



Szczepionka RotaTeq[®] w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019



Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska Sp z o.o. . Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

[REDACTED]

Spis treści

| | |
|--|----------|
| Spis treści..... | 2 |
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel analizy..... | 7 |
| 2 Metody | 8 |
| 2.1 Strategia i technika analityczna | 8 |
| 2.2 Perspektywa analizy | 8 |
| 2.3 Horyzont czasowy | 8 |
| 2.4 Populacja | 9 |
| 2.5 Model | 9 |
| 2.6 Dane populacyjne | 10 |
| 2.7 Parametry wejściowe modelu | 12 |
| 2.7.1 Dane wejściowe dotyczące zakażeń rotawirusowych..... | 12 |
| 2.7.1.1 Odsetek dzieci z przebyłym zakażeniem rotawirusowym | 12 |
| 2.7.1.2 Odsetek objawowych zakażeń rotawirusem..... | 13 |
| 2.7.1.3 Odsetek z infekcją genotypami szczepionkowymi..... | 14 |
| 2.7.2 Dane wejściowe dotyczące wyszczepialności..... | 14 |
| 2.7.3 Dane wejściowe dotyczące zgonów z powodu RVGE | 15 |
| 2.7.4 Dane wejściowe dotyczące wyników zdrowotnych..... | 15 |
| 2.8 Koszty bezpośrednie | 19 |
| 2.8.1 Koszt nabycia szczepionki | 19 |
| 2.8.2 Koszt podania szczepionki | 19 |
| 2.8.3 Koszt hospitalizacji | 19 |
| 2.8.4 Liczba hospitalizacji z powodu RVGE | 20 |
| 2.8.5 Koszty porad u lekarza podstawowej opieki medycznej | 20 |
| 2.8.6 Koszt konsultacji na izbie przyjęć..... | 20 |
| 2.8.7 Liczba porad u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultacji ostrożyżurowych | 21 |
| 2.9 Koszty pośrednie..... | 22 |
| 2.9.1 Jednostka utraconej produktywności | 22 |
| 2.9.2 Długość zwolnienia lekarskiego | 23 |
| 2.10 Użyteczności stanu zdrowia | 24 |
| 2.11 Zestawienie założeń analizy ekonomicznej i parametrów wejściowych modelu..... | 27 |
| 2.12 Analiza progowa | 29 |
| 2.13 Analiza wrażliwości | 29 |
| 2.14 Dyskontowanie | 32 |
| 2.15 Walidacja | 32 |
| 2.15.1 Walidacja wewnętrzna..... | 32 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.15.2 | Walidacja konwergencji | 32 |
| 2.15.3 | Walidacja zewnętrzna..... | 33 |
| 3 | Wyniki | 34 |
| 3.1 | Scenariusz podstawowy | 34 |
| 3.2 | Analiza wrażliwości | 36 |
| 4 | Dyskusja | 39 |
| 4.1 | Metody i wyniki | 39 |
| 4.2 | Wyniki innych analiz | 41 |
| 4.3 | Ograniczenia analizy | 46 |
| 5 | Wnioski | 47 |
| 6 | Aneks | 48 |
| 6.1 | Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych | 48 |
| 6.2 | Przegląd systematyczny użyteczności | 54 |
| 6.3 | Badanie opinii społecznej Kantar 2019 | 57 |
| 6.4 | Parametry zmienione w modelu przesłanym przez zleceniodawcę | 60 |
| 6.5 | Metoda uwzględnienia w modelu skuteczności względem objawowych zakażeń rotawirusowych | 61 |
| | Spis rycin | 62 |
| | Spis tabel | 63 |
| | Bibliografia | 65 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|----------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CUA | analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. <i>cost-utility analysis</i>) |
| DALY | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) |
| JGP | jednorodna grupa pacjentów |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| POZ | podstawowa opieka zdrowotna |
| PSO | Program Szczepień Ochronnych |
| PZEdsPSO | Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych |
| QALY | rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>) |
| REST | akronim badania klinicznego |
| REVEAL | akronim badania obserwacyjnego |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>) |
| RRR | redukcja ryzyka względnego (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>) |
| RVGE | zapalenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem rotawirusem |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| ZUS | Zakład Ubezpieczeń Społecznych |

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq® w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy społecznej. Wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę.

Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych wejściowych specyficznych dla Polski dotyczących występowania zakażeń rotawirusowych wśród dzieci oraz zużycia zasobów związanych z zakażeniami rotawirusowymi, tj. liczby hospitalizacji, porad lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), konsultacji ostrożyżurowych, liczby dni nieobecności w pracy z powodu opieki nad dzieckiem z zakażeniem rotawirusowym. Koszty i efekty zdrowotne analizowano w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dane dotyczące skuteczności wykorzystano w następującej kolejności: przeprowadzona analiza kliniczna, badanie kliniczne REST stanowiące główne źródło danych o skuteczności tego szczepienia (N=68 038) spośród prób włączonych do analizy klinicznej, dane obserwacyjne w przypadku braku danych z badań klinicznych. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Narodowego Funduszu Zdrowia. Użyteczności zdrowia wprowadzone do modelu uzyskano w drodze przeglądu systematycznego. Przeprowadzono dyskontowanie zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki RotaTeq®.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

Szczepionka przeciw rotawirusom, rotawirusy, biegunka, zapalenie żołądka i jelit, RotaTeq®

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki RotaTeq® w populacji polskich dzieci w 5-letnim horyzoncie czasowym w ramach powszechnego szczepienia, realizowanego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

| | |
|--------------------|--|
| Populacja | Niemowlęta w wieku od 6. do 32. tygodnia życia. W celu bezpośredniego odniesienia wyników analizy HTA do populacji polskiej za populację przyjęto niemowlęta z państw, w których umieralność jest zbliżona do umieralności odnotowanej w państwach europejskich. |
| Interwencja | Szczepionka przeciwko rotawirusom, żywa zawierająca 5 reasortantów ludzko bydlęcych rotawirusa typu: G1, G2, G3, G4, P1A[8] - RV5 (RotaTeq®); dawkowanie zgodne z ChPL. |
| Komparator | brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby |
| Wyniki | <ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci utraconych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt szczepień • Koszty opieki medycznej • Koszty pośrednie • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) • Oszczędności wyrażone w jednostkach monetarnych |

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Analizie ekonomicznej nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość oraz w postaci oszczędności wyrażonych w jednostkach monetarnych.

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta szczepionki RotaTeq® - MSD Polska. Zadanie analityczne polegało na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, demograficznych i epidemiologicznych oraz weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych a także zgodnie z wynikami przeprowadzonej uprzednio analizy klinicznej.

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą obecnie 139 953 zł za QALY.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Będą brane pod uwagę jedynie bezpośrednio koszty medyczne. Ze względu na realizację szczepienia w ramach obowiązkowego, bezpłatnego świadczenia w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) nie stanowi ono kosztu dla pacjenta. Z tego względu w analizie przedstawiono wyłącznie perspektywę płatnika.

Przeprowadzona zostanie również analiza z perspektywy społecznej, tj. biorąca pod uwagę koszty pośrednie z uwagi na istotność występujących kosztów utraconej produktywności opiekunów dzieci chorych na zapalenie żołądka i jelit wywołane przez rotawirusy.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego, tj. okresu największej zachorowalności na zakażenia rotawirusowe w życiu człowieka (Patrzałek 2008, Korycka 2006). Zgodnie z danymi epidemiologicznymi prawie każde dziecko przechodzi zakażenie rotawirusowe przed ukończeniem 5. roku życia (Parashar 2003).

2.4 Populacja

Rozważaną w analizie ekonomicznej populacją poddawaną szczepieniom są zdrowe dzieci z populacji ogólnej w wieku od 6. do 32. tygodnia życia. Liczebność kohorty przyjęto za dostępnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2018 roku tj. 379 505 (GUS 2019a).

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu Markowa zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. Model opisano w opublikowanej analizie autorów modelu Itzler 2013.

W modelu kohorta dzieci w wieku poniżej 1 roku życia jest analizowana w cyklu miesięcznym do 6. miesiąca życia, tj. do momentu zakończenia cyklu szczepienia, a następnie kwartalnie do 5. roku życia. Model dopuszcza wystąpienie maksymalnie dwóch objawowych epizodów zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem (RVGE, ang. *rotavirus gastroenteritis*). Kolejne infekcje określa się jako bezobjawowe. Takie założenie wynikało z przeanalizowania naturalnego przebiegu infekcji rotawirusowych w kohorcie 200 dzieci (Velazquez 1996).

Model uwzględniał występowanie:

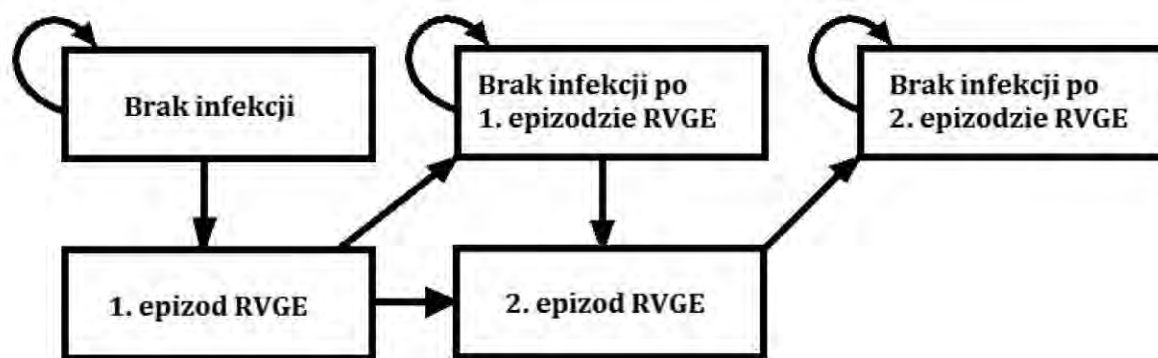
- hospitalizacji,
- konsultacji ostrożyzurowych,
- porad lekarza POZ spowodowanych zakażeniem rotawirusowym.

