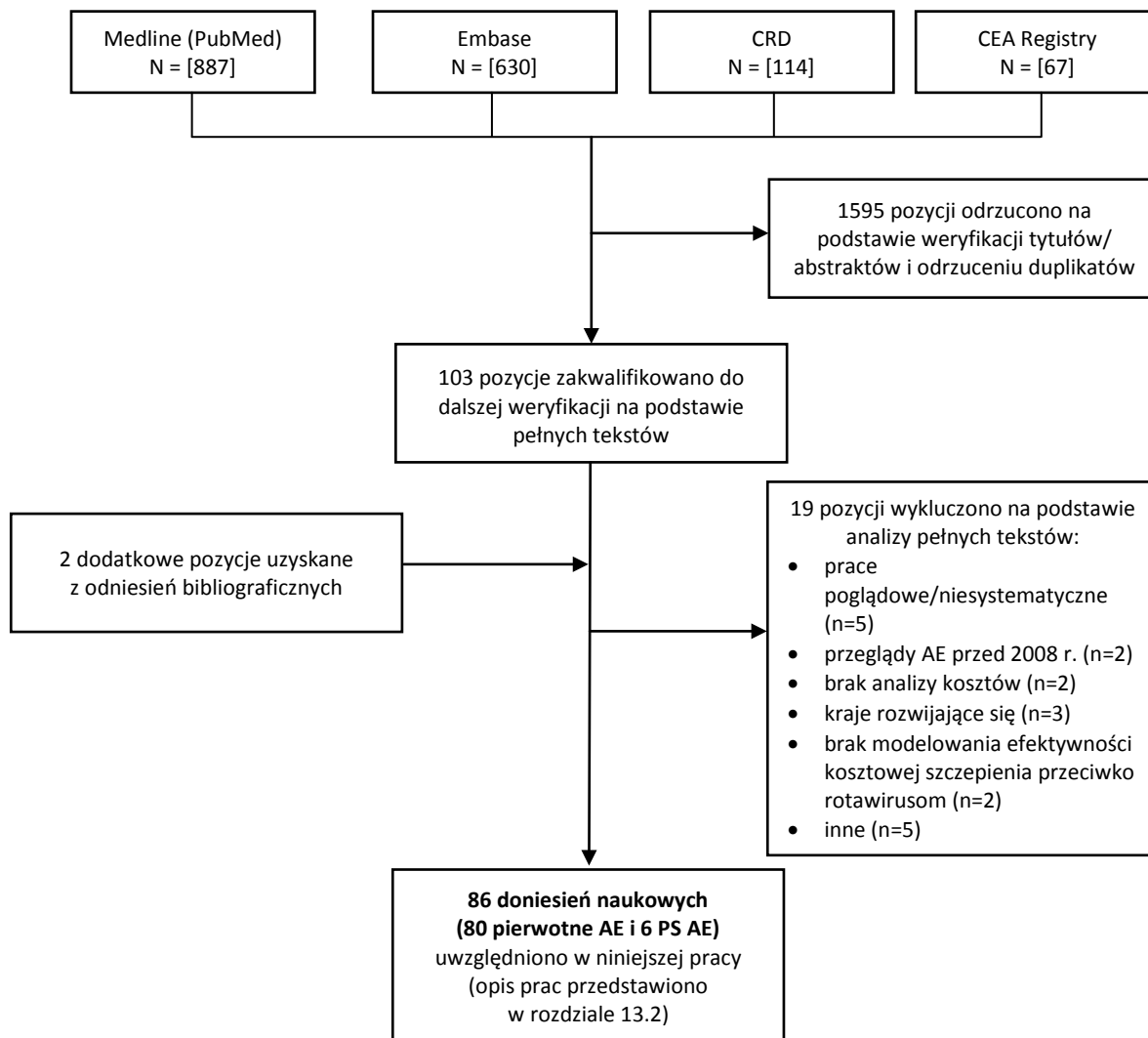
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (Elsevier B.V.)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#12	#10 AND #11	630
#11	cost OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility OR cost-comparison OR cost-consequence OR cost of illness OR cost* OR economic OR HTA OR health technology assessment OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconom*	178175
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	8251
#9	#7 AND #8	7943
#8	vaccine OR vaccination OR vaccine*	471158
#7	rotavirus OR HRV	35615
#6	RV5	337
#5	RV1	287
#4	rix AND 4414	80
#3	Rotateq	1107
#2	Rotarix	1276
#1	'rotavirus'/exp OR rotavirus AND ('vaccine'/exp OR vaccine)	7142

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	Rotarix OR Rotateq OR rotavirus	114	14 V 2019 r
CEA Registry	Rotarix	17	14 V 2019 r
	Rotateq	15	
	rotavirus	35	

Rysunek 10. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych



13.1.2. Użyteczności stanów zdrowia i jakość życia

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te wykorzystane w modelu, wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz jakości życia dzieci, u których doszło do zakażenia rotawirusami przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (The CEA Registry) oraz Medline (przez PubMed). Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w bazie Medline 10 maja 2019 roku i w bazie CEA Registry 14 maja 2019 roku. Odnaleziono łącznie 18 doniesień naukowych w bazie CEA Registry (po wykluczeniu powtórzeń dla poszczególnych ID) dotyczących wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w ocenianym wskazaniu – zakażenia rotawirusami u dzieci (zakładka *Weights – utility weight*). W bazie PubMed nie odnaleziono dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W rozdziale 13.3 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich 18 uwzględnionych w analizie doniesień naukowych pochodzących z bazy CEA Registry. W ramach weryfikacji prac na podstawie pełnego tekstu nie wykluczono z analizy żadnego doniesienia naukowego.

Szczegółową strategię wyszukiwania w bazie CEA Registry i PubMed oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry

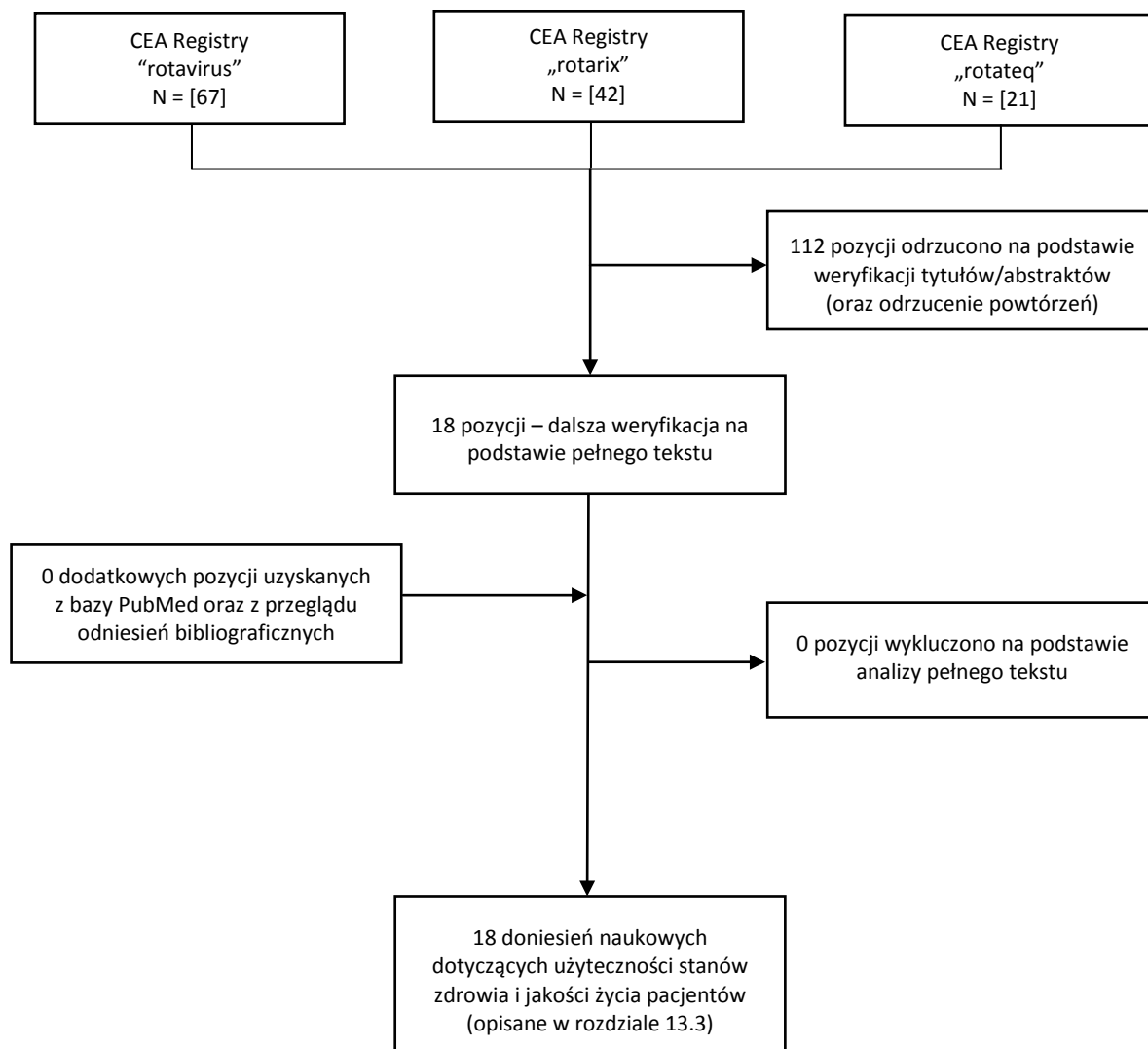
Źródło informacji medycznej	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik (zakładka <i>Weight</i>)	Data ostatniego wyszukiwania
CEA Registry	rotavirus	67 (17 publikacji)	14 V 2019 r.
	rotarix	42 (10 publikacji)	
	rotateq	21 (6 publikacje)	

Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#12	#10 AND #11	127
#11	qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	464136
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	5367
#9	#7 AND #8	5085
#8	vaccine OR vaccination OR vaccine*	359613
#7	rotavirus OR HRV	25197
#6	RV5	339

Lp.	Zapytanie	Wynik
#5	RV1	213
#4	RIX 4414	1
#3	Rotateq	439
#2	Rotarix	512
#1	"Rotavirus Vaccines"[Mesh]	2194

Rysunek 11. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych dot. użyteczności stanów zdrowia i jakości życia



13.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Łącznie do analizy włączono 86 doniesień naukowych dotyczących oceny efektywności kosztowej szczepienia przeciwko rotawirusom, które odnaleziono w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej. Opis 80 pierwotnych analiz ekonomicznych przedstawiono w Tabeli 35. W tabeli tej zestawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski dotyczące efektywności kosztowej ocenianych interwencji, zarówno szczepionki Rotarix®, jak również szczepionki RotaTeq®. Odnalezione publikacje miały w większości charakter analiz kosztów-użyteczności i/lub analiz kosztów-efektywności i były przeprowadzone najczęściej dla 5-letniego horyzontu czasowego. Przedstawione modele dotyczą wielu krajów, w tym krajów europejskich oraz krajów Ameryki Południowej i Ameryki Północnej, a także Azji, Australii i Oceanii. Żadna z analiz nie dotyczy krajów Afryki ze względu na to, iż żaden z tych krajów nie jest zakwalifikowany do kategorii od A do C zgodnie z klasyfikacją WHO.