Rozkład występowania tych zdarzeń jest proporcjonalny do rozkładu występowania objawowych zakażeń rotawirusowych.

Ponadto w modelu uwzględniono liczbę utraconych dni pracy opiekunów dzieci chorujących na RVGE i odsetka opiekunów korzystających ze zwolnień lekarskich z tytułu opieki nad dzieckiem.

W celu poprawy czytelności i ułatwienia korzystania z modelu dołączonego do analizy wykonano modyfikację szaty graficznej modelu co opisano w arkuszu „Wprowadzenie”. Nie ingerowano w strukturę modelu. Dane wejściowe zmienione w modelu wymieniono w aneksie 0.

Ryc. 1. Struktura modelu za Itzler 2013.



2.6 Dane populacyjne

Kohorta urodzeniowa

Zastosowany model jest modelem kohortowym uwzględniającym roczną populację urodzonych dzieci. Liczebność kohorty przyjęto za dostępnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2018 roku, tj. 379 505 dzieci (GUS 2019a).

Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny określono na podstawie danych GUS z 2017 roku (GUS 2018).

Tab. 2. Prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji polskiej w zależności od wieku (GUS 2018).

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu |
|------|--------------------------|------|--------------------------|
| 0 | 0,00405 | 51 | 0,00499 |
| 1 | 0,00025 | 52 | 0,00551 |
| 2 | 0,00018 | 53 | 0,00606 |
| 3 | 0,00012 | 54 | 0,00666 |
| 4 | 0,00009 | 55 | 0,00733 |
| 5 | 0,00009 | 56 | 0,00803 |
| 6 | 0,00008 | 57 | 0,00880 |
| 7 | 0,00009 | 58 | 0,00961 |
| 8 | 0,00007 | 59 | 0,01050 |
| 9 | 0,00009 | 60 | 0,01140 |
| 10 | 0,00008 | 61 | 0,01238 |
| 11 | 0,00009 | 62 | 0,01343 |
| 12 | 0,00011 | 63 | 0,01450 |
| 13 | 0,00012 | 64 | 0,01566 |
| 14 | 0,00015 | 65 | 0,01685 |
| 15 | 0,00019 | 66 | 0,01813 |
| 16 | 0,00026 | 67 | 0,01942 |
| 17 | 0,00034 | 68 | 0,02080 |

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu |
|------|--------------------------|------|--------------------------|
| 18 | 0,00042 | 69 | 0,02223 |
| 19 | 0,00048 | 70 | 0,02377 |
| 20 | 0,00054 | 71 | 0,02546 |
| 21 | 0,00054 | 72 | 0,02730 |
| 22 | 0,00057 | 73 | 0,02938 |
| 23 | 0,00058 | 74 | 0,03178 |
| 24 | 0,00060 | 75 | 0,03454 |
| 25 | 0,00061 | 76 | 0,03772 |
| 26 | 0,00064 | 77 | 0,04141 |
| 27 | 0,00068 | 78 | 0,04562 |
| 28 | 0,00069 | 79 | 0,05041 |
| 29 | 0,00075 | 80 | 0,05577 |
| 30 | 0,00077 | 81 | 0,06172 |
| 31 | 0,00083 | 82 | 0,06828 |
| 32 | 0,00088 | 83 | 0,07540 |
| 33 | 0,00095 | 84 | 0,08310 |
| 34 | 0,00101 | 85 | 0,09145 |
| 35 | 0,00109 | 86 | 0,10038 |
| 36 | 0,00117 | 87 | 0,10998 |
| 37 | 0,00127 | 88 | 0,12024 |
| 38 | 0,00139 | 89 | 0,13132 |
| 39 | 0,00151 | 90 | 0,14314 |
| 40 | 0,00166 | 91 | 0,15592 |
| 41 | 0,00185 | 92 | 0,16955 |
| 42 | 0,00203 | 93 | 0,18404 |
| 43 | 0,00226 | 94 | 0,19948 |
| 44 | 0,00250 | 95 | 0,21575 |
| 45 | 0,00275 | 96 | 0,23278 |
| 46 | 0,00305 | 97 | 0,25093 |
| 47 | 0,00338 | 98 | 0,26966 |
| 48 | 0,00372 | 99 | 0,28923 |
| 49 | 0,00411 | 100 | 0,30987 |
| 50 | 0,00452 | - | - |

Przewidywana długość życia

Model szacował przewidywaną długość życia w zależności od wieku na podstawie wprowadzonych danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu. Wynik oszacowania zestawiono z danymi GUS 2018 (Tab. 3). Przewidywaną długość życia model wykorzystywał przy szacowaniu zyskanych lat życia w przypadku zapobiegnięcia zgonowi z powodu RVGE. Ze względu na brak zgonów z powodu RVGE w Polsce w grupie dzieci do 5 lat parametr ten nie miał znaczenia dla wyników analizy.

Tab. 3. Przewidywane dalsze trwanie życia w populacji polskiej w zależności od wieku.

| Wiek dziecka | Według GUS 2018 | Według oszacowań modelu |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------|
| do ukończenia 1. roku życia | 77,77 | 77,72 |
| do ukończenia 2. roku życia | 77,08 | 77,04 |
| do ukończenia 3. roku życia | 76,10 | 76,06 |
| do ukończenia 4. roku życia | 75,12 | 75,07 |
| do ukończenia 5. roku życia | 74,13 | 74,08 |

2.7 Parametry wejściowe modelu

2.7.1 Dane wejściowe dotyczące zakażeń rotawirusowych

2.7.1.1 Odsetek dzieci z przebytym zakażeniem rotawirusowym

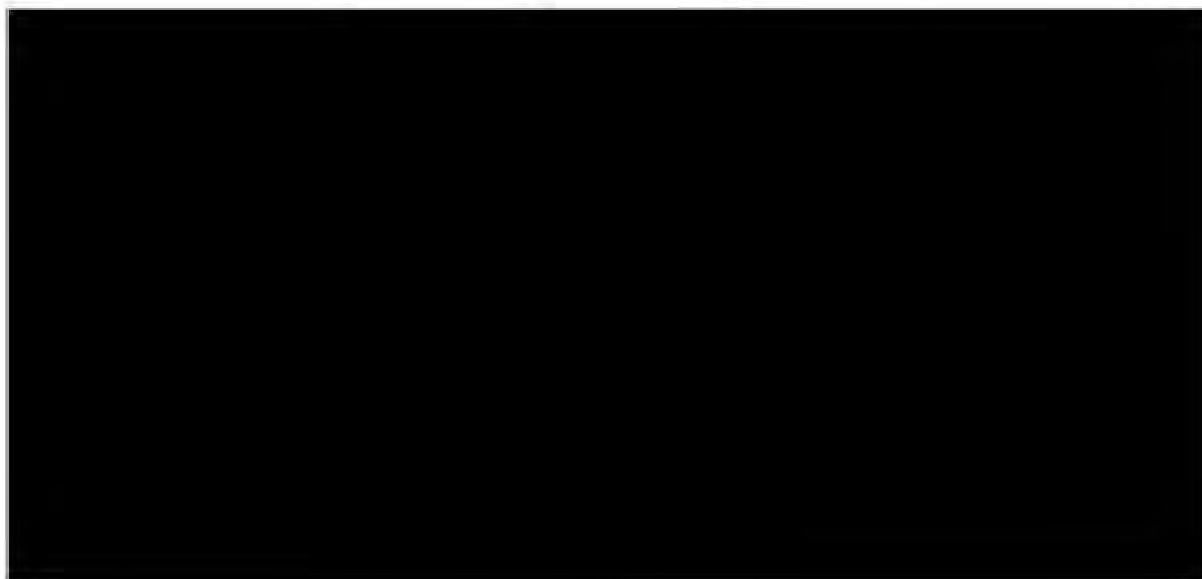
Dostępne dane epidemiologiczne oraz stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) wskazują, że u około 80% dzieci do ukończenia 2. roku życia wystąpiło przynajmniej jedno zakażenie rotawirusem a do ukończenia 5. roku życia prawie każde dziecko przechodzi zakażenie rotawirusem (Parashar 2003; Jackowska 2014; PZEdsPSO 2017). Podobnie w opinii prezesa AOTM nr 284/2014 z dnia 15 grudnia 2014 o projekcie programu „Szczepienie przeciwko rotawirusom” gminy Kleszczów zamieszczono informację, że „do 5 r.ż. każde dziecko przechodzi co najmniej jedną infekcję” (AOTM 2014).

Model wymagał wprowadzenia skumulowanego odsetka zakażonych w kolejnych latach życia. W celu uzyskania odsetków dla wymaganych przedziałów czasowych do wartości podanej przez ekspertów dopasowano dystrybuantę rozkładu wykładniczego. Oszacowany skumulowany odsetek dzieci z przebytym zakażeniem rotawirusami na podstawie wykreślonej krzywej zamieszczono w Tab. 4.

Tab. 4. Skumulowany odsetek dzieci z przebytym zakażeniem rotawirusowym (oszacowanie własne na podstawie danych z literatury (Parashar 2003; PZEdsPSO 2017)).

| Wiek (do ukończenia) | Odsetek skumulowany |
|----------------------|---------------------|
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |

Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przebycia zakażenia rotawirusem po ukończeniu danego roku życia (oszacowanie własne na podstawie danych z literatury (Parashar 2003; PZEdsPSO 2017)).



2.7.1.2 Odsetek objawowych zakażeń rotawirusem

Odsetek objawowych zakażeń rotawirusem został określony na podstawie badania Velazquez 1996 przeprowadzonego w grupie 200 niemowląt. W badaniu dzieci monitorowano pod kątem występowania biegunek i zakażeń rotawirusowych od urodzenia do 2. roku życia w odstępach tygodniowych. Epizod biegunki został zdefiniowany jako: ≥ 3 luźne stolce w okresie 24 godzin lub ≥ 2 wypróżnienia więcej niż średnia dobowo liczbą wypróżnień w okresie 4 tygodni poprzedzających wystąpienie zdarzenia. Infekcja rotawirusowa była stwierdzana przy obecności wirusa w kale lub/i przy 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał dla rotawirusów we krwi. Bezobjawowe zakażenie rotawirusowe to stwierdzenie braku biegunki 5 dni przed i 5 dni po detekcji zakażenia rotawirusem. Ze względu na brak danych, odsetki dla grupy powyżej 2. roku życia przyjęto takie jak zarejestrowane dla najstarszej grupy wiekowej z badania Velazquez 1996 (Tab. 5). Zgodnie z danymi z badania Velasquez 1996 ryzyko wystąpienia drugiej infekcji wynosi 80%.