Spośród 80 pierwotnych analiz ekonomicznych 14 prac dotyczyło szczepionki Rotarix®, 18 prac dotyczyło szczepionki RotaTeq®, natomiast w pozostałych 48 doniesieniach naukowych oceniano obie szczepionki albo praca dotyczyła oceny efektywności kosztowej szczepienia przeciwko rotawirusom, bez wskazania konkretnego produktu leczniczego, względem braku szczepienia.

Dodatkowo w Tabeli 36 przedstawiono 6 przeglądów systematycznych, w których zestawiono wyniki modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko rotawirusom na świecie. W niniejszej analizie uwzględniono opracowania wtórne opublikowane po 2007 roku (we wcześniej opublikowanych pracach omawiano głównie wyniki dotyczące szczepień przeciwko rotawirusom z zastosowaniem niedostępnych obecnie na rynku szczepionek, w tym szczepionki Rotashield®).

W większości odnalezionych pierwotnych analiz ekonomicznych wykazano, iż powszechne szczepienie dzieci szczepionką przeciwko rotawirusom (zarówno Rotarix®, jak również RotaTeq®) może być kosztowo efektywne, a nawet może przynieść oszczędności (wyniki z perspektywy społecznej były korzystniejsze niż te uwzględniające wyłącznie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne), choć odnaleziono również analizy ekonomiczne, w których wskazano, iż powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom nie jest efektywne kosztowo. Efektywność kosztowa szczepień przeciwko rotawirusom zależy w dużej mierze od ceny szczepionki, a także takich parametrów jak: zapadalność RVGE, częstość hospitalizacji/interwencji medycznej z powodu RVGE, koszt leczenia RVGE oraz użyteczność stanów zdrowia analizowanych w modelach, a także poziom wyszczepialności populacji i skuteczność szczepienia. Na wyniki analiz mają wpływ również przyjęte w analizach wartości stopy dyskontowej dla kosztów i efektów zdrowotnych. W odnalezionych pracach wskazywano często wartość progową ceny szczepionki, przy której szczepienie przeciwko rotawirusom zaczyna być efektywne kosztowo lub przy której szczepienie to zaczyna przynosić

oszczędności. Wartość progowa ceny szczepienia znacznie się różni pomiędzy krajami, dla których odnaleziono analizy ekonomiczne.

Porównanie pośrednie wyników dla obu szczepionek wskazuje, iż dla szczepionki Rotarix® w odnalezionych analizach uzyskiwano najczęściej korzystniejszy wynik ICUR/ICER niż dla szczepionki RotaTeq®, jednak na uzyskiwane wyniki miał często wpływ przyjęty w modelu koszt obu szczepionek w przeliczeniu na pełen cykl szczepienia, który jest najczęściej wyższy w przypadku szczepionki RotaTeq® (szczepionka podawana w schemacie 3-dawkowym).

Tabela 35. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych - opracowania pierwotne