W analizie wykorzystano badanie Velazquez 1996 ze względu na brak danych dotyczących występowania bezobjawowych zakażeń w populacji polskich dzieci. Dodatkowo metodyka przeprowadzenia badania wydaje się być prawidłowa a wykorzystywany w analizie parametr jest względny (odsetek objawowych zakażeń wśród wszystkich zakażeń), tym samym różnice w zachorowalności pomiędzy populacjami nie powinny mieć wpływu na ten parametr. Ponadto jest to jedyne zidentyfikowane badanie oceniające występowanie objawowych i bezobjawowych zakażeń rotawirusowych wśród dzieci.

Tab. 5. Odsetek objawowych epizodów infekcji rotawirusowej w zależności od wieku na podstawie badania Velazquez 1996.

| Wiek | Odsetek z objawowym epizodem infekcji rotawirusowej | |
|--------------|---|--------------|
| | Pierwszy epizod | Drugi epizod |
| 1-3. miesiąc | 39% | 20% |
| 4-6. miesiąc | 70% | 35% |

| Wiek | Odsetek z objawowym epizodem infekcji rotawirusowej | |
|----------------|---|--------------|
| | Pierwszy epizod | Drugi epizod |
| 7-9. miesiąc | 60% | 30% |
| 10-12. miesiąc | 41% | 21% |
| 13-15. miesiąc | 43% | 22% |
| 16-18. miesiąc | 37% | 19% |
| 19-21. miesiąc | 54% | 27% |
| 22-24. miesiąc | 35% | 18% |
| 3. rok życia | 35% | 18% |
| 4. rok życia | 35% | 18% |
| 5. rok życia | 35% | 18% |

2.7.1.3 Odsetek z infekcją genotypami szczepionkowymi

Odnaleziono badanie Mrukowicz 2003 dotyczące struktury genotypów rotawirusów obecnych w populacji Polski na podstawie izolatów od dzieci w wieku <5. roku życia, u których rozpoznano zakażenie rotawirusem (N=405) w ramach badania przeprowadzonego w 3 polskich szpitalach. Odsetek dzieci, u których stwierdzono genotypy szczepionkowe wyniósł 96,5%.

Odsetek dzieci w Polsce z infekcją genotypami, przed którymi chroni szczepienie określono na podstawie wykresu z publikacji Diez-Domingo 2011. W publikacji przedstawiono dane z genotypowania infekcji rotawirusowych zgłoszonych do polskich lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (N=76). Dane w publikacji przedstawiono w postaci wykresu kołowego. Wykres przeanalizowano określając pokrycie szczepionkowe na 93,40%.

Odsetek dzieci w Polsce z infekcją powodowaną przez genotypy szczepionkowe określono na podstawie danych z badania Mrukowicz 2003 ze względu na większą grupę badanych a tym samym wiarygodność.

2.7.2 Dane wejściowe dotyczące wyszczepialności

Typ modelu zakładał porównanie efektów i kosztów między zaszczepioną kohortą urodzeniową (100% wyszczepialność) a kohortą urodzeniową bez szczepień (0% wyszczepialność). Jest to założenie obrazujące maksymalne koszty i efekty zdrowotne.

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia niepełnego zaszczepienia dzieci szczepionką RotaTeq® (tj. niepełny cykl szczepienia) w kohorcie zaszczepionej. Ze względu na brak danych dla Polski pozostano przy danych autorów modelu wykorzystanych w opublikowanej analizie Itzler 2013. Zgodnie z danymi niepełny schemat szczepień dotyczy niewielkiego odsetka dzieci, tj. 3% dzieci przyjmuje tylko dwie dawki szczepionki, a kolejne 3% - tylko jedną dawkę (Tab. 6).

Przyjęte założenie porównano z danymi WHO dotyczącymi osiągniętej wyszczepialności dla pierwszej i ostatniej dawki szczepionki w państwach, w których wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko rotawirusom. Belgia i Luksemburg jako pierwsze w Europie wprowadziły w 2006 roku do powszechnych szczepień profilaktykę zakażeń RV (ECDC 2017). Dane z Belgii i Luksemburgu wskazują na 2-3% różnicę w wyszczepialności między 1 a ostatnią dawką szczepienia a więc zbliżoną do przyjętej w analizie (Tab. 7).

Tab. 6. Odsetek dzieci, które otrzymały określoną liczbę dawek szczepionki (Itzler 2013).

| Schemat | Odsetek |
|-------------|---------|
| Trzy dawki | 94% |
| Dwie dawki | 3% |
| Jedna dawka | 3% |

Tab. 7. Różnica w wyszczepialności pomiędzy pierwszą i ostatnią dawką szczepionki przeciwrotawirusowej na podstawie danych ze strony WHO dla Belgii i Luksemburgu (WHO 2019).

| Państwo | Dawka szczepionki | Wyszczepialność | | | | |
|------------|--------------------|-----------------|------|------|------|------|
| | | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 |
| Belgia | Pierwsza dawka [%] | 90 | 90 | 91 | 89 | 89 |
| | Ostatnia dawka [%] | 87 | 88 | 86 | 86 | 86 |
| | Różnica [%] | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Luksemburg | Pierwsza dawka [%] | 91 | 91 | 91 | bd | 91 |
| | Ostatnia dawka [%] | 89 | 89 | 89 | 89 | 89 |
| | Różnica [%] | 2 | 2 | 2 | nd | 2 |

2.7.3 Dane wejściowe dotyczące zgonów z powodu RVGE

Prawdopodobieństwo zgonu z powodu RVGE w modelu było zaimplementowane poprzez podanie liczby zgonów w roku. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi nie zarejestrowano zgonów z powodu RVGE w Polsce w latach 2008-2010 (Meszner 2013). Tym samym przyjęto, że w Polsce nie występują zgony z powodu RVGE. Zgodnie z danymi NIZP-PZH w latach 2013-2017 zarejestrowano 3 zgony z powodu wirusowych i innych określonych zakażeń jelitowych (ICD-10: A08), jednak bez doprecyzowania dokładnej przyczyny zgonu (NIZP-PZH 2015-2018).

2.7.4 Dane wejściowe dotyczące wyników zdrowotnych

Danych wejściowych poszukiwano w pierwszej kolejności w analizie klinicznej dołączonej do wniosku a następnie w badaniu REST. Badanie REST (Vesikari 2006) było głównym źródłem danych dotyczących skuteczności szczepienia. Jest to największe badanie randomizowane obejmujące populację ok. 68 tysięcy dzieci raportujące wyniki dotyczące skuteczności leczenia w postaci zapobieganiu zakażeniom wymagającym opieki medycznej. Tak duża populacja pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności szczepienia dla rzadszych zdarzeń takich jak hospitalizacje. Brak danych dotyczących skuteczności szczepionki w postaci parametrów uwzględnionych w modelu w innych badaniach (patrz wyniki analizy klinicznej - AK 2019) limituje ich wykorzystanie w analizie ekonomicznej. W przypadku braku danych z badania REST korzystano z innych źródeł, które wskazano w Tab. 9. W przypadku braku ww. źródeł danych dokonywano założeń.

Model szacował skuteczność szczepionki w zapobieganiu infekcjom rotawirusowym poprzez określenie skuteczności względem:

- objawowych zakażeń rotawirusowych:
- zakażeń rotawirusowych powodujących konieczność skorzystania z opieki medycznej (hospitalizacja, konsultacja ostrodyżurowa, porada lekarza POZ).

Objawowe zakażenia rotawirusowe

Skuteczność szczepienia dotyczyła zachorowań na RVGE bez względu na ciężkość choroby. Skuteczność w pierwszym roku, po 3 dawce szczepionki w modelu, to skuteczność opisana w badaniu REST jako skuteczność w pierwszym sezonie po szczepieniu, natomiast skuteczność w kolejnych latach to skuteczność określona w badaniu REST dla drugiego sezonu po 3. dawce szczepienia.

Ze względu na brak danych dla niepełnych schematów szczepień przyjęto założenie, że skuteczność dla schematu dwudawkowego i jednodawkowego będzie stanowiła odpowiednio 50% i 25% skuteczności pełnego schematu.

Autorzy modelu założyli skuteczność względem szczepów nie szczepionkowych wynoszącą 50% skuteczności dla szczepów szczepionkowych (Itzler 2013).

Dane dotyczące skuteczności szczepionki w objawowych zakażeniach rotawirusowych zamieszczono w Tab. 8.

Zakażenia rotawirusowe wymagające opieki medycznej

Do oszacowania skuteczności szczepionki po pełnym trójdawkowym cyklu szczepień wykorzystano dane z analizy *per protocol*, tj. uwzględniającej dzieci zaszczepione pełnym schematem szczepień w badaniu REST. Za danymi z przedłużonej fazy badania REST (Vesikari 2010) założono, że skuteczność szczepienia względem ciężkich zakażeń, tj. wymagających konsultacji ostrodyżurowej lub hospitalizacji nie zmniejsza się w czasie. Założono, że skuteczność szczepień względem zakażeń wymagających porady u lekarza POZ w kolejnych latach nie zmieni się.

Dane o skuteczności pomiędzy kolejnymi dawkami szczepionki (między 1. a 2. oraz między 2. a 3. dawką) dla hospitalizacji i konsultacji ostrodyżurowych uzyskano z analizy *post hoc* badania REST - Dennehy 2011. Dane dla skuteczności względem zakażeń wymagających porady u lekarza POZ pochodziły z badania REST- dane te zostały podane przez autora analizy ekonomicznej - Itzler 2013.