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Rotarix vs brak szczepienia					
Bakir 2013 [38]	Kohortowy model Markova statyczny oraz drzewo decyzyjne	5 lat	Turcja	Zastosowanie szczepień przeciwko rotawirusom przyniesie oszczędności w wysokości około 29 mln \$ z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne oraz mniej utraconych QALY z powodu zakażeń rotawirusami (różnica: około 2400-2600 QALY zyskanych dzięki szczepieniom w zależności od modelu)	Modele wskazują, że wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom poprawi stan zdrowia populacji (mniej utraconych QALY w związku z zakażeniami rotawirusami) oraz może prowadzić do oszczędności w kosztach bezpośrednich na świadczenia zdrowotne.
Constenla 2009 [45]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Meksyk	93% wyszczepialność; Cena 1 cyklu szczepienia: 16\$ (2 dawki) ICER=1 139\$/uniknięte DALY ICER=39 102 \$/uniknięty zgon ICER= 1 839 \$/uniknięta hospitalizacja ICER=61\$/uniknięta interwencja medyczna	Program szczepień przeciw rotawirusom może spowodować zmniejszenie zapadalności i śmiertelności spowodowanej rotawirusami i jest bardzo efektywny kosztowo, biorąc pod uwagę próg efektywności kosztowej wg WHO.
Constenla 2008 [46]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Brazylia	96% wyszczepialność; Cena 1 dawki szczepionki: 7-8\$ ICER=643\$/uniknięte DALY ICER=21 643 \$/uniknięty zgon ICER= 428 \$/uniknięta hospitalizacja ICER=70\$/uniknięta interwencja medyczna	Szczepienie zmniejsza obciążenie chorobą (RVGE) i może być efektywne kosztowo.
Fischer 2005 [52]	Model kohortowy	5 lat	Wietnam	94%; 93% - wyszczepialność (kolejne dawki) Szczepienie jest efektywne kosztowo z perspektywy płatnika publicznego przy cenie $\leq 7,26$ \$/dawkę szczepionki.	Szczepienie jest efektywne kosztowo, biorąc pod uwagę próg efektywności kosztowej wg WHO.
Goossens 2008 [56]	Kohortowy model Markova	Dożywotni horyzont analizy	Holandia	Koszt szczepienia / ICUR: 90 euro / 21 900 euro/QALY 100 euro / 28 488 euro/QALY 110 euro / 35 076 euro/QALY	Autorzy wskazują, że wartość progu opłacalności oscyluje w Holandii w okolicach 20 000 euro z perspektywy społecznej, a dla UK próg ten wynosi w granicach 29-43 tys. euro. W zależności od przyjętego progu opłacalności szczepienie może być efektywne kosztowo.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Jit 2011 [65]	Kohortowy model Markova	Dożywotni horyzont analizy / 5 lat	Armenia	ICER: perspektywa płatnika publicznego (ministerstwo zdrowia) = 650\$/DALY perspektywa płatnika publicznego + GAVI Alliance = 850\$/DALY perspektywa społeczna = 820\$ (bez uwzględnienie kosztów pośrednich) perspektywa społeczna = 44\$ (bez uwzględnienie kosztów pośrednich)	Współfinansowanie szczepień przez GAVI Alliance (globalne partnerstwo na rzecz szczepień) zwiększa efektywność kosztową szczepień w krajach rozwijających się i biednych. Autorzy wskazują na wysoką efektywność kosztową szczepień (PKB na mieszkańca w 2008 roku wynosił w Armenii 3 800\$).
Kim 2009 [69]	Kohortowy model Markova	5 lat	Wietnam	PKB Wietnamu = 580\$ per capita 85% wyszczepialność; koszt 1 dawki szczepionki: 5\$ ICER: 550\$/uniknięte DALY – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne ICER: 540\$/uniknięte DALY – perspektywa społeczna	Szczepienie przeciwko rotawirusom jest bardzo efektywne kosztowo.
Knoll 2013 [70]	Kohortowy model Markova	5 lat	Niemcy	Wyniki z perspektywy obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego: uwzględniając tylko bezpośrednie koszty medyczne - dodatkowe wydatki w wysokości 9,8 mln euro (100% wyszczepialność), natomiast uwzględniając koszty bezpośrednie i koszty pośrednie m.in. utratę produktywności - oszczędności w wysokości 9,2 mln euro (100% wyszczepialności) oraz 6,9 mln euro (75% wyszczepialności).	Zastosowanie rutynowego szczepienia przeciwko rotawirusom zmniejsza liczbę hospitalizacji oraz wizyt lekarskich, zmniejsza liczbę przypadków RVGE oraz infekcji szpitalnych, zmniejszając koszty RVGE (przy uwzględnieniu kosztów bezpośrednich i pośrednich).
Martin 2009 [74]	Kohortowy model Markova	5 lat	Wielka Brytania	88% wyszczepialność; koszt 1 dawki szczepionki: 41,38 funtów Próg efektywności kosztowej (NICE) = 20-30 tys. funtów / QALY ICUR=23 298 funtów/QALY – perspektywa płatnika publicznego ICUR=11 459 funtów/QALY – perspektywa społeczna	Szczepienie przeciwko rotawirusom dodane do kalendarza szczepień dzieci w Wielkiej Brytanii jest strategią kosztowo-efektywną, biorąc pod uwagę próg opłacalności stosowany przez NICE. Na wyniki analizy wpływają przede wszystkim założenia dotyczące kosztu hospitalizacji oraz liczby konsultacji medycznych.
Panatto 2009 [79]	Kohortowy model Markova	5 lat	Włochy	90% wyszczepialność Cena 1 dawki szczepionki: 40 euro ICUR=9 186 euro/QALY – perspektywa płatnika publicznego ICUR= szczepienie jest strategią dominującą – tańszą i skuteczniejszą niż brak szczepienia (-41,114 euro/QALY) – perspektywa społeczna	Szczepienie przeciwko rotawirusom z perspektywy płatnika publicznego jest bardzo efektywne kosztowo (próg opłacalności na poziomie 50 tys. euro/QALY) oraz z perspektywy społecznej jest strategią dominującą.
Standaert 2008 [86]	Kohortowy model Markova	5 lat	Francja	85% wyszczepialność próg efektywności kosztowej = 50 000 euro/QALY Koszt 1 dawki szczepionki: 57 euro ICUR=44 583 euro/QALY ICER=2 656 euro/uniknięcie hospitalizacji ICER=5 642 719 euro/uniknięty zgon	Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo z perspektywy społecznej, w zależności od przyjętych założeń dotyczących progresji choroby oraz wartości użyteczności stanów zdrowia.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Standaert 2013 [87]	Kohortowy model Markova	5 lat	Belgia	W pracy porównano wyniki modelu ekonomicznego, które zostały wcześniej opublikowane i opierały się na wynikach badań klinicznych z wynikami modelu przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej szczepienia po wprowadzeniu szczepień przeciwko rotawirusom do programu szczepień w Belgii.	ICER=51 000 euro (model uwzględniający efektywność szczepienia na podstawie badań klinicznych) ICER=44 828 euro (po dostosowaniu wyników dotyczących efektywności szczepienia, uwzględniając efektywność praktyczną po wprowadzeniu szczepienia przeciwko rotawirusom do programu szczepień w Belgii)
Gualano 2018 [102]	Statyczny kohortowy model Markova	5 lat	Włochy	Przy założeniu wyszczepialności na poziomie 50%, od drugiego roku od wprowadzenia szczepienia wykazano oszczędności dla płatnika za świadczenia. W okresie 5 lat oszczędności powinny wynosić około 503 tys.€. Wykazano, że szczepienie jest interwencją dominującą (tańszą i efektywniejszą). ICER= -12 197€/QALY.	Szczepienie umożliwia zmniejszenie liczby zachorowań związanych z zakażeniem rotawirusami, tym samym przynosi oszczędności dla płatnika za świadczenia, jak również z perspektywy społecznej.
Jarrahi 2016 [103]	Kohortowy model Markova	5 lat	Iran	Przy oszacowanym wskaźniku hospitalizacji na poziomie 0,05, wskaźniku wizyt ambulatoryjnych na poziomie 0,23 przypadków na osobo-rok, zaszczepienie kohorty 1 231 735 dzieci 2 dawkami szczepionki Rotarix® może zapobiegać 32 092 hospitalizacjom, 158 750 wizytom u lekarza oraz 1 591 zgonom w okresie 5 lat. Przy cenie 10\$ za szczepienie, program szczepienia kosztowałby dodatkowo około 1 mln\$ z perspektywy płatnika, natomiast przyniósłby oszczędności w wysokości około 15 mln\$ z perspektywy społecznej. Zapobiegłby około 55 tys. DALY. Z perspektywy płatnika ICUR wynosi 19\$/DALY, natomiast z perspektywy społecznej interwencja jest dominująca (oszczędności 278\$/DALY).	Interwencja jest efektywna kosztowo z perspektywy płatnika i dominująca z perspektywy społecznej.
RotaTeq vs brak szczepienia					
Al Awaidy 2014 [36]	Kohortowy model Markova	5 lat	Oman	ICUR: 2 964\$ z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne	Zastosowanie rutynowego szczepienia z zastosowaniem RV5 zmniejsza koszty związane z leczeniem RVGE. Szczepienie może być kosztowo efektywne z perspektywy płatnika i przynieść oszczędności z perspektywy społecznej.
Atkins 2012 [37]	Model dynamiczny oraz model statyczny	5 lat	Anglia i Walia	ICUR: 27 133 funtów/QALY z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (przy koszcie szczepienia 60 funtów / cykl) (model dynamiczny)	Szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo przy cenie 60 funtów za szczepienie (cykl). W przypadku niektórych scenariuszy szczepienie przynosi nawet oszczędności.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Dhont 2008 [50]	Model decyzyjny	5 lat	Belgia	90% wyszczepialność Koszt 3 dawek Rotateq: 132,36\$ Redukcja kosztów RVGE o: 7,1 mln \$ - perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne 12 mln \$ - perspektywa społeczna	Liczba unikniętych hospitalizacji – 4 852 Liczba unikniętych zgonów – 2 Szczepienie przeciwko rotawirusom zmniejsza utratę produktywności związaną z leczeniem RVGE u dzieci i prowadzi do oszczędności.
Diez-Domingo 2010 [51]	Model kohortowy	5 lat	Hiszpania	90% wyszczepialność Wprowadzenie szczepień zmniejszy koszty o 21,77 mln euro z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne oraz o 38,19 mln euro z perspektywy społecznej.	Szczepienie przeciwko rotawirusom zmniejszy obciążenie RVGE zarówno pod względem efektów zdrowotnych, jak i kosztów. Zmniejszanie hospitalizacji o 10 987/rok.
Huet 2007 [59]	Kohortowy model Markova	5 lat	Francja	90% wyszczepialność Redukcja kosztów RVGE dzięki wprowadzeniu szczepień: o 47 mln euro (z 63 mln euro) - perspektywa płatnika o 88 mln euro (ze 117 mln euro) – perspektywa społeczna	Szczepienie przeciwko rotawirusom istotnie zmniejsza obciążenie kosztami RVGE zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak również z perspektywy społecznej. Zapobiega 249 400 przypadkom RVGE, około 25 700 hospitalizacjom, 81 200 wizytom na oddziale ratunkowym, 39 900 konsultacjom u lekarza rodzinnego / pediatry oraz 11 zgonom i 206 700 dniom nieobecności w pracy rodziców dzieci, które uległy zakażeniu rotawirusami.
Imaz 2014 [60]	Kohortowy model Markova statyczny	5 lat	Hiszpania	Koszt 1 dawki szczepionki: 44,5 euro Próg efektywności kosztowej = 30 000 euro / QALY Wyszczepialność: 96% Wyniki: ICUR=280 338 euro/QALY perspektywa płatnika publicznego ICUR=210 167 euro/QALY perspektywa społeczna Wzrost wydatków płatnika publicznego: 10,43 mln euro / rok	Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom istotnie wpływa na wzrost wydatków płatnika za świadczenia zdrowotne i nie jest efektywne kosztowo, chyba, że istotnej zmianie ulegną założenia dotyczące ceny szczepienia, jego efektywności i/lub przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia.
Isakbaeva 2007 [61]	Model decyzyjny	5 lat	Uzbekistan	Szczepienie przeciwko rotawirusom umożliwia redukcję liczby hospitalizacji i zgonów z powodu zakażeń rotawirusami o 91%, tym samym zmniejsza koszty hospitalizacji z powodu RVGE.	Szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo przy cenie szczepienia od 2\$ do 25\$ / dziecko w zależności od przyjętego współczynnika zgonów z powodu zakażeń rotawirusami w Uzbekistanie. Wyniki analizy zależą również od ceny szczepionki oraz od jej skuteczności.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Itzler 2013 [62]	Kohortowy model Markova	5 lat	Japonia	<p>Koszt 1 dawki Rotateq: 5700 jenów (+koszt podania 1 dawki: 2500 jenów) (razem: 24600 jenów / szczepienie)</p> <p>Z uwzględnieniem QALY dzieci i rodziców: ICUR=4 mln jenów – perspektywa płatnika ICUR=2 mln jenów – perspektywa społeczna</p> <p>Tylko QALY dzieci: ICUR=8 mln jenów – perspektywa płatnika ICUR=4 mln jenów – perspektywa społeczna</p>	<p>Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo pod warunkiem uwzględnienia w wynikach utraconych QALY dla rodziców.</p> <p>Zmniejszenie liczby hospitalizacji o 92%, wizyt ambulatoryjnych o 74%, liczby utraconych dni pracy o 73%.</p>
Itzler 2011 [63]	Kohortowy model Markova	5 lat	Tajwan	<p>Koszt 1 dawki Rotateq: 25\$</p> <p>ICUR = 2 261\$ - perspektywa płatnika ICUR = dominujący – perspektywa społeczna</p>	<p>Cena szczepionki, przy której uzyskano by oszczędności z perspektywy płatnika to ≤21,80\$/dawkę oraz z perspektywy społecznej to ≤26,20\$/dawkę</p>
Kang 2013 [68]	Kohortowy model Markova	5 lat	Korea Południowa	<p>Koszt pełnego cyklu szczepienia: 250\$; 100% wyszczepialność</p> <p>Perspektywa społeczna: ICER = 313\$ / uniknięcie biegunki ICER = 2 223,6\$ / uniknięcie hospitalizacji</p> <p>Perspektywa systemu ochrony zdrowia (tylko koszty medyczne): ICER = 414,9\$ / uniknięcie biegunki ICER = 2 947\$ / uniknięcie hospitalizacji</p>	<p>Oszczędności uzyskano przy cenie za pełny cykl szczepienia w wysokości 46,72\$. Szczepienie może być kosztowo efektywne w Korei Południowej.</p>
Milne 2009 [76]	Model ekonomiczny statyczny	5 lat	Nowa Zelandia	<p>Wyszczepialność: 91%; 89%;85% dla kolejnych dawek</p> <p>Koszt 1 szczepionki: 50\$NZ ICUR=46 092 \$NZ/QALY</p> <p>Przy cenie 1 dawki szczepionki 32,39\$NZ oszczędności.</p>	<p>ICUR wrażliwy na założenia dotyczące zapadalności RVGE, ceny i efektywności szczepienia, wartości stanów użyteczności, współczynnika zgonów z powodu RVGE oraz utraty produktywności.</p> <p>Z perspektywy społecznej dodanie szczepień przeciwko rotawirusom do programu szczepień w Nowej Zelandii przyniesie korzyści kliniczne przy niewielkich kosztach interwencji.</p>
Shim 2009 [85]	Model dynamiczny	20 lat	USA	<p>Koszt 2 dawek Rotarix razem z kosztami podania: 225\$ ICUR=148 270\$/QALY (tylko dziecko) ICUR=80 740 \$/QALY (dziecko i opiekun)</p> <p>Koszt 3 dawek Rotateq razem z kosztami podania: 245\$ ICUR=192 100 \$/QALY (tylko dziecko) ICUR=104 610 \$/QALY (dziecko i opiekun)</p>	<p>Próg opłacalności: 3x43 800 \$/per capita Rotateq: próg opłacalności osiągany jest przy cenie 216\$ lub 270\$ (Rotateq) w zależności od perspektywy.</p> <p>Szczepienie może być efektywne kosztowo z perspektywy płatnika, a przynieść oszczędności z perspektywy społecznej.</p>

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Suwantika 2013 [88]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Indonezja	94% wyszczepialność Koszt szczepienia szczepionką Rotateq (3 dawki) razem z kosztami podania: 15,50\$ (jedna dawka szczepionki 5\$) ICUR=181\$/QALY – perspektywa płatnika ICUR=174\$/QALY – perspektywa społeczna	Szczepienie jest bardzo efektywne kosztowo z obu perspektyw, płatnika oraz społecznej.
Tu 2012 [92]	Model kohortowy (Concensus Model on Rotavirus Vaccination)	5 lat	Wietnam	93% wyszczepialność Koszt 3 dawek: 15,21\$ Koszt 3 dawek z uwzględnieniem dofinansowania GAVI: 1,11\$ ICUR=665\$/QALY – perspektywa płatnika ICUR=556\$/QALY – perspektywa społeczna	Szczepienie jest bardzo efektywne kosztowo z obu perspektyw (PKB Wietnamu to 1 159\$ / osobę). Uwzględniając dofinansowanie GAVI szczepienie przynosi oszczędności z obu rozważanych perspektyw. Cena szczepionki, przy której uzyskano by oszczędności z perspektywy płatnika to ≤0,9\$/dawkę oraz z perspektywy społecznej to ≤1,6\$/dawkę. Szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo i może przynieść oszczędności uwzględniając dofinansowanie GAVI.
Valencia-Mendoza 2008 [93]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Meksyk	94% wyszczepialność Koszt 1 dawki szczepionki: 10\$ ICER=14 814,88 \$/uniknięta hospitalizacja ICER=122 058,40 \$/uniknięty zgon ICER=4 283,75 \$/LYG (wartość zdyskontowana)	Przy cenie 1 dawki szczepionki poniżej 15\$ koszt jednego LYG znajduje się poniżej 1PKB per capita, co oznacza, iż przy tym koszcie szczepienie jest efektywne kosztowo.
Widdowson 2007 [96]	Model kohortowy probabilistyczny	5 lat	USA	Przy obecnej cenie szczepienia (62,50\$) – 470 729\$ / LYG (perspektywa płatnika) 197 190\$ / LYG (perspektywa społeczna)	Uwzględniając koszt podania szczepionki na poziomie 10\$/podanie, próg rentowności (szczepienie przynosi oszczędności) uzyskano przy cenie 12\$ z perspektywy płatnika oraz 42\$ z perspektywy społecznej.
Javanbakht 2015 [97]	Model decyzyjny kohortowy	10 lat	Iran	97-99% wyszczepialność Koszt 1 dawki szczepionki: 10\$ ICER = 2 868\$/DALY (perspektywa płatnika) ICER = 382\$/DALY (perspektywa społeczna)	Całkowity koszt szczepień 10 kolejnych kohort oszacowano na poziomie 499,91 mln \$, natomiast oszczędności z perspektywy społecznej na poziomie 470,61 mln \$. Przy założonym koszcie szczepionki na poziomie 10\$ za dawkę, szczepienie jest efektywne kosztowo (1PKB per capita zgodnie z danymi WHO za 2013 r. wynosi 4 763\$)

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Yamin 2017 [101]	Dynamiczny model populacyjny	6 lat	Francja	<p>Perspektywa (<i>third-party payer</i>) – prywatne i publiczne instytucje ubezpieczenia zdrowotnego i jednostki administracji rządowej odpowiedzialne za finansowanie określonych świadczeń zdrowotnych (pokrywają 65% ceny szczepionki)</p> <p>Przy cenie za szczepienie = 115€ - ICUR=12 500 €/QALY (16 000 €/QALY wynik modelu statycznego)</p> <p>Przy cenie za szczepienie = 135€ - ICUR=20 000 €/QALY (24 000 €/QALY wynik modelu statycznego)</p> <p>Perspektywa społeczna:</p> <p>Przy cenie za szczepienie = 115€ - ICUR=28 500 €/QALY (34 000 €/QALY wynik modelu statycznego)</p> <p>Przy cenie za szczepienie = 135€ - ICUR=39 500 €/QALY (46 500 €/QALY wynik modelu statycznego)</p>	<p>Wprowadzenie szczepień RV5 może skutkować znaczącym zmniejszeniem zdarzeń wywołanych rotawirusami i może być strategią efektywną kosztowo.</p> <p>Na wyniki analizy wpływają założenia dotyczące liczby hospitalizacji i wizyt u lekarza w związku z zakażeniem rotawirusami oraz przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia.</p>
Szczepienie (Rotarix i Rotateq / schemat 2-dawkowy i 3-dawkowy) vs brak szczepienia					
Aidelsburger 2014 [35]	Kohortowy model Markova	5 lat	Niemcy	<p>80% wyszczepialność</p> <p>Koszt 1 dawki Rotarix: 67,51 euro</p> <p>Koszt 1 dawki RotaTeq: 45,09 euro</p> <p>Rotarix - ICUR=116 973 euro / QALY (z perspektywy płatnika)</p> <p>RotaTeq – ICUR=142 732 euro / QALY (z perspektywy płatnika)</p>	<p>Powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom są skuteczne i zmniejszają obciążenie chorobą, jednak oszczędności w kosztach leczenia RVGE nie pokrywają kosztów szczepień.</p> <p>Obniżenie o około 62-66% kosztów szczepionki sprawiłoby, że szczepienia przynosiłyby oszczędności.</p>
Bilcke 2007 [39]	Model kohortowy	Brak danych	Belgia	<p>Przy poziomie finansowania 100%; 100% wyszczepialność:</p> <p>Rotarix: ICUR = 50 024 euro/QALY - perspektywa płatnika publicznego ICUR = oszczędności w kosztach – perspektywa społeczna</p> <p>Rotateq: ICUR = 68 321 euro/QALY - perspektywa płatnika publicznego ICUR = 29 618 euro/QALY – perspektywa społeczna</p>	<p>Przy założeniu częściowego współfinansowania przez pacjentów oraz wyszczepialności na średnim poziomie szczepienia są mniej efektywne kosztowo (ICUR = 80 709 euro/QALY) niż w przypadku całkowitego finansowania ze środków publicznych i wysokiej wyszczepialności.</p>
Bilcke 2009 [40]	Model kohortowy	7 lat	Belgia	<p>Cena 1 szczepionki Rotarix: 56 euro</p> <p>ICUR: 51 030 euro/QALY perspektywa płatnika</p> <p>ICUR: 7 572 euro/QALY perspektywa społeczna</p> <p>Cena 1 szczepionki Rotateq: 37 euro</p> <p>ICUR: 65 767 euro/QALY</p> <p>ICUR: 30 227 euro/QALY perspektywa społeczna</p>	<p>Przy aktualnych cenach szczepionki szczepienie przeciwko rotawirusom nie jest kosztowo-efektywne z perspektywy płatnika publicznego.</p>

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Bruijning-Verhagen 2013 [41]	Model decyzyjny wielokohortowy (uwzględniono również niezaszczepioną kohortę)	20 lat	Holandia	Powszechne szczepienie: ICUR = 60 200 euro/QALY Celowane szczepienie: ICUR poniżej 20 000 euro/QALY we wszystkich scenariuszach, a nawet może przynosić oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.	Próg efektywności kosztowej = 35 000 euro / QALY Szczepienie powszechne jest efektywne kosztowo po uwzględnieniu efektu <i>herd immunity</i> oraz uwzględnieniu straty QALY opiekunów chorych dzieci (ICUR 21 309 euro/QALY).
Chang 2013 [42]	Model decyzyjny	5 lat	Tajwan	Szczepienie 2-dawkowe jest efektywne kosztowo do ceny 45,65\$/dawkę (91,30\$/cykl), bardzo efektywne kosztowo do ceny 24,08\$/dawkę (48,16\$/cykl) oraz przynoszące oszczędności do ceny 13,30\$/dawkę (26,60\$/cykl). Szczepienie 3-dawkowe jest efektywne kosztowo do ceny 29,59\$/dawkę (88,77\$/cykl), bardzo efektywne kosztowo do ceny 15,18\$/dawkę (45,54\$/cykl) oraz przynoszące oszczędności do ceny 7,98\$/dawkę (23,94\$/cykl).	Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może istotnie zredukować obciążenie chorobą rotawirusową w populacji tajwańskiej. W zależności od ceny szczepionki, może również być kosztowo-efektywne, a nawet przynosić oszczędności.
Chodick 2009 [43]	Model decyzyjny Markova	5 lat	Izrael	94% wyszczepialność Cena 1 szczepionki Rotarix: 252\$ ICUR=31 396\$/QALY - perspektywa płatnika ICUR=10 995\$/QALY – perspektywa społeczna Cena 1 szczepionki Rotateq: 234\$ ICUR=50 848\$/QALY - perspektywa płatnika ICUR=30 674\$/QALY – perspektywa społeczna	Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może być interwencją efektywną kosztowo, w zależności od przyjętej ceny szczepionki. Szczepienia zapobiegają wizytom ambulatoryjnym oraz hospitalizacjom z powodu zakażenia rotawirusem (liczba unikniętych hospitalizacji dla RV1/RV5 to 645/535 odpowiednio).
Chotivitayatarakorn 2010 [44]	Model decyzyjny	5 lat	Tajlandia	96% wyszczepialność Koszt 1 dawki szczepionki: 7\$ ICER=370\$/uniknięte DALY ICER=11 800\$/uniknięty zgon	Szczepienie jest efektywne kosztowo przy cenie szczepionki do 73\$/dawkę (przy założeniu progu opłacalności na poziomie 1 PNB/osobę), natomiast poniżej 10\$ za dawkę przy kryteriach Banku Światowego (próg opłacalności dla ICER/DALY uniknięte – 185-759\$).
Coyle 2012 [47]	Kohortowy model Markova	5 lat	Kanada	94% wyszczepialność Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 93,43\$ ICUR=108 000 \$/QALY – perspektywa płatnika ICUR=dominująca – perspektywa społeczna Cena 1 szczepionki Rotateq: 69,84\$ ICUR=122 000 \$/QALY – perspektywa płatnika ICUR=dominująca – perspektywa społeczna	Obie strategie powszechnego szczepienia przeciwko rotawirusom (RV1/RV5) nie są efektywne kosztowo z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne ze względu na to, iż większość zakażeń nie wymaga interwencji medycznej ani hospitalizacji, natomiast z perspektywy społecznej szczepienie przeciwko rotawirusom jest dominujące w porównaniu do braku szczepienia.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
de la Hoz 2010 [48]	Model Markova	2 lat	Kolumbia	<p>94% wyszczepialność</p> <p>Cena szczepienia Rotarix: 15\$ ICER=663 \$/uniknięte DALY</p> <p>ICER=18 414 \$/ uniknięty zgon</p> <p>Cena szczepienia Rotateq: 21\$ ICER=1 391 \$/uniknięte DALY</p> <p>ICER=38 649 \$/ uniknięty zgon</p> <p>Rotateq/Rotarix: ICER=7 787 \$/uniknięte DALY</p> <p>ICER=217 306 \$/ uniknięty zgon</p>	<p>Z perspektywy społecznej szczepienia przeciwko rotawirusom w Kolumbii mogą być bardzo efektywne kosztowo, a przy cenie poniżej 3\$ za dawkę szczepionki mogłyby przynieść oszczędności.</p> <p>Wyniki analizy zależą przede wszystkim od ceny szczepionki oraz od kosztu hospitalizacji.</p>
de Soarez 2008 [49]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Brazylia	<p>90% wyszczepialność</p> <p>Cena 1 dawki szczepionki: 18,6R\$</p> <p>Perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne ICER=138 947 R\$/uniknięty zgon ICER= 2 014 R\$/LYG</p> <p>Perspektywa społeczna ICER=91 670 R\$/uniknięty zgon ICER= 1 329 R\$/LYG</p>	<p>Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo z obu analizowanych perspektyw, jednak na uzyskiwane wyniki wpływają szczególnie założenia dotyczące wysokości współczynnika zapadalności na biegunkę rotawirusową, udziału ciężkich przypadków, poziomu wyszczepialności oraz ceny szczepionki.</p>
Fisman 2012 [53]	Model Markova	5 lat	Kanada	<p>93,2% wyszczepialność</p> <p>Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 23\$CAD ICUR=2400 \$CAD/QALY</p> <p>Cena 1 szczepionki Rotateq: 19\$CAD ICUR=14300 \$CAD/QALY</p>	<p>Szczepienie przeciwko rotawirusom jest wysoce efektywne kosztowo względem braku szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki RotaTeq jest droższe i mniej skuteczne, dlatego nie jest zalecane.</p>
Flem 2009 [54]	Model kohortowy	5 lat	Kirgistan	<p>95% wyszczepialność</p> <p>Cena 1 cyklu szczepienia – 0,60\$</p> <p>Przy cenie 0,60\$ za szczepienie – oszczędności z obu perspektyw (perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa społeczna)</p> <p>Szczepienie jest efektywne kosztowo do ceny za szczepionkę nie wyższej niż 9,41\$ za dawkę (przy 2-dawkowym schemacie szczepienia)</p>	<p>Dodanie szczepienia przeciwko rotawirusom do programu szczepień w Kirgistanie może znacząco zmniejszyć obciążenie chorobą oraz przynieść oszczędności. Z perspektywy płatnika publicznego szczepienie będzie efektywne kosztowo do ceny 9,41\$ za 1 dawkę szczepienia.</p>
Giammanco 2009 [55]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Włochy	<p>90% wyszczepialność</p> <p>Koszt pełnego cyklu szczepienia: 65,60 euro</p> <p>ICER = 96,44 euro /uniknięta infekcja – perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>Szczepienie jest efektywne kosztowo, ale nie jest interwencją dominującą.</p> <p>Szczepienie przeciwko rotawirusom zaczyna być strategią dominującą dla kosztów szczepienia z perspektywy płatnika na poziomie 46,25 euro oraz z perspektywy społecznej 117,5 euro.</p>