Do określenia skuteczności szczepionki po dwudawkowym i jednodawkowym schemacie szczepień (niepełny schemat) w punkcie czasowym wykraczającym poza czas podania trzeciej dawki szczepionki wykorzystano dane z badania Boom 2010. Założono, że skuteczność szczepień w kolejnych latach nie zmieni się.

Tab. 9 zawiera wartości i szczegółowe założenia dotyczące skuteczności szczepionki.

Autorzy modelu założyli skuteczność względem szczepów nie szczepionkowych wynoszącą 50% skuteczności dla szczepów szczepionkowych (Itzler 2013).

Tab. 8. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności szczepienia względem zakażeń objawowych na podstawie wyników analizy klinicznej oraz badania REST (Vesikari 2006).

| Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności względem objawowych zakażeń genotypami szczepionkowymi dla dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki | RRR (redukcja ryzyka względnego)† | Źródło |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| w 5. i 6. miesiącu życia | 30% | badanie REST* |
| w 1. roku od zaszczepieniu pełnym schematem | 72% | Analiza kliniczna (AK 2019) |
| od 2. roku od zaszczepienia pełnym schematem | 62% | Badanie REST* |

† metodykę uwzględnienia tych wartości w modelu zamieszczono w aneksie 6.4;

* wykorzystano dane z badania REST ze względu na brak wartości dla tych parametrów w analizie klinicznej z innych badań.

Tab. 9. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności szczepionki RotaTeq® w zapobieganiu zakażeniom rotawirusowym.

| Nazwa | Schemat trójdawkowy | | Schemat dwudawkowy | | Schemat jednodawkowy | |
|--|---------------------|---|--------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | RR | Zródło | RR | Zródło | RR | Zródło |
| Między 1. a 2 dawką szczepionki* | | | | | | |
| Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności względem zakażeń rotawirusowych wymagających: | | | | | | |
| hospitalizacji (lub w przypadku zgonu) | 0,125 | REST z publikacji Dennehy 2011 (typ A analizy - taki sam jak w analizie głównej badania REST)** | 0,125 | Jak dla schematu trójdawkowego | 0,125 | Jak dla schematu trójdawkowego |
| konsultacji ostrodyżurowej | 0,333 | | 0,333 | | 0,333 | |
| porady u lekarza POZ | 0,450 | | 0,450 | | 0,450 | |
| Między 2. a 3 dawką szczepionki* | | | | | | |
| Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności względem zakażeń rotawirusowych wymagających: | | | | | | |
| hospitalizacji (lub w przypadku zgonu) | 0,100 | REST z publikacji Dennehy 2011 (typ A analizy) | 0,100 | Jak dla schematu trójdawkowego | 0,125 | Jak w poprzednim okresie |
| konsultacji ostrodyżurowej | 0,200 | | 0,200 | | 0,333 | |
| porady u lekarza POZ | 0,310 | dane niepublikowane z REST zamieszczone w publikacji Itzler 2013 | 0,310 | | 0,450 | |
| W pierwszym roku od 3. dawki szczepionki | | | | | | |
| Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności względem zakażeń rotawirusowych wymagających: | | | | | | |
| hospitalizacji (lub w przypadku zgonu) | 0,042 | REST (Vesikari 2006) | 0,190 | Boom 2010 | 0,31 | Boom 2010 |
| konsultacji ostrodyżurowej | 0,063 | | 0,190 | | 0,31 | |
| porady u lekarza POZ | 0,139 | | 0,310 | Jak w poprzednim okresie | 0,45 | Jak w poprzednim okresie |
| W 2-5. roku od 3. dawki szczepionki | | | | | | |
| Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności względem zakażeń rotawirusowych wymagających: | | | | | | |
| hospitalizacji (lub w przypadku zgonu) | 0,042 | Utrzymanie skuteczności na podstawie danych z fazy przedłużonej badania REST (Vesikari 2010) | 0,190 | Jak w poprzednim okresie | 0,31 | Jak w poprzednim okresie |
| konsultacji ostrodyżurowej | 0,063 | | 0,190 | | 0,31 | |
| porady u lekarza POZ | 0,139 | Jak w poprzednim okresie. | 0,310 | | 0,45 | |

* ramy czasowe wyznaczane przez schemat trójdawkowy; ** pozostano przy danych wstawionych przez autorów modelu ze względu na 100% skuteczność obserwowaną w analizie *post hoc*, tj. uzyskanie wartości 0 dla RR (ryzyko względne), co wprowadza błąd przy dzieleniu przez tą wartość; dane dla skuteczności wstawiane są w zakładce 'SE calculation' oraz 'PSA Parameters' modelu - nie zmieniono innych komórek poza komórkami z wartościami

2.8 Koszty bezpośrednie

2.8.1 Koszt nabycia szczepionki

Analiza dotyczy stosowania szczepionki RotaTeq® w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO), gdzie koszt zakupu preparatu do szczepienia będzie finansowany ze środków budżetowych będących w dyspozycji ministra właściwego do spraw zdrowia. Koszt 1 dawki szczepionki RotaTeq®, obliczony na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę, zamieszczono w Tab. 10.

Tab. 10. Koszt dawki szczepionki RotaTeq® na podstawie ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę.

| Cena zbytu netto [zł] | Urzędowa cena zbytu [zł] | Urzędowa cena hurtowa [zł] | Koszt dla płatnika [zł] | Koszt dla pacjenta [zł] |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

2.8.2 Koszt podania szczepionki

Podanie szczepionki przez pielęgniarkę wymaga wcześniejszego badania lekarskiego. Podanie oraz badanie wykonywane jest w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Podstawowa opieka zdrowotna jest rozliczana na zasadzie rocznej stawki kapitałowej, tj. koszt roczny za pacjenta nie zależy od liczby udzielonych porad. Tym samym w modelu założono, że podanie szczepionki nie będzie generowało dodatkowych kosztów. Ponadto zgodnie z ChPL RotaTeq® szczepionka może zostać podana razem ze szczepionkami monowalentnymi lub kojarzonymi zawierającymi antygeny przeciw błonicy-tężcowi-acelularną, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu B, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz pneumokokom, meningokokom grupy C (RotaTeq ChPL).

2.8.3 Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji dzieci z zakażeniem rotawirusowym odbywa się w ramach jednorodnej grupy pacjentów dedykowanej dla populacji pediatrycznej. Zgodnie z zarządzeniem infekcje rotawirusowe wymieniane są w ramach jednorodnej grupy pacjentów (JGP) P22 - Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit. Koszt hospitalizacji z powodu RVGE przyjęto wg Załącznika 1a 38/2019/DSOZ Zarządzenia Prezesa NFZ (Tab. 11). Od dnia 1 lipca 2018 roku zniesiono redukcję wartości JGP z uwagi na czas hospitalizacji pacjenta poniżej 3 dni we wszystkich grupach z sekcji P (Choroby dziecięce) (Uzasadnienie do 66/2018/DSOZ Zarządzenia Prezesa NFZ). Tym samym w grupie P22 obecnie obowiązuje jedna wycena hospitalizacji, bez względu na czas jej trwania.

Tab. 11. Koszt hospitalizacji dzieci z zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem w grupie P22 - infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit (Załącznik 1a 38/2019/DSOZ).

| Kod świadczenia/ JGP | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa hospitalizacji |
|----------------------|--|---------------------------------|
| 5.51.01.0014022/ P22 | Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit | 2 700 |

2.8.4 Liczba hospitalizacji z powodu RVGE

Liczbę hospitalizacji z powodu RVGE u dzieci określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w 2017 roku w ramach grupy P22. Jak wskazują eksperci, dane NIZP-PZH o liczbie potwierdzonych przypadków zakażeń rotawirusowych i hospitalizacji z tej przyczyny, mogą być niedoszacowane ze względu na niepełną diagnostykę i raportowanie (Jackowska 2014). Biorąc pod uwagę niepełną diagnostykę ostrych biegunek u dzieci, uznaje się, że rozpoznania o prawdopodobnie infekcyjnym podłożu dotyczą głównie infekcji rotawirusowych (Jackowska 2014).

Wobec powyższego można przyjąć, że dane NFZ o liczbie hospitalizacji dzieci z powodu biegunki o potwierdzonej lub prawdopodobnie zakaźnej przyczynie w sposób wiarygodny odzwierciedlają realne obciążenie płatnika hospitalizacjami z powodu zakażeń rotawirusowych. Liczbę hospitalizacji spowodowanych zakażeniem rotawirusami określono poprzez uwzględnienie pacjentów z kodem ICD-10 A08.0 (nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy) oraz pacjentów z kodem A09 (biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu). Liczba hospitalizacji z powodu zapalenia żołądka i jelit, spowodowanych przez zakażenie o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu w 2017 roku wyniosła około 53,7 tysięcy (NFZ 2019). Powyższe oszacowanie jest zbieżne z opinią ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że liczba hospitalizacji z powodu nieżyty żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym lub potwierdzonym podłożu infekcyjnym w Polsce wynosi około 50 tys. rocznie (Załęski 2018, PZEdsPSO 2017).

Tab. 12. Liczba hospitalizacji z powodu zakażenia o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu w 2017 roku w grupie JGP P22 (NFZ 2019).

| Rozpoznanie | Liczba hospitalizacji w 2017 roku |
|--|-----------------------------------|
| ICD-10 A09: Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu; ICD-10 A08.0: Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy | 53 707 |

2.8.5 Koszty porad u lekarza podstawowej opieki medycznej

Pominięto koszty porad u lekarza POZ, które uzyskiwane są w ramach lżejszych przypadków infekcji u dzieci. Porady te finansowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, tj. poprzez roczną stawkę kapitulacyjną. Liczba porad udzielonych pacjentowi nie ma bezpośredniego wpływu na koszt finansowania podstawowej opieki zdrowotnej. Tym samym szacowanie korzyści finansowej wynikającej ze zmniejszenia liczby porad z powodu zakażenia rotawirusem jest mało wiarygodne.