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Hacimustafaoglu 2013 [57]	Model decyzyjny	59 miesięcy	Turcja	85% wyszczepialność Cena 1 dawki Rotarix: 30TL (15,3 euro) ICER=3 248 TL/LYG Cena 1 dawki Rotateq: 30TL (15,3 euro) ICER=2 350 TL/LYG	Szczepienie obiema szczepionkami jest kosztowo-efektywne, a nawet może przynieść oszczędności z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne w Turcji, co wspiera rekomendację szczepień i ich pełne finansowanie ze środków publicznych.
Ho 2008 [58]	Kohortowy model Markova dynamiczny	5 lat	Hong Kong	I scenariusz (każdego roku szczepieniu zostaje poddana kohorta 50 tys. dzieci – łącznie w modelu analizowanych jest 250 tys. dzieci po 5 latach od rozpoczęcia modelowania): oszczędności przy cenie szczepienia 40-70\$ II scenariusz (w pierwszym roku szczepieniu zostaje poddana kohorta 50 tys. dzieci – łącznie analizowanych 50 tys. dzieci po 5 latach od rozpoczęcia modelowania): oszczędności przy cenie szczepienia 53-92\$	Szczepienie przeciwko rotawirusom generuje oszczędności przy cenie 40-92\$ za pełen cykl szczepienia.
Jit 2007 [64]	Model kohortowy	5 lat	Anglia i Walia	95% wyszczepialność Cena 1 szczepionki Rotarix: 35 funtów ICUR=61 000 funtów/QALY Cena 1 szczepionki Rotateq: 25 funtów ICUR=79 900 funtów/QALY	Zastosowanie szczepień przeciwko rotawirusom spowoduje zmniejszenie śmiertelności związanej z zakażeniem rotawirusami. Przy aktualnej cenie szczepionki szczepienia nie są kosztowo efektywne.
Jit 2009 [66]	Model kohortowy	5 lat	Belgia, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Holandia	W scenariuszu podstawowym (szczepienie szczepionką Rotarix, stopa dyskontowa 3%, perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne, brak ochrony populacyjnej, obniżenie jakości życia tylko jednego opiekuna osoby zakażonej) przy progu opłacalności na poziomie 30 tys. euro, szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo tylko w Finlandii. Zmiana jednego z parametrów sprawia, że szczepienie może być efektywne kosztowo również w Belgii oraz Holandii.	Cena za 1 dawkę szczepionki Rotarix, przy której szczepienie staje się efektywne kosztowo to: 41 euro w Belgii, 28 euro w Anglii i Walii, 51 euro w Finlandii, 36 euro we Francji oraz 46 euro w Holandii. Nie podano dokładnych wyników dla szczepionki Rotateq.
Jit 2010 [67]	Model kohortowy	5 lat	Belgia, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Holandia	Aktualizacja analizy Jit 2009 [66] W scenariuszu podstawowym przy progu opłacalności na poziomie 30 tys. euro, szczepienie przeciwko rotawirusom jest efektywne kosztowo tylko w Finlandii (Rotarix - ICER=5 800 euro; Rotateq – ICER=17 000 euro). W pozostałych krajach ICER od 48 do 76 tys. euro (Rotarix) oraz od 57 do 110 tys. euro (RotaTeq).	Cena za 1 dawkę szczepionki Rotarix, przy której szczepienie staje się efektywne kosztowo to: 47,80 euro w Belgii, 35,00 euro w Anglii i Walii, 58,10 euro w Finlandii, 46,80 euro we Francji oraz 33,50 euro w Holandii. Cena za 1 dawkę szczepionki RotaTeq, przy której szczepienie staje się efektywne kosztowo to: 30,40 euro w Belgii, 22,60 euro w Anglii i Walii, 37,60 euro w Finlandii, 30,40 euro we Francji oraz 21,10 euro w Holandii.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Liu 2012 [71]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Chiny	95%; 93% - wyszczepialność (kolejne dawki) Szczepienie jest wysoce efektywne kosztowo z perspektywy społecznej przy cenie za dawkę szczepionki w wysokości 2,50\$-5\$, oraz efektywne kosztowo przy cenie szczepionki 10\$-20\$/dawkę Przy cenie 1,19\$ za dawkę uzyskuje się oszczędności.	Powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo, redukując liczbę zgonów, hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych z powodu RVGE w Chinach.
Lorgelly 2008 [72]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Wielka Brytania	91% wyszczepialność; koszt pełnego cyklu szczepienia 60 funtów Wyniki z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne: ICER = 177 212 funtów/ LYG ICER = 2 526,54 funtów/uniknięcie hospitalizacji ICER = 60,41 funtów / uniknięcie RVGE	Program szczepienia przeciw rotawirusom jest dominujący z perspektywy społecznej.
Mangen 2010 [73]	Model decyzyjny (uwzględniono również niezaszczepioną kohortę)	20 lat	Holandia	97% wyszczepialność Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 45 euro ICUR=53 000 euro/uniknięte DALY – perspektywa płatnika ICUR=49 000 euro/uniknięte DALY – perspektywa społeczna Cena 1 dawki szczepionki Rotateq: 28 euro ICUR=58 000 euro/uniknięte DALY – perspektywa płatnika ICUR=54 000 euro/ uniknięte DALY – perspektywa społeczna	Obie strategie szczepienia nie są efektywne kosztowo, choć szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix® w porównaniu do szczepionki RotaTeq® daje lepsze wyniki w odniesieniu do efektów zdrowotnych i kosztów. Na wyniki analizy wpływają najbardziej: koszty szczepień, liczba przypadków zachorowań oraz poziom ochrony pośredniej.
Melliez 2008 [75]	Kohortowy model Markova	3 lata	Francja	Koszt 1 cyklu szczepienia: 150 euro; 75% wyszczepialność ICUR: 138 tys. euro/QALY	Zastosowanie szczepienia pozwala uniknąć 89 tys. biegunek, 10,5 tys. hospitalizacji oraz 8 zgonów rocznie. Szczepienie nie będzie jednak efektywne kosztowo bez znacznego obniżenia ceny szczepionki. Na wyniki analizy mają największy wpływ: zapadalność RVGE, liczba zgonów z powodu RVGE oraz cena szczepionki.
Muangchana 2012 [77]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Tajlandia	98,6% wyszczepialność Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: - 42,13\$ ICER = 5,9 mln \$/uniknięty zgon – perspektywa świadczeniodawcy ICER = 5,1 mln \$/uniknięty zgon – perspektywa społeczna ICER = 135 036 \$/uniknięte DALY– perspektywa świadczeniodawcy ICER = 128 063 \$/uniknięte DALY– perspektywa społeczna Cena 1 dawki szczepionki Rotateq: - 30,89\$ ICER = 6,6 mln \$/uniknięty zgon – perspektywa świadczeniodawcy ICER = 5,7 mln \$/uniknięty zgon– perspektywa społeczna ICER = 149 118 \$/uniknięte DALY– perspektywa świadczeniodawcy ICER = 142 144 \$/uniknięte DALY– perspektywa społeczna	By szczepienia przeciwko rotawirusom były opłacalne, przyjmując próg opłacalności na poziomie 1 PKB/osobę/uniknięte DALY, koszt Rotarix oraz Rotateq za dawkę z perspektywy świadczeniodawcy powinien wynosić 2,90\$ oraz 1,93\$ odpowiednio, a z perspektywy społecznej 4,98\$ oraz 3,32\$ odpowiednio.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Newall 2007 [78]	Kohortowy model Markova	5 lat	Australia	<p>90% wyszczepialność</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne: Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 80\$ ICUR=60 073 \$/QALY Cena 1 dawki szczepionki Rotateq: 60\$ ICUR=67 681 \$/QALY</p> <p>Z perspektywy społecznej obie szczepionki są dominującą strategią</p>	Przyjmując maksymalną wartość proggu opłacalności 69 tys. \$/QALY, szczepienie przeciwko rotawirusom jest kosztowo efektywne (próg opłacalności = 37-69 000 \$/QALY). Efektywność kosztowa szczepień przeciwko rotawirusom zależy od przyjętej ceny szczepionki oraz założeń dotyczących utraty jakości życia w związku z zakażeniem rotawirusami.
Perez-Rubio 2011 [80]	Model decyzyjny	5 lat	Hiszpania	<p>100% wyszczepialność;</p> <p>Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 93,66 euro ICUR=52 603,33 euro/QALY – perspektywa płatnika ICUR=23 435,93 euro/QALY – perspektywa społeczna Cena 1 dawki szczepionki Rotateq: 69,50 euro ICUR=74 958,99 euro/QALY – perspektywa płatnika ICUR=45 624,83 euro/QALY – perspektywa społeczna</p>	Przy proggu opłacalności na poziomie 30 000 euro/QALY szczepienie przeciwko rotawirusom z perspektywy płatnika jest nieefektywne kosztowo (niezależnie od zastosowanej szczepionki), natomiast z perspektywy społecznej szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix może być efektywne kosztowo.
Podewils 2005 [81]	Model kohortowy	5 lat	Azja (kraje: o niskim, średnim i wysokim dochodzie)	<p>W krajach o wysokim dochodzie – oszczędności lub ICER=15 428\$/DALY przy przyjęciu kosztów szczepienia od 2\$ do 60\$ za cykl odpowiednio.</p> <p>W krajach o średnim dochodzie – ICER= od 15,32\$ do 1 364\$/DALY przy przyjęciu kosztów szczepienia od 2\$ do 60\$ za cykl odpowiednio.</p> <p>W krajach o niskim dochodzie – ICER= od 19,47\$ do 638\$/DALY przy przyjęciu kosztów szczepienia od 2\$ do 60\$ za cykl odpowiednio.</p>	<p>Szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo, a nawet może przynosić oszczędności w zależności od poziomu dochodu w danym kraju, ceny szczepionki oraz przyjętego proggu efektywności kosztowej.</p> <p>Rozważając wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom nie powinno się brać pod uwagę wyłącznie oszczędności dla systemu, ale również wpływ szczepień na zmniejszenie obciążenia populacji chorobą.</p>
Rheingans 2007 [82]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	8 krajów latyno-amerykańskich / karaibskich (kraje kat. B wg WHO)	<p>Poziom wyszczepialności od 65 do 99% w zależności od kraju. Cena szczepienia (2 dawki) – 24\$.</p> <p>ICER wyniósł od 269\$/DALY (dla Hondurasu) do 10 656\$/DALY (dla Chile).</p>	<p>Wartość ICER/DALY różni się pomiędzy krajami (Argentyna, Brazylia, Chile, Dominikana, Honduras, Meksyk, Panama, Wenezuela). Na wyniki analizy mają wpływ przyjęte założenia dotyczące przede wszystkim ceny szczepienia, umieralności oraz skuteczności szczepień.</p> <p>Z perspektywy systemu ochrony zdrowia szczepienia przeciwko rotawirusom wydają się być interwencją efektywną kosztowo.</p>

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Rozenbaum 2011 [83]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Holandia	95% wyszczepialność; cena pełnego cyklu szczepienia: 75 euro ICUR=46 717 euro/QALY	Wprowadzenie szczepień przeciwko rotawirusom do programu szczepień w Holandii może być efektywne kosztowo w zależności od przyjętej ceny szczepionki oraz założeń dotyczących wpływu zakażenia rotawirusami na jakość życia, liczby zgonów z powodu zakażeń oraz uwzględnienia bądź nie ochrony populacyjnej (<i>herd protection</i>). Szczepienie jest efektywne kosztowo przy cenie za szczepionkę (pełen cykl) od 57,76 do 77,71 euro dla progu efektywności kosztowej od 20 000 do 50 000 euro/QALY odpowiednio.
Sato 2011 [84]	Kohortowy model Markova	5 lat	Japonia	100% wyszczepialność; Koszt pełnego cyklu szczepienia: 20 000 jenów ICUR=9 780 524 jeny/QALY – perspektywa płatnika ICUR=863 624 jeny/QALY – perspektywa społeczna	Szczepienie nie jest efektywne kosztowo z perspektywy płatnika, natomiast wysoce efektywne kosztowo z perspektywy społecznej.
Syriopoulou 2011 [89]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Grecja	88% wyszczepialność; Koszt pełnego cyklu szczepionki: 126,81 euro Oszczędności dla płatnika 5,9 mln euro (-78%) (bez uwzględnienia kosztów szczepionki) Koszt szczepień: 9,7 mln euro / rok Uniknięte hospitalizacje: 1 698 (-83%)	Wprowadzenie powszechnego szczepienia przeciwko rotawirusom w Grecji może przynieść korzyści zdrowotne i ekonomiczne z perspektywy płatnika i społecznej. Uwzględnienie w analizie ochrony populacyjnej (<i>herd immunity</i>) poprawia wyniki analizy na korzyść szczepień.
Tilson 2011 [90]	Model kohortowy	5 lat	Irlandia	90% wyszczepialność Koszt 1 podania szczepionki: 10 euro Rotarix: Koszt szczepionki Rotarix (1 dawka) – 40 euro (koszt pełnego cyklu szczepienia 100 euro) ICUR=112 048 euro/QALY – perspektywa płatnika ICUR=72 736 euro/QALY – perspektywa społeczna Rotateq: Koszt szczepionki RotaTeq (1 dawka) – 16,67 euro (koszt pełnego cyklu szczepienia 80 euro) ICUR=119 298 euro/QALY	Przy cenie 70 euro za cykl szczepienia, powszechne szczepienie przeciwko rotawirusom może przynieść oszczędności we wszystkich scenariuszach analizy. Wyniki zależą w dużej mierze od ceny szczepienia, częstości występowania zakażeń rotawirusami oraz od wysokości bezpośrednich kosztów medycznych. Przy obecnej cenie szczepień interwencja nie jest efektywna kosztowo, ale po obniżeniu ceny szczepionki albo uwzględniając perspektywę społeczną szczepienie przeciwko rotawirusom może być efektywne kosztowo.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Tu 2013 [91]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Holandia	Aktualizacja analizy Rozenbaum 2011 [83] 95% wyszczepialność ICUR=3 000 do 4 000 euro/QALY	W porównaniu do wyników analizy Rozenbaum 2011 [47], w pracy uzyskano korzystniejsze dla szczepień przeciwko rotawirusom wyniki (wartość ICUR jest niższa). Szczepienie jest efektywne kosztowo przy cenie za szczepionkę (pełen cykl) nie wyższej niż wynoszącej od 92 do 122 euro w zależności od scenariusza analizy.
Wang 2009 [94]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Chiny (obszary wiejskie)	90% wyszczepialność Cena 1 cyklu szczepienia: 10\$ Oszczędności: 14 112\$ z perspektywy społecznej 34 751\$ z perspektywy pacjenta	Szczepienie przeciwko rotawirusom może przynieść oszczędności.
Weycker 2009 [95]	Model decyzyjny kohortowy probabilistyczny	5 lat	USA	100% wyszczepialność Cena 1 dawki szczepionki Rotarix: 101,75\$ Cena 1 dawki szczepionki Rotateq 68,84\$ Oszczędności: 77,2 mln\$ ogółem; 18\$/dziecko (Rotarix względem Rotateq)	Rotarix zapobiega większej liczbie zdarzeń (RVGE, hospitalizacje, interwencje medyczne) w porównaniu z RotaTeq (mniej zdarzeń o 4-23% względem RotaTeq). We wszystkich symulacjach szczepienie z zastosowaniem szczepionki Rotarix względem szczepionki RotaTeq przynosi oszczędności (o około 8% niższe koszty).
Wilopo 2009 [98]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Indonezja	80% wyszczepialność Cena 1 cyklu szczepienia: 14\$ ICER=120,46 \$/uniknięte DALY	Szczepienie z perspektyw płatnika oraz perspektywy społecznej wysoce efektywne kosztowo. Koszt szczepienia z perspektywy płatnika na poziomie 2,70\$ oraz z perspektywy społecznej 3,79\$ może generować oszczędności.
Wu 2009 [99]	Model decyzyjny kohortowy	5 lat	Tajwan	Cena 1 szczepionki Rotarix: 80\$ - koszt programu szczepień wynosi 32,7 mln \$ Cena 1 szczepionki Rotateq: 60\$ - koszt programu szczepień wynosi 35,4 mln \$	Cena 1 dawki szczepionki, przy której uzyskano by oszczędności z perspektywy społecznej to: Rotarix – 41\$, Rotateq – 29\$, z perspektywy płatnika to: Rotarix – 27\$, Rotateq – 20\$.
Hansen 2017 [100]	Model dynamiczny	5 lat	Norwegia	Koszt zaszczepionego dziecka = 54 € - bez względu na rodzaj użytej szczepionki Rotarix: ICUR=47 447 €/QALY (efektywna kosztowo) Rotateq: ICUR=52 709 €/QALY (efektywna kosztowo)	Cena szczepienia/dziecko, przy której szczepionka dominowałaby nad brakiem szczepienia z perspektywy społecznej oraz systemu ochrony zdrowia to 25 € dla RV1 i 22 € dla RV5.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Hoshi 2017 [104]	Kohortowy model Markova	5 lat	Japonia	Koszt szczepienia = 283\$ ICUR = 64 877 \$/QALY – perspektywa płatnika ICUR = 3 179 \$/QALY – perspektywa społeczna	Szczepienie przeciwko rotawirusom może być kosztowo efektywne z perspektywy płatnika oraz przynosić oszczędności z perspektywy społecznej. Na wyniki analizy największy wpływ ma koszt szczepienia.
Alkoshi 2014 [105]	Proste drzewo decyzyjne	5 lat	Libia	Koszt 1 dawki szczepienia = 27\$ - bez względu na rodzaj użytej szczepionki ICUR = 8 972 \$/QALY – perspektywa systemu ochrony zdrowia Z perspektywy społecznej wprowadzenie szczepień skutkować może oszczędnościami wynoszącymi około 16\$ /dziecko	Uzyskany wynik znajduje się poniżej wartości 1xPKB dla Libii za rok 2012 wynoszącej 10 132\$, co wskazuje na to, że szczepienie jest bardzo efektywne kosztowo.
Marti 2015 [106]	Kohortowy model Markova	5 lat	Argentyna	Koszt szczepionki RV1 (wraz z kosztem podania) = 32,8 Peso Koszt szczepionki RV5 (wraz z kosztem podania) = 24,6 Peso RV1 vs brak szczepienia: ICUR= -6 481 Peso /QALY RV1 vs brak szczepienia: ICUR= -16 533 Peso /LY RV5 vs brak szczepienia: ICUR= -1 582 Peso /QALY RV5 vs brak szczepienia: ICUR= -4 048 Peso /LY RV1 vs RV5 – RV5 zdominowana (droższa i mniej skuteczna) – w PSA RV1 dominuje w 91% symulacji	RV1 i RV5 są strategiami dominującymi względem braku szczepienia (tańsze i bardziej efektywne). RV1 względem RV5 jest tańsza i bardziej efektywna (strategia dominująca).
Ahmeti 2015 [107]	Model decyzyjny TRIVAC	10 lat	Albania	Przy przyjęciu stopy dyskontowej na poziomie 3% dla kosztów i efektów, w okresie 2013-2022 szczepienie może zapobiec 51 172 wizytom u lekarza, 14 200 hospitalizacjom, 27 zgonom, 950 DALY oraz umożliwić zyskanie 801 LY. W porównaniu z brakiem szczepienia ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla RV1 wynosi 2008US\$/uniknięte DALY, natomiast dla RV5 5047 US\$/uniknięte DALY. Z perspektywy społecznej odpowiednio wartości te wynoszą 517 US\$ i 3556 US\$.	Szczepienie jest efektywne kosztowo z perspektywy płatnika publicznego i wysoce efektywne kosztowo z perspektywy społecznej. Wprowadzenie szczepień z zastosowaniem RV1 jest korzystniejsze niż RV5 (RV1 jest tańsza i przynosi podobne efekty do RV5).
Bruijning-Verhagen 2018 [108]	Model decyzyjny wielokohortowy	20 lat	Holandia	ICER= 51 277 € przy założonej cenie szczepionki 75 €/dziecko, przy zastosowaniu perspektywy społecznej i stopy dyskontowej na poziomie 3%. Szczepienie jest neutralne pod względem kosztów przy cenie 32 €/dziecko. Przy założonym wskaźniku wgłobienia indukowanym przez szczepionkę na poziomie 1/50 000 oszacowano, że szczepienie pozwala uniknąć 1707 hospitalizacji i 21 zgonów z powodu zakażenia rotawirusami, natomiast powoduje konieczność dodatkowych 571 hospitalizacji i prowadzi do <1 dodatkowego zgonu u zdrowych dzieci z powodu ryzyka wgłobienia wywołanego szczepionką.	Szczepienie przynosi dodatkowe korzyści zdrowotne i pozwala uzyskać oszczędności w systemie ochrony zdrowia. Stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny dla szczepienia.