2.8.6 Koszt konsultacji na izbie przyjęć

Zgodnie z danymi o zawartych umowach na stronie NFZ kontrakt zawierany jest na określonej miesięczną kwotę. Można przyjąć, że koszt funkcjonowania izby przyjęć nie zależy bezpośrednio od wystąpienia konsultacji tym samym pominięto ten koszt. Takie postępowanie można nazwać konserwatywnym w kontekście skuteczności szczepionki RotaTeq® w zmniejszaniu liczby zakażeń rotawirusowych konsultowanych w ramach izby przyjęć.

2.8.7 Liczba porad u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i konsultacji ostrodyżurowych

Odnaleziono badanie obserwacyjne REVEAL obejmujące Belgię, Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję, Wielką Brytanię (Van Damme 2007). W publikacji z badania zamieszczono współczynniki występowania porad u lekarza POZ, konsultacji na izbie przyjęć, hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami w populacji dzieci do 5. roku życia. Na podstawie danych z badania REVEAL oszacowano średni współczynnik korzystania z opieki medycznej. Według powyższego oszacowania średnia liczba porad u lekarza POZ i konsultacji ostrodyżurowych z powodu zakażenia rotawirusami jest odpowiednio 3,5 i 1,9 raza większa w stosunku do liczby hospitalizacji (Tab. 13). Na podstawie średnich wskaźników korzystania z opieki zdrowotnej oszacowano liczbę porad u lekarza POZ i konsultacji ostrodyżurowych w Polsce na podstawie przyjętej w analizie liczby hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami (patrz rozdział 2.8.4).

Według opracowania Jackowska 2014 liczbę porad POZ z powodu zakażenia rotawirusami w Polsce szacuje się na około 172 tys. rocznie, co jest zbieżne z powyższym oszacowaniem i potwierdza jego wiarygodność.

Tab. 13. Liczba porad u lekarza POZ, konsultacji ostrodyżurowych i hospitalizacji na 100 dzieci na podstawie badania REVEAL (Van Damme 2007).

| Państwo* | Liczba wystąpień na 100 dzieci | | |
|---|--------------------------------|----------------|---------------------------|
| | Porada u lekarza POZ | Hospitalizacje | Konsultacje ostrodyżurowe |
| Belgia | 1,59 | 0,99 | 0,8 |
| Francja | 1,45 | 0,87 | 2,7 |
| Niemcy | 4,18 | 0,50 | 0,0 |
| Włochy | 2,28 | 0,52 | 1,9 |
| Hiszpania | 2,19 | 0,65 | 1,9 |
| UK | 1,59 | 0,29 | 0,2 |
| Średnia | 2,21 | 0,64 | 1,24 |
| Współczynnik korygujący względem liczby wystąpień hospitalizacji | 3,48 | 1,0 | 1,94 |

* pominięto dane ze Szwecji ze względu na odbywanie konsultacji medycznych przez pacjentów w ramach opieki pielęgniarskiej, która nie została ujęta w badaniu

Tab. 14. Oszacowanie liczby porad u lekarza POZ i konsultacji na izbie przyjęć z powodu zakażenia rotawirusami w Polsce na podstawie danych z badania REVEAL (Van Damme 2007).

| Parametr | Porada u lekarza POZ | Hospitalizacje | Konsultacje ostrodyżurowe | Założenie |
|----------|----------------------|----------------|---------------------------|-----------|
| | | | | |

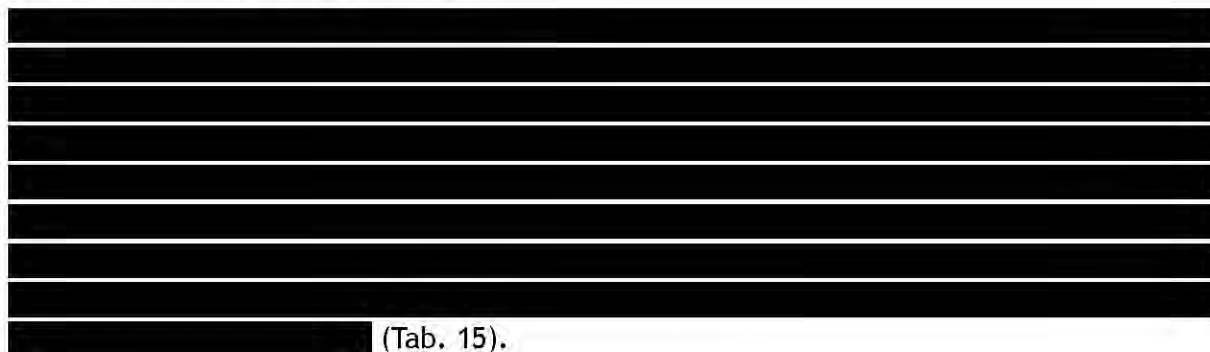
| Parametr | Porada u lekarza POZ | Hospitalizacje | Konsultacje ostrodyżurowe | Założenie |
|--|----------------------|----------------|---------------------------|--|
| Współczynnik korygujący względem liczby wystąpień hospitalizacji | 3,48 | 1,0 | 1,94 | Współczynnik korygujący oszacowano na podstawie badania REVEAL (patrz Tab. 13); Liczba wystąpień dla hospitalizacji na podstawie wcześniejszego oszacowania (patrz Tab. 12); |
| Liczba wystąpień w Polsce | 186 709 | 53 707 | 104 321 | Liczba porad u lekarza POZ i konsultacji ostrodyżowych oszacowana mnożąc współczynnik korygujący przez liczbę wystąpień hospitalizacji. |

2.9 Koszty pośrednie

W niniejszej analizie, oprócz opisanych powyżej kosztów bezpośrednich, uwzględniono także koszty pośrednie, wynikające z utraconej produktywności spowodowanej absencją chorobową (absenteizmem). Koszty te wynikają z absenteizmu krótkotrwałego tj. nieobecności w pracy spowodowanej chorobą dziecka z RVGE. W analizie nie uwzględniano kosztów absenteizmu długotrwałego ze względu na specyfikę stanów zdrowia. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty opieki formalnej, związanej ze zwolnieniem lekarskim z tytułu opieki nad chorym dzieckiem.

2.9.1 Jednostka utraconej produktywności

W modelu koszty pośrednie liczone są jako iloczyn utraconych dni pracy przez rodzica, przebywającego na zwolnieniu lekarskim przez tzw. jednostkę utraconej produktywności. Dzienną wycenę produktywności (jednostkę utraconej produktywności) oszacowano zgodnie z przyjętą metodologią opisaną w raportach „Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia” (EY 2013) oraz „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje” (Władysiuk 2014) tj. na podstawie jednostki Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego. Miara ta uwzględnia nie tylko utracony wysiłek nieobecnego pracownika, ale również utraconą wydajność innych czynników produkcji (EY 2017).



(Tab. 15).

Tab. 15. Oszacowanie jednostki utraconej produktywności.

| Parametr | Dane | Źródło |
|----------|------|--------|
|----------|------|--------|

| Parametr | Dane | Źródło |
|----------|------|--------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

2.9.2 Długość zwolnienia lekarskiego

Model uwzględnia odsetek pracujących rodziców, którzy opuścili dni pracy z powodu zakażenia rotawirusowego u dziecka z uwzględnieniem rodzaju epizodu tj. wymagającego hospitalizacji, wizyty na izbie przyjęć, wizyty u lekarza POZ lub braku konieczności konsultacji medycznej. Dane te pozyskano z badania opinii społecznej przeprowadzonego przez Kantar w 2019 roku (patrz aneks 6.3). Według badania Kantar 2019 65% rodziców skorzystało ze zwolnienia lekarskiego z powodu zakażenia rotawirusami u dziecka (Kantar 2019). Założono, że odsetek ten będzie taki sam dla każdego rodzaju epizodu. Jednocześnie przyjęto, że brak konieczności konsultacji medycznej oznacza brak zwolnienia lekarskiego dla opiekuna i tym samym nie generowane są koszty pośrednie.

Czas jednego zwolnienia lekarskiego przyjęto w analizie podstawowej za średnim czasem trwania zwolnienia deklarowanego przez rodziców w badaniu Kantar 2019 (patrz Tab. 38, aneks 6.3). Przyjęte dane wejściowe w analizie podstawowej, dotyczące nieobecności rodziców z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE, zestawiono w Tab. 16.

Zasoby informacyjne ZUS umożliwiają analizę przyczyn chorobowych zdefiniowanych zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (kody trzyznakowe). Według informacji przekazanej od ZUS na 80,8% zaświadczeniach lekarskich wystawianych z tytułu opieki nad dzieckiem brak jest jednostki chorobowej (ZUS 2019). Ponadto dane ZUS uniemożliwiają rozróżnienia długości zwolnienia lekarskiego w zależności od rodzaju epizodu tj. konieczności lub nie hospitalizacji dziecka. Tym samym odstąpiono od wykorzystania w analizie danych ZUS dotyczących zwolnień lekarskich opiekunów dzieci.

Tab. 16. Zestawienie przyjętych danych dotyczących formalnej opieki nad dzieckiem z RVGE w zależności od rodzaju epizodu na podstawie badania Kantar 2019.

| Rodzaj epizodu RVGE | Odsetek rodziców przebywających na zwolnieniu lekarskim [%] | Średnia długość zwolnienia lekarskiego, średnia [dni] |
|---------------------------------------|---|---|
| Wymagający hospitalizacji | 65 | 9,23 |
| Wymagający konsultacji ostrodyżurowej | 65 | 6,95* |
| Wymagający konsultacji lekarza | 65 | 6,95* |

| Rodzaj epizodu RVGE | Odsetek rodziców przebywających na zwolnieniu lekarskim [%] | Średnia długość zwolnienia lekarskiego, średnia [dni] |
|--------------------------------------|---|---|
| POZ | | |
| Niewymagający konsultacji lekarskiej | 0 | 0 |

* przyjęto taki sam czas trwania zwolnienia lekarskiego dla dzieci z zakażeniem rotawirusem niewymagających hospitalizacji

2.10 Użyteczności stanu zdrowia

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono przegląd systematyczny badań w celu poszukiwania wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu (AOTMiT 2016). W toku przeglądu systematycznego odnaleziono cztery badania użyteczności dotyczące infekcji rotawirusowej u dzieci: Martin 2008 oraz Brisson 2010, Marlow 2015 i Rochanathimoke 2018. Metodykę przeglądu opisano w aneksie (6.1).