Badanie	Typ modelu	Horyzont analizy	Kraj	Wyniki	Wnioski
Cui 2016 [109]	Moedel kohortowy Markova	5 lat	Chiny	ICUR dla Rotateq i Rotarix względem szczepionki przeciwko rotawirusom Lanzhou Lamb wynosi 1715,11\$/QALY i 2105,66\$/QALY.	RV1 i RV5 są znacznie skuteczniejsze niż szczepionka przeciwko rotawirusom Lanzhou Lamb.
Koksal 2017 [110]	Model kohortowy	5 lat	Turcja	Dla kohorty 1,25 mln dzieci w ciągu 5 lat szczepienie może zapobiegać około 211 tys. wizyt ambulatoryjnych i 43 tys. hospitalizacjom. Przy założeniu kosztów szczepienia dla RV1 i RV5 odpowiednio na poziomie 31,5 US\$ i 38 US\$/szczepienie, ICER wynosiłby dla RV1 i RV5 odpowiednio 3 667 US\$/LY i 4 615 US\$/LY.	Szczepienie przeciwko rotawirusom jest skuteczne. Przy 85% poziomie wyszczepialności szczepienie jest efektywne kosztowo i może przynosić oszczędności względem braku szczepienia.
Lusvan 2019 [111]	Model decyzyjny statyczny	10 lat	Mongolia	Szczepienie może zapobiegać około 95 tys. zakażeń rotawirusowych i 271 zgonom w okresie 10 lat. Dzięki zmniejszeniu liczby wizyt u lekarza i hospitalizacji możliwe są oszczędności dla systemu ochrony zdrowia. Program szczepień kosztować może od 6 do 11 mln dolarów w zależności od wybranej do programu szczepionki. Z perspektywy płatnika wartość ICER wynosi od 412 do 1050\$/uniknięte DALY, natomiast z perspektywy społecznej od 77 do 715\$/uniknięte DALY. Na wyniki analizy największy wpływ ma przyjęta w analizie cena szczepionki.	Strategia wprowadzenia szczepień jest interwencją wysoce efektywną kosztowo w Mongolii.
Saokaew 2019 [112]	Model populacyjny statyczny, deterministyczny	5 lat	Tajlandia	Przy poziomie wyszczepialności 99%, szczepienie znacznie redukuje liczbę chorób związanych z zakażeniem rotawirusami. ICUR wynosi 49 923 THB/QALY przy progu opłacalności kosztowej na poziomie 160 tys. THB/QALY w Tajlandii.	Szczepienie przeciwko rotawirusom jest strategią wysoce efektywną kosztowo.
Shakerian 2015 [113]	Model decyzyjny (drzewo decyzyjne)	5 lat	Iran	W scenariuszu podstawowym przyjęto poziom wyszczepialności 98% i cenę szczepienia wynoszącą 7 dolarów za jedną dawkę szczepionki. ICER wynosi odpowiednio 12 760 i 7 404 \$/uniknięte DALY dla RV5 i RV1. Przy założeniu wyższego wskaźnika zachorowalności wartości te wynoszą odpowiednio 2395 i 354\$/uniknięte DALY dla RV5 i RV1, co wskazuje na wysoką efektywność kosztową szczepienia (próg opłacalności na poziomie 1 PKB/osobę wynosi 4525 dolarów). Oszacowano, że możliwe jest zyskanie dodatkowych 3533 lat życia.	Szczepienie przeciwko rotawirusom może być strategią wysoce efektywną kosztowo.
Uruena 2015 [114]	Model TRIVAC	5 lat	Argentyna	Przyjęte cena szczepionki to 7,50 US\$ za RV1 oraz 5,15 US\$ za RV5. Liczba zyskanych LY to 5962 dla RV1 oraz 6440 dla RV5. W porównaniu z brakiem szczepienia z perspektywy płatnika oraz z perspektywy społecznej wartość ICER/uniknięte DALY wynosi odpowiednio: 3870 US\$ oraz 1802 US\$ dla RV1, a także 2414 US\$ oraz 358 US\$ dla RV5 (prób 1 PKB wynosi 9090 US\$).	Szczepienie RV1 i RV5 jest wysoce efektywne kosztowo. Największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące skuteczności szczepień, liczby zgonów oraz cena szczepionki i wysokość przyjętej stopy dyskontowej.

Tabela 36. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych – przeglądy systematyczne

Przegląd	Liczba włączonych analiz	Cel / oceniana interwencja	Kraje	Wyniki / Wnioski
Aballea 2013 [115]	68	Przegląd i krytyczna ocena dostępnych analiz ekonomicznych dla RV1 oraz RV5 w krajach rozwiniętych oraz krajach rozwijających się	Kraje rozwinięte i kraje rozwijające się (również te należące do kategorii D/E wg WHO)	Szczepionki przeciwko rotawirusom są efektywne kosztowo w krajach rozwijających się, natomiast analizy ekonomiczne przeprowadzone dla krajów rozwiniętych wskazują na różne wyniki. W wielu analizach wskazuje się, że szczepienie może być efektywne kosztowo przy przyjęciu danych założeń, szczególnie w odniesieniu do niższej ceny szczepienia, przy uwzględnieniu ochrony populacyjnej (<i>herd protection</i>), a także biorąc pod uwagę perspektywę społeczną. Innymi przyczynami różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi analizami są rozbieżności w przyjętych wartościach dotyczących użyteczności stanów zdrowia, a także częstości interwencji medycznych z powodu zakażenia rotawirusami.
Bilcke 2009 [116]	19	Ocena przyczyn różnic wyników oraz wniosków (różnice w metodyce, modelowaniu, danych wejściowych, ze względu na kraj, którego dotyczy analiza) pomiędzy analizami dotyczącymi oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom / różne szczepionki przeciwko rotawirusom w tym RV1 oraz RV5	<u>Rotarix</u> [®] - Azja (1 publikacja), Holandia (1), Brazylia (1), Chile (1), Argentyna, Brazylia, Chile, Dominikana, Honduras, Meksyk, Panama, Wenezuela (1), Panama (1), Uzbekistan (1), Wenezuela (1), Wietnam (1) <u>Rotateq</u> [®] - Hong Kong (1), USA (1) <u>Rotarix</u> [®] i <u>Rotateq</u> [®] - Australia (1), Belgia (1), Francja (1), Anglia i Walia (1), UK (1) <u>Rotashield</u> [®] - Australia (1), USA (2)	W ramach przeglądu odnaleziono analizy wskazujące zarówno na efektywność kosztową, jak również jej brak dla szczepień uniwersalnych przeciwko rotawirusom. W analizach ekonomicznych dla krajów o wysokich dochodach wskazywano, iż szczepienie przeciwko rotawirusom wydaje się być efektywne kosztowo z wyj. 3 analiz, w których oceniono, iż szczepienie przeciwko rotawirusom nie będzie najprawdopodobniej efektywne kosztowo (analizy dla Belgii, Francji oraz Anglii i Walii).
Plosker 2011 [117]	13	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla RV1 w krajach rozwiniętych	Kraje rozwinięte, głównie kraje europejskie (Belgia, Holandia, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Wielka Brytania, Włochy, Izrael, Australia)	Wyniki poszczególnych analiz ekonomicznych w scenariuszu podstawowym znacznie się różniły, nawet jeśli dotyczyły tego samego kraju. Wyniki były wrażliwe na zmianę wielu z przyjętych parametrów. Z tego względu trudno jednoznacznie wskazać, czy szczepienie przeciwko rotawirusom z zastosowaniem RV1 w krajach rozwiniętych jest efektywne kosztowo czy nie, choć w części analiz wskazywano, iż RV1 może być efektywne kosztowo. Trudno również wskazać jednoznacznie, czy RV1 jest efektywna kosztowo względem RV5, która jest podawana w schemacie 3-dawkowym. Porównanie pośrednie wyników dla obu szczepionek wskazuje, iż dla RV1 uzyskuje się najczęściej korzystniejszy wynik niż dla RV5, jednak na uzyskiwane wyniki ma wpływ przyjęty poziom kosztów obu szczepień.

Przegląd	Liczba włączonych analiz	Cel / oceniana interwencja	Kraje	Wyniki / Wnioski
Rheingans 2014 [118]	105	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących szczepień zapobiegających biegunce	<p>W ocenie uwzględniono również analizy dotyczące innych czynników wywołujących biegunkę zakaźną, w tym np. analizy dotyczące szczepień przeciwko cholercie.</p> <p>Spośród 105 analiz włączonych do oceny, 84 prace dotyczyły oceny szczepień przeciwko rotawirusom, a 63 z nich przeprowadzono dla krajów zakwalifikowanych do kategorii A, B i/lub C zgodnie z klasyfikacją WHO.</p> <p>Wszystkie analizy, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, zostały przedstawione powyżej (Tabela 35).</p>	<p>W większości analiz ekonomicznych dotyczących oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom wskazywano, iż szczepienie to może być efektywne kosztowo a nawet może przynosić oszczędności.</p> <p>Przyjmowana w analizach cena szczepionek różniła się znacznie pomiędzy poszczególnymi pracami.</p>
Takemoto 2013 [119]	21	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących szczepienia przeciwko rotawirusom w krajach latynoamerykańskich oraz karaibskich	Kraje latynoamerykańskie oraz karaibskie (również te należące do kategorii D/E wg WHO)	Wyniki analiz są zróżnicowane. W odnalezionych pracach szacowane koszty w poszczególnych kategoriach bardzo się różniły (np. opieka ambulatoryjna od 79,91 do 858,40\$, opieka szpitalna od 13,06 do 64,10\$).
Kotirum 2017 [120]	104 (103 szczepienie RV1 lub RV5 vs brak szczepienia, 1 badanie RV1 vs RV5)	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących szczepień zapobiegających biegunce	<p>33 badania – Europa</p> <p>16 badań – Ameryka Północna i Południowa</p> <p>13 badań - Region Azji Południowo-Wschodniej</p> <p>11 badań - Region Zachodniego Pacyfiku</p> <p>10 badań - Wschodni Region Śródziemnomorski</p> <p>9 badań – Afryka</p> <p>12 badań – wiele krajów/różne kontynenty</p>	<p>Powszechne szczepienia przeciwko rotawirusowi uznano ogólnie za opłacalne, zwłaszcza w krajach o niskim i średnim dochodzie, gdzie cena szczepionek jest subsydiowana. W niektórych krajach o wysokich dochodach może to nie być opłacalne kosztowo interwencja, z uwzględnieniem rynkowej ceny szczepionek.</p>

13.3. Doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia na podstawie wszystkich 18 odnalezionych doniesień naukowych. W wykorzystanym w niniejszej analizie modelu w odniesieniu do użyteczności analizowanych stanów zdrowia uwzględniono wyniki opisane w pracy Martin 2008 [139], które najpełniej odzwierciedlają uwzględnione w modelu ekonomicznym stany zdrowia oraz były wykorzystane także w wielu odnalezionych analizach ekonomicznych. W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono innych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, które można by zaimplementować do modelu.

Tabela 37. Wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w odnalezionych publikacjach

Źródło	Stan	Użyteczność	Opis
Hansen 2017 [121] 2017-01-24866	Caregivers of home/primary care patients	-0,00145	Wykorzystanie wyników badania Marlow 2015 [140]
	Caregivers of inpatients	-0,0082	
	Caregivers of outpatients	-0,0046	
	Home and primary care patients	-0,00115	
	Inpatient	-0,0034	
	Outpatients	-0,0029	
Yamin 2016 [122] 2016-01-21992	Daily utility for mild case	0,816	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Daily utility for severe case	0,884	
Hoshi 2017 [123] 2016-01-21883	Hospitalization for patients <=18 months	0,425	Wykorzystanie wyników badania Martin 2008 [139]
	Neurological sequelae	0,57	
	Hospitalization for patients > 18 months	0,2	
	Outpatient for patients > 18 months	0,688	
Aidelsburger 2014 [124] 2014-01-16976	Home-cared RV-cases (mild course)	0,08203	Wykorzystanie wyników badania Martin 2008 [139]
	Home-cared RV-cases (mild course)	0,08243	
	Hospitalized RV-cases (severe course)	0,07667	
	Hospitalized RV-cases (severe course)	0,07854	
	Outpatient-cared RV-cases (moderate course)	0,08073	
	Outpatient-cared RV-cases (moderate course)	0,08151	
Suwantika 2013 [125] 2013-01-14792	Mild rotavirus-diarrhea (home treatment)	0,99836	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Moderate rotavirus-diarrhea (general practitioner treatment)	0,99452	
	Severe rotavirus-diarrhea (hospitalization)	0,9789	
Itzler 2013 [126] 2013-01-11775	Episode of rotavirus gastroenteritis (RGE) - with or without death, hospitalization, outpatient visits, or involvement of healthcare	0,9942	Brak dostępu do pełnego testu
Suwantika 2013a [127] 2013-01-11402	Mild rotavirus-diarrhea	0,98836	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Moderate rotavirus-diarrhea	0,98452	
	Severe rotavirus-diarrhea	0,9789	
Bakir 2013 [128] 2013-01-10123	Hospitalisation, age >18 month	0,905	Wykorzystanie wyników badania Martin 2008 [139]
	General practitioner (GP) visit, age >18 month	0,993	
	ER visit, age >18 month	0,981	

Źródło	Stan	Użyteczność	Opis
	Diarrhoea, age >18 month	0,973	
	Hospitalisation, age <18 month	0,873	
	General practitioner (GP) visit, age <18 month	0,99	
	ER visit, age <18 month	0,981	
	Diarrhoea, age <18 month	0,957	
Coyle 2012 [129] 2012-01-10419	Caregiver of child with rotavirus	0,91	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Child with rotavirus	0,927	
	Healthy caregiver	0,967	
	Healthy child	0,986	
Tilson 2011 [130] 2011-01-07776	Caregiver with child receiving the vaccine	0,9982	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Child receiving vaccine	0,9978	
Jit 2009 [131] 2009-01-05930	Episode of rotavirus not presented at health service (caregiver utility)	0,999408	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Episode of rotavirus in children not presented at health service	0,9989	
	Episode of rotavirus presented at health service (caregiver utility)	0,998161	
	Episode of rotavirus in children presented at health service	0,9978	
Chodick 2009 [132] 2009-01-05210	RVGE episode	0,9978	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
Martin 2009 [133] 2009-01-04918	children aged < 18 months to 5 years with diarrhoea hospitalized	0,2	Wykorzystanie wyników badania Martin 2008 [139]
	children aged < 18 months to 5 years with diarrhoea not hospitalized	0,688	
	Infants aged < 18 months with diarrhoea hospitalised	0,425	
	Infants aged < 18 months with diarrhoea not hospitalised	0,781	
	Infants aged <18 months without diarrhoea and children aged 18 months to 5 years without diarrhoea	1	
Milne 2009 [134] 2009-01-04879	Caregiver of child with rotavirus infection	0,9982	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Child infected with rotavirus	0,9978	
Standaert 2008 [135] 2008-01-13353	Hospitalized children with rotavirus-induced gastroenteritis, age >18 months	0,2	Wykorzystanie wyników badania Martin 2008 [139]
	Hospitalized children with rotavirus-induced gastroenteritis, age <18 months	0,425	
	First-line visit for children with rotavirus-induced gastroenteritis, age >18 months	0,688	
	First-line visit for children with rotavirus-induced gastroenteritis, age <18 months	0,781	
	Mild rotavirus-induced gastroenteritis, age >18 months	0,844	
	Mild rotavirus-induced gastroenteritis, age <18 months	0,891	
Melliez 2008 [136] 2008-01-02895	Severe rotavirus diarrhoea	0,816	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	Mild rotavirus diarrhoea	0,884	
Goossens 2008 [137] 2008-01-02888	Severe rotavirus infection, with hospitalization	0,425	Wykorzystanie wyników badania M-Tag (wyniki opublikowane w pracy Martin 2008 [139])
	Severe rotavirus infection, with hospitalization	0,2	
	Moderate rotavirus infection, with GP consultation	0,688	
	Moderate rotavirus infection, with GP consultation	0,781	
	Mild rotavirus infection, without GP consultation	0,844	
	Mild rotavirus infection, without GP consultation	0,891	

Źródło	Stan	Użyteczność	Opis
Newall 2007 [138] 2007-01-02960	Care giver's utility for child's rotavirus hospitalization/ emergency department visit/ general practitioner visit	0,998	Nie analizowane w niniejszym modelu punkty końcowe
	rotavirus hospitalization/emergency room visit/general practitioner visit	0,9814	

13.4. Wykluczone doniesienia naukowe wraz z przyczyną wykluczenia

Tabela 38. Zestawienie wykluczonych na podstawie pełnego tekstu doniesień naukowych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Autor	Przyczyna wykluczenia
Brüggenjürgen 2014 [141]	Praca pogładowa
Centenari 2010 [142]	Analiza efektywności oraz kosztów / oszczędności szczepień przeciwko rotawirusom przed i po wprowadzeniu do programu szczepień przeciwko rotawirusom w 2006 roku w Brazylii
Clark 2013 [143]	Opis struktury modelu TRIVAC oraz parametrów, które w największym stopniu wpływają na uzyskiwane wyniki. Brak wyników analizy dla konkretnego kraju / regionu.
Clark 2014 [144]	Ocena ryzyka i korzyści związanych ze szczepieniem przeciwko rotawirusom. Brak oceny kosztów.
De la Hoz-Restrepo 2013 [145]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko rotawirusom oraz przeciwko pneumokokom pod kątem oceny założeń i oszacowań dotyczących kosztów szczepienia innych niż koszt szczepionki.
Harris 2007 [146]	Ocena obciążenia chorobą (RVGE) w Anglii i Walii. Brak analizy kosztów-efektywności.
Kim 2010 [147]	Porównanie 2 modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko rotawirusom w Wietnamie (oba modele włączono do niniejszej analizy)
Lopman 2011 [148]	Analiza efektywności oraz kosztów/oszczędności szczepień przeciwko rotawirusom przed i po wprowadzeniu do programu szczepień przeciwko rotawirusom w Stanach Zjednoczonych
Lopman 2012 [149]	Ocena czynników wpływających na efektywność szczepień przeciwko rotawirusom w krajach o różnym poziomie warunków socjoekonomicznych
Plosker 2011 [150]	Przegląd analiz ekonomicznych dla RV1 dotyczących krajów rozwijających się
Plosker 2012a [151]	Przegląd niesystematyczny analiz ekonomicznych dla RV1 dotyczących krajów rozwiniętych
Plosker 2012b [152]	Przegląd niesystematyczny analiz ekonomicznych dla RV1 dotyczących krajów rozwijających się
Postma 2011 [153]	Porównanie dostępnych 3 modeli ekonomicznych dotyczących szczepień przeciwko rotawirusom
Prokes 2012 [154]	Publikacja w języku czeskim
Rheingans 2009 [155]	Analiza ekonomiczna dotycząca szczepień przeciwko rotawirusom dla krajów rozwijających się o niskim lub średnim dochodzie w podziale na regiony świata
Rheingans 2006 [156]	Przegląd analiz ekonomicznych przeprowadzony w 2006 roku (analizy opublikowane w latach 1994-2004)
Suwantika 2013 [157]	Ocena wpływu różnych strategii promocji karmienia piersią na efektywność kosztową szczepień przeciwko rotawirusom w Indonezji. Wyniki dotyczące oceny efektywności kosztowej szczepień przeciwko rotawirusom przedstawiono w innej publikacji, która została włączona do niniejszej analizy [88]
Walker 2005 [158]	Przegląd analiz ekonomicznych przeprowadzony w 2005 roku (dotyczy innych szczepionek przeciwko rotawirusom niż te obecnie dostępne)
Carvalho 2018 [159]	Przegląd analiz ekonomicznych dla krajów o niskim i średnim poziomie dochodu