Porównanie metodyki odnalezionych badań zamieszczono w Tab. 17. Po przeanalizowaniu metodyki odnalezionych badań podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Martin 2008, ze względu na populację (dzieci do 5. r.ż. - zgodną z populacją w modelu), zastosowany instrument, podział w zależności od ciężkości infekcji oraz rodzaj udzielonego świadczenia medycznego dzieciom z zakażeniem rotawirusem (hospitalizacja lub wizyta ambulatoryjna).

W modelu występowały następujące stany zdrowia:

- infekcja wymagająca hospitalizacji,
- infekcja wymagająca konsultacji ostrożyrurowej,
- infekcja wymagająca porady u lekarza POZ,
- infekcja niezgłoszona do lekarza POZ.

Model wymagał wprowadzenia wartości utraconych QALY w trakcie choroby. Tym samym niezbędne było określenie czasu trwania epizodu. Czas trwania epizodu związanego z hospitalizacją z powodu RVGE określono na podstawie badania opinii społecznej Kantar 2019 (aneks 6.3). Według wyników badania Kantar 2019 mediana czasu hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusem wyniosła 5 dni (aneks 6.3. Tab. 37). W publikacji Korycka 2006 określono ogólne ramy czasowe dla infekcji rotawirusowej na od 4 do 10 dni. W celu uzyskania dokładniejszych danych poszukiwano informacji z innych krajów. Parametr ten powinien być niezależny od systemu organizacyjnego opieki medycznej, tym samym wykorzystanie danych z innych krajów nie powinno wpłynąć na wiarygodność analizy. Oszacowane wartości zamieszczono w Tab. 18.

Tab. 17. Metodyka odnalezionych badań użyteczności.

| | Martin 2008 | Brisson 2010 | Marlow 2015 | Rochanathimoke 2018 |
|---------------------------------------|---|---|---|--|
| Kraj badania | Wielka Brytania | Kanada | Wielka Brytania | Tajlandia |
| Populacja | 25 lekarzy POZ, 25 pediatrów | 186 dzieci i ich rodzice zgłaszający się do lekarza POZ | 129 rodzin zgłaszających się na oddział ratunkowy | 460 dzieci hospitalizowanych z powodu ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego |
| Instrument | EQ-5D | HUI2 dla dzieci i EQ-5D dla rodziców; dodatkowo ocena w skali VAS | HUI2 dla dzieci i EQ-5D dla rodziców; dodatkowo ocena w skali VAS | EQ-5D-3L dodatkowo ocena w skali VAS. Ocena jakości życia dzieci oceniana przez respondentów zastępczych - rodziców. |
| Jakiej populacji dotyczą użyteczności | dzieci do 5 lat (podział na grupy wiekowe do 18. miesiąca życia oraz > 18. miesiąca życia) | dzieci poniżej <36. miesiąca | Dzieci w wieku < 6 lat, opiekunowie dzieci | Dzieci w wieku < 5 lat |
| Wyniki | Wartości użyteczności dla dwóch grup wiekowych w zależności od ciężkości infekcji oraz udzielonego świadczenia medycznego (hospitalizacja, wizyta ambulatoryjna). | Wartości użyteczności dla dzieci oraz dla rodziców dzieci. Brak zróżnicowania w zależności od ciężkości infekcji. | Wartości użyteczności dla dzieci oraz dla rodziców dzieci. Brak zróżnicowania w zależności od ciężkości infekcji. | Wartości użyteczności dla dzieci i rodziców w zależności od przyczyny hospitalizacji (rotawirusowe i inne przyczyny) oraz nasilenia infekcji (łagodna, umiarkowana, ciężka). |

Tab. 18. Oszacowanie utraty QALY na podstawie czasu trwania i dekrementu użyteczności dla epizodów.

| Typ infekcji | Czas trwania | Zródło* | Dekrement dla niemowląt (0 - 18 m.ż.)‡ | Dekrement dla dzieci (≥ 18 m.ż.)‡ | Sredni dekrement dla dzieci do 5. r.ż.** | Utrata QALY za epizod | Komentarz |
|--------------|--------------|---------|--|-----------------------------------|--|-----------------------|-----------|
| | | | | | | | |

| Typ infekcji | Czas trwania | Źródło* | Dekrement dla niemowląt (0 - 18 m.ż.)‡ | Dekrement dla dzieci (≥ 18 m.ż.)‡ | Sredni dekrement dla dzieci do 5. r.ż.** | Utrata QALY za epizod | Komentarz |
|--|----------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|-----------------------|--|
| Infekcja wymagająca hospitalizacji | 8 dni w tym 5 dni hospitalizacji | Mediana czasu hospitalizacji z powodu RVGE 5 dni hospitalizacji wg badania Kantar 2019; mediana czasu trwania choroby przed zgłoszeniem do szpitala 3 dni wg De Wit 2000 | 0,575 | 0,8 | ■ | ■ | Użyteczność w dniach hospitalizacji jak wymieniona w wierszu, w czasie przed zgłoszeniem do hospitalizacji użyteczność jak dla infekcji wymagającej porady u lekarza POZ |
| Infekcja wymagająca konsultacji ostrodyżurowej | 8 dni | Jak dla infekcji wymagającej porady u lekarza POZ | 0,219 | 0,312 | ■ | ■ | Użyteczność dla dnia konsultacji na izbie przyjęć jak podczas hospitalizacji, użyteczność w pozostałych dniach jak przy infekcji wymagającej porady u lekarza POZ |
| Infekcja wymagająca porady u lekarza POZ | 8 dni | Mediana czasu trwania infekcji rotawirusowej wg Van den Brandhof 2004 | 0,219 | 0,312 | ■ | ■ | - |
| Infekcja niezgłoszona do lekarza POZ | 4 dni | Najłagodniejsze zakażenie tym samym wybrano dolną granicę z badania Korycka 2006: 4-10 dni | 0,109 | 0,156 | ■ | ■ | - |

* dotyczy danych czasu trwania poszczególnych epizodów;

‡ na podstawie publikacji Martin 2008;



2.11 Zestawienie założeń analizy ekonomicznej i parametrów wejściowych modelu

W Tab. 19 zestawiono wszystkie parametry zamieszczone w modelu ekonomicznym.

Tab. 19. Zestawienie parametrów modelu.

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|--|--|
| Technika analityczna | Analiza kosztów-użyteczności gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). | - |
| Perspektywa analizy | Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa społeczna | Wytyczne AOTMiT 2016 |
| Stopa dyskontowa | 3,5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów | Wytyczne AOTMiT 2016 |
| Horyzont analizy | 5 lat | Odpowiada okresowi największej zachorowalności na zakażenia rotawirusowe w życiu człowieka |
| Model ekonomiczny | Model Markova uwzględniający: - hospitalizację, konsultację ostrodyżurowe, porady lekarza POZ spowodowane zakażeniem rotawirusowym, - liczbę utraconych dni pracy opiekunów dzieci chorujących na RVGE i odsetek opiekunów korzystających ze zwolnień lekarskich z tytułu opieki nad dzieckiem. Kohorta dzieci w wieku do ukończenia 1 roku życia jest analizowana w cyklu miesięcznym do 6. miesiąca życia, a następnie kwartalnie do 5. roku życia. Model dopuszcza wystąpienie maksymalnie dwóch objawowych epizodów RVGE. Kolejne infekcje określa się jako bezobjawowe. | Itzler 2013 |
| Populacja | | |
| Wiek populacji | od 6. do 32. tygodnia życia | Zgodnie z harmonogramem szczepienia wg ChPL RotaTeq® |
| Liczebność populacji | 379 505 | GUS 2019a |
| Prawdopodobieństwo zgonu | Dla każdego rocznika w wieku 0-100 lat, Tab. 2 | GUS 2018 |
| Parametry kliniczne | | |
| Odsetek dzieci z przebyłym zakażeniem rotawirusowym | Skumulowany odsetek dzieci w wieku 0-4 lata z przebyłym zakażeniem rotawirusowym, Tab. 4, Ryc. 2 | Oszacowanie własne na podst. opinii ekspertów (2013) i danych z literatury (Parashar 2003; PZEdsP-SO 2017) |
| Odsetek objawowych zakażeń rotawirusowych w zależności od wieku | Tab. 5 | Velazquez 1996 |

| | | |
|--|---|--|
| Odsetek z infekcją genotypami szczepionkowymi | 96,5% | Mrukowicz 2003 |
| Odsetek dzieci, które otrzymały określoną liczbę dawek | 94% - pełen cykl 3% - dwie dawki 3% - jedna dawka | Itzler 2013 |
| Zgony z powodu RVGE | 0 | Meszner 2013 |
| Skuteczność względem objawowych zakażeń genotypami szczepionkowymi po zaszczepieniu pełnym cyklem (3 dawki) | Tab. 8 | Vesikari 2006, AK 2019 |
| Skuteczność szczepionki RotaTeq® po każdej dawce z uwzględnieniem rodzaju epizodu zakażenia rotawirusami | Tab. 9 | Dennehy 2011, Itzler 2013, Vesikari 2006, Vesikari 2010, Boom 2010 |
| Koszty bezpośrednie | | |
| Cena zbytu netto dawki szczepionki | ██████████ | Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę |
| Liczba dawek pełnego cyklu szczepienia | 3 | ChPL RotaTeq® |
| Koszt podania szczepionki | 0 | Założenie - szczepionka będzie podawana na wizycie razem z innymi szczepionkami w ramach kalendarza szczepień określonego w PSO. |
| Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami | 2 700 zł | Załącznika 1a 38/2019/DSOZ |
| Liczba hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami | 53 707 | NFZ 2019 |
| Koszt porady u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) | 0 | Założenie |
| Koszt konsultacji ostrodyżurowej | 0 | Założenie |
| Liczba porad u lekarza POZ | 186 709, Tab. 14 | Van Damme 2007 |
| Liczba konsultacji ostrodyżurowych | 104 321, Tab. 14 | Van Damme 2007 |
| Koszty pośrednie | | |
| Koszt utraconego jednego dnia pracy | ██████████ | GUS 2019b, EY 2013, oszacowanie własne |
| Średnia długość zwolnienia lekarskiego epizodu zakażenia rotawirusowego wymagającego hospitalizacji (mediana) | 9,23 dni (7 dni) | Kantar 2019 |
| Średnia długość zwolnienia lekarskiego epizodu zakażenia rotawirusowego wymagającego konsultacji lekarza POZ, konsultacji ostrodyżurowej (mediana) | 6,95 dni (6 dni) | Kantar 2019 |
| Średnia długość zwolnienia lekarskiego epizodu zakażenia rotawirusowego niewymagającego konsultacji lekarskiej | 0 dni | Brak konieczności konsultacji medycznej jest równoznaczny z brakiem zwolnienia lekarskiego dla opiekuna i tym samym nie generowane są koszty pośrednie |
| Odsetek opiekunów korzystających ze zwolnienia lekarskiego z powodu RVGE u dziecka | 65% | Kantar 2019 |
| Użyteczności | | |
| Utrata QALY za infekcję wyma- | ██████████ | Kantar 2019, De Wit 2000, Martin |

| | | |
|---|--|------------------------------------|
| gającą hospitalizacji | | 2008 |
| Utrata QALY za infekcję wymagającą konsultacji ostrożyrurowej | | Van den Brandhof 2004, Martin 2008 |
| Utrata QALY za infekcję wymagającą konsultacji u lekarza POZ | | Van den Brandhof 2004, Martin 2008 |
| Infekcja niezgłoszona do lekarza POZ | | Korycka 2006, Martin 2008 |

2.12 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową, przy założeniu progu opłacalności wynoszącym trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na mieszkańca, czyli obecnie 139 953 zł za QALY.

2.13 Analiza wrażliwości

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości.

| Nazwa scenariusza | Założenie scenariusza podstawowego | Założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie |
|--|---|--|--|
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów | 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016. |
| Długość zwolnienia lekarskiego z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE* | dla epizodów związanych z hospitalizacją: 9,23 dni (średnia); dla epizodów nie związanych z hospitalizacją: 6,95 dni (średnia) | dla epizodów związanych z hospitalizacją: 7 dni (mediana) dla epizodów nie związanych z hospitalizacją: 6 dni (mediana) | Przetestowano wariant dla median długości zwolnienia lekarskiego, zamiast wartości średnich, wg wyników badania Kantar 2019. |
| Utrata QALY dla hospitalizacji z powodu RVGE | Mediana czasu trwania epizodu - 8 dni Mediana czasu hospitalizacji - 5 dni | Mediana czasu trwania epizodu - 8 dni Średnia czasu hospitalizacji - 5,23 dnia | Przetestowano wariant dla średniego czasu trwania hospitalizacji z powodu zakażenia równego 5,23 wg wyników badania Kantar 2019 (patrz Tab. 21 poniżej) |
| Zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20% | Liczba hospitalizacji: 53 707; Liczba konsultacji ostrożyrurowych: 104 321; Liczba porad u lekarza POZ: 186 709 | Liczba hospitalizacji: 64 448; Liczba konsultacji ostrożyrurowych: 125 185; Liczba porad u lekarza POZ: 224 051 (patrz Tab. 22) | Liczba hospitalizacji z powodu RVGE oszacowano na podstawie danych JGP, dla grupy P22. Przetestowano wpływ zmiany tego parametru o możliwie 20%. Testowanie alter- |

| Nazwa scenariusza | Założenie scenariusza podstawowego | Założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie |
|--|---|--|---|
| Zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20% | Liczba hospitalizacji :53 707; Liczba konsultacji ostrodyżurowych: 104 321; Liczba porad u lekarza POZ: 186 709 | Liczba hospitalizacji : 42 966; Liczba konsultacji ostrodyżurowych: 83 457; Liczba porad u lekarza POZ: 149 367 (patrz Tab. 22) | natywnej liczby hospitalizacji wiązało się z przeliczeniem liczby porad POZ i konsultacji ostrodyżurowych |

* scenariusz analizy wrażliwości dotyczy wyłącznie perspektywy społecznej, zmieniany parametr dotyczy szacowania kosztów społecznych

Tab. 21. Oszacowanie utraty QALY na podstawie czasu trwania i dekrementu użyteczności dla epizodów w analizie wrażliwości.

| Typ infekcji | Czas trwania | Źródło* | Dekrement dla niemowląt (0 - 18 m.ż.)‡ | Dekrement dla dzieci (≥ 18 m.ż.)‡ | Średni dekrement dla dzieci do 5. r.ż.** | Utrata QALY za epizod | Komentarz |
|--|--------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|-----------------------|--|
| Infekcja wymagająca hospitalizacji | 8 dni w tym 5,23 dnia hospitalizacji | Średni czas hospitalizacji z powodu RVGE wg badania Kantar 2019 | 0,575 | 0,8 | █ | █ | Użyteczność w dniach hospitalizacji jak wymieniona w wierszu, w czasie przed zgłoszeniem do hospitalizacji użyteczność jak dla infekcji wymagającej porady u lekarza POZ |
| Infekcja wymagająca konsultacji ostrożykowej | 8 dni | Jak dla infekcji wymagającej porady u lekarza POZ | 0,219 | 0,312 | █ | █ | Użyteczność dla dnia konsultacji na izbie przyjęć jak podczas hospitalizacji, użyteczność w pozostałych dniach jak przy infekcji wymagającej porady u lekarza POZ |
| Infekcja wymagająca porady u lekarza POZ | 8 dni | Mediana czasu trwania infekcji rotawirusowej wg Van den Brandhof 2004 | 0,219 | 0,312 | █ | █ | - |
| Infekcja niezgłoszona do lekarza POZ | 4 dni | Najłagodniejsze zakażenie tym samym wybrano dolną granicę z badania Korycka 2006: 4-10 dni | 0,109 | 0,156 | █ | █ | - |

* dotyczy danych czasu trwania poszczególnych epizodów;

‡ na podstawie publikacji Martin 2008;

Tab. 22. Oszacowanie liczby porad u lekarza POZ i konsultacji ostrodyżurowych dla wariantów analizy wrażliwości: zwiększenie i zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20%.

| Parametr | Porada u lekarza POZ | Hospitalizacje | Konsultacje ostrodyżurowe |
|---|----------------------|----------------|---------------------------|
| Współczynnik korygujący względem liczby hospitalizacji (oszacowano na podstawie badania REVEAL, patrz Tab. 13). | 3,48 | 1,00 | 1,94 |
| Liczba wystąpień w Polsce przy zwiększeniu liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20% | 224 051 | 64 448 | 125 185 |
| Liczba wystąpień w Polsce przy zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20% | 149 367 | 42 966 | 83 457 |

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny zalecany wariant dyskontowania, tj. brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.15.2 Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Wykorzystano publikacje odnalezione w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Model przekazany przez zleceńodawcę podobnie jak:

- modele w odnalezionych analizach ekonomicznych uwzględnia hospitalizacje, konsultacje ostrodyżurowe oraz porady u lekarza POZ, utraconą produktywność z powodu opieki nad chorym dzieckiem;
- większość modeli w odnalezionych analizach ekonomicznych jest modelami kohortowymi z horyzontem 5-letnim.

W niektórych odnalezionych modelach uwzględniono efekt odporności zbiorowiskowej (ang. *herd immunity*; np. analizy Atkins 2012, Tu 2013, Bruijning-Verhagen 2013), którego nie brano pod uwagę w modelu zleceńodawcy ze względu na typ modelu.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Skuteczność szczepionki w modelu została określona w głównej mierze na wynikach badania REST - dużego badania randomizowanego przeprowadzonego w populacji ok. 60 000 dzieci (Vesikari 2006, Vesikari 2010).

Poniżej przedstawiono średnią redukcję liczby zdarzeń na podstawie wyników modelu.

Do walidacji wykorzystano dane z Austrii (Paulke-Korinek 2013), gdzie wprowadzono powszechne szczepienia przeciwrotawirusowe w 2007 roku. Porównano oszacowaną w badaniu redukcję z redukcją oszacowaną w modelu po korekcie wyszczepialności (tak by odpowiadała obserwowanej w Austrii). Wyniki porównania wskazują na dobre odwzorowanie przez model skuteczności szczepień w zapobieganiu hospitalizacjom (Tab. 24). Była to najcięższa modelowana konsekwencja zakażenia a także jedyna generująca koszty.

Tab. 23. Średnia skuteczność szczepionki względem zakażeń rotawirusowych na podstawie wyników modelu (na jedno zaszczepione dziecko).

| Zdarzenie | Brak szczepień | Szczepienie | Redukcja liczby zdarzeń |
|---------------------------|----------------|-------------|-------------------------|
| Objawowe zakażenia | ■ | ■ | ■ |
| Hospitalizacje | ■ | ■ | ■ |
| Konsultacja ostrodyżurowa | ■ | ■ | ■ |
| Porada u lekarza POZ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 24. Walidacja zewnętrzna modelu na podstawie danych z Austrii po wprowadzeniu powszechnego szczepienia przeciwko rotawirusom (Paulke-Korinek 2013).

| Wyszczepialność (Paulke-Korinek 2013) | Redukcja hospitalizacji w populacji dzieci < 5 lat (Paulke-Korinek 2013) | Redukcja hospitalizacji wg modelu z uwzględnieniem wyszczepialności |
|---------------------------------------|--|---|
| 78% w 2010 roku | 74% | ■ |
| 84% w 2011 roku | 73% | ■ |

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Na podstawie wyników modelu można stwierdzić, że zastosowanie szczepienia prowadzi do redukcji liczby hospitalizacji, konsultacji ostrożyżurowych i porad u lekarza POZ (Tab. 25). W założonym horyzoncie czasowym analizy uzyskano [REDAKTOWANE] QALY na jedno zaszczepione dziecko.

Obserwowane zmniejszenie kosztów leczenia zakażeń rotawirusowych [REDAKTOWANE] na jedno dziecko zaszczepione jest wynikiem zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu RVGE. Koszty szczepienia jednego dziecka dla płatnika wynoszą ok. [REDAKTOWANE] który wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu.

Zarówno z perspektywy płatnika jak i społecznej generowane są oszczędności w zakresie kosztów całkowitych odpowiednio rzędu [REDAKTOWANE] na jedno zaszczepione dziecko. Ponadto z perspektywy społecznej obserwuje się redukcję kosztów pośrednich [REDAKTOWANE] będących wynikiem redukcji liczby dni absencji w pracy opiekunów dzieci (Ryc. 3, Ryc. 4). W obu analizowanych perspektywach pięciowalentna szczepionka przeciwko rotawirusom (RotaTeq®) jest [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]).

Oszacowanie wartości progowej ceny zbytu netto jednej dawki szczepionki, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności zawarto w Tab. 27.

Tab. 25. Wyniki analizy: liczba unikniętych zdarzeń związanych z infekcją rotawirusową w wyniku szczepienia na jedno dziecko zaszczepione - scenariusz podstawowy.

| Zdarzenie | Brak szczepień | Szczepienie | Różnica | Redukcja |
|---------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Objawowe zakażenia | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Zgony | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Hospitalizacje | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Konsultacja ostrożyżurowa | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Porada u lekarza POZ | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Tab. 26. Wyniki analizy (na jedno dziecko zaszczepione) - scenariusz podstawowy.

| | Koszt szczepienia* [zł] | Pozostałe koszty medyczne [zł] | Koszty pośrednie [zł] | Koszty całkowite [zł] | QALY** | ICUR [zł/QALY] |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------------|
| Perspektywa płatnika | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Perspektywa społeczna | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |

* koszt szczepienia ■ wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu;

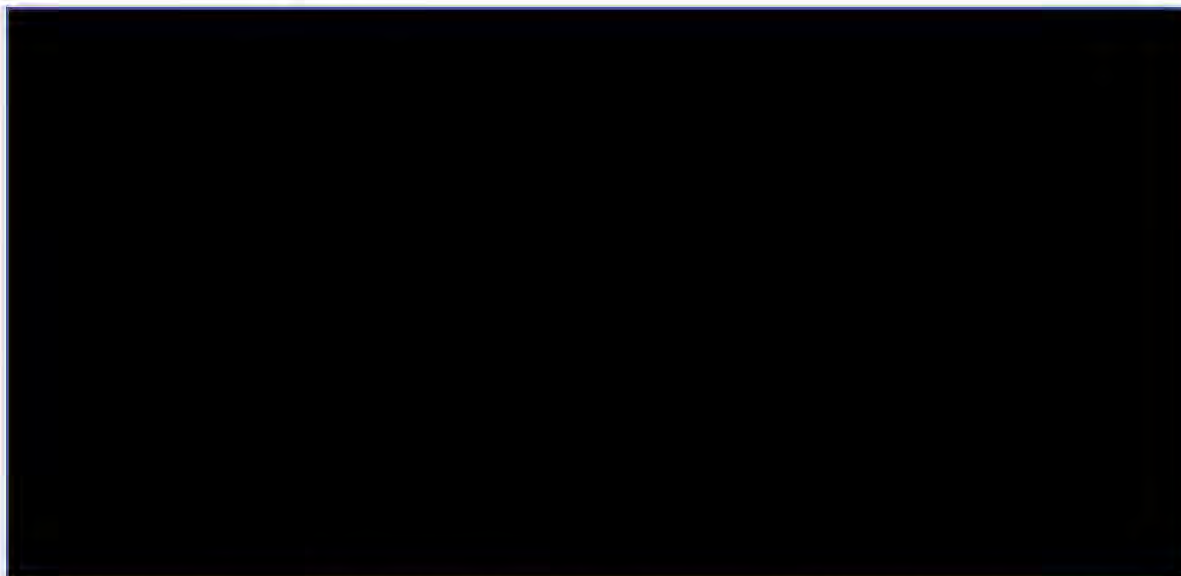
** utracone QALY; różnica jest wartością zaoszczędzonych QALY dzięki szczepieniu

Ryc. 3. Inkrementalne koszty z perspektywy płatnika w scenariuszu podstawowym analizy (na jedno dziecko zaszczepione).



* koszt szczepienia ■ wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu;

Ryc. 4. Inkrementalne koszty z perspektywy społecznej w scenariuszu podstawowym analizy (na jedno dziecko zaszczepione).



* koszt szczepienia [zł] wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu;

Tab. 27. Analiza progowa dla scenariusza podstawowego.

| Perspektywa analizy | Cena zbytu netto dawki [zł] |
|----------------------|-----------------------------|
| Perspektywa płatnika | [zł] |
| społeczna | [zł] |

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy przedstawiono w Tab. 28 i Tab. 29.

Dla każdego testowanego wariantu, w tym zmniejszenia o 20% liczby hospitalizacji z powodu RVGE, szczepienie przeciwko rotawirusom było technologią dominującą względem braku szczepienia (ICUR < 1). Wyniki analizy progowej dla testowanych wariantów przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości (na jedno dziecko zaszczepione): perspektywa płatnika.

| | Koszt szczepienia* [zł] | Pozostałe koszty medyczne [zł] | Koszty pośrednie [zł] | Koszty całkowite [zł] | QALY* | ICUR [zł/QALY] |
|---|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|----------------|
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | | | | | | |
| Szczepienie | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] |
| Brak szczepienia | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] |
| Różnica | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] |
| Zmiana utraty QALY za hospitalizację z powodu RVGE | | | | | | |
| Szczepienie | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] |
| Brak szczepienia | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] | [zł] |

| | Koszt szczepienia* [zł] | Pozostałe koszty medyczne [zł] | Koszty pośrednie [zł] | Koszty całkowite [zł] | QALY* | ICUR [zł/QALY] |
|---|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|----------------|
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zwiększenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zmniejszenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |

* koszt szczepienia ■ wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu;

** utracone QALY; różnica jest wartością zaoszczędzonych QALY dzięki szczepieniu

Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości (na jedno dziecko zaszczepione): perspektywa społeczna.

| | Koszt szczepienia* [zł] | Pozostałe koszty medyczne [zł] | Koszty pośrednie [zł] | Koszty całkowite [zł] | QALY** | ICUR [zł/QALY] |
|--|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----------------|
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zmiana czasu długości zwolnienia lekarskiego z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zmiana utraty QALY za hospitalizację z powodu RVGE | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zwiększenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Zmniejszenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | | | | | | |
| Szczepienie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Brak szczepienia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Różnica | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |

* koszt szczepienia ■ wynika z kosztu jednej dawki szczepionki oraz odsetka zaszczepionych jedną, dwoma bądź trzema dawkami, co wynika z założeń modelu;

** utracone QALY; różnica jest wartością zaoszczędzonych QALY dzięki szczepieniu

Tab. 30. Analiza progowa dla scenariuszy analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Cena zbytu netto dawki [zł] | |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| | Perspektywa płatnika | Perspektywa społeczna |
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | ■ | ■ |
| Zmiana czasu długości zwolnienia lekarskiego z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE | ■ | ■ |
| Zmiana utraty QALY za hospitalizację z powodu RVGE | ■ | ■ |
| Zwiększenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | ■ | ■ |
| Zmniejszenie o 20% liczby hospitalizacji z RVGE w populacji dzieci | ■ | ■ |

4 Dyskusja

4.1 Metody i wyniki

Dostępne dane i metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę, adaptując go do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Miarą wyników efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Model ten został wcześniej wykorzystany w innej opublikowanej analizie ekonomicznej - Itzler 2013.

Model szacował koszty i efekty zdrowotne w horyzoncie 5-letnim. Wyniki analizy przedstawiono w przeliczeniu na jedno dziecko zaszczepione. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy społecznej.

Skuteczność szczepionki w modelu została określona w pierwszej kolejności na podstawie wyników analizy klinicznej lub badania REST (włączonego do analizy klinicznej). W przypadku braku danych z badania REST wykorzystano dane z dużego obserwacyjnego badania Boom 2010 przeprowadzonego w USA.

Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane dotyczące absencji w pracy rodziców pochodziły z badania opinii społecznej Kantar 2019, przeprowadzonego wśród opiekunów dzieci, u których wystąpiło zakażenie rotawirusami. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

Założono, że wystąpienie porady u lekarza POZ a także konsultacji na izbie przyjęć nie generuje dodatkowych kosztów, ze względu na sposób finansowania tych świadczeń bezpośrednio niezależny od liczby udzielonych porad. Uwzględnione oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby udzielanych porad i konsultacji mogą być tym samym niedoszacowane. Należy przewidywać, że wprowadzenie szczepionki zmniejszy liczbę konsultacji lekarskich z powodu rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit u dzieci, co wpłynie na poprawę dostępności do lekarza pediatry.

Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia rotawirusami przyjęto za Zarządzeniem Prezesa NFZ 38/2019/DSOZ w wysokości 2 700 zł. W oszacowaniu nie korzystano ze średniego kosztu hospitalizacji wg danych JGP w grupie P22 ze względu na zmianę wyceny hospitalizacji w sekcji P (Choroby dziecięce), która nastąpiła od 2018 roku. Średni koszt hospitalizacji za ostatni dostępny rok 2017 w grupie P22 wg statystyk JGP wyniósł 1 874,89 zł (NFZ 2019) co było wynikiem niższej wyceny hospitalizacji krótkoterminowej (np. 1350 zł za hospitalizację krótsze niż 3 dni wg Zarządzenia 73/2017/DSOZ). Na mocy Zarządzenia 66/2018/DSOZ z dnia 1 sierpnia 2018 roku hospitalizacja w całej sekcji P rozliczana jest bez względu na czas jej trwania. Wobec zmian w rozliczaniu hospitalizacji w grupie P22, uzasadnione jest przyjęcie kosztu hospitalizacji wg aktualnej wyceny świadczenia z Zarządzenia.

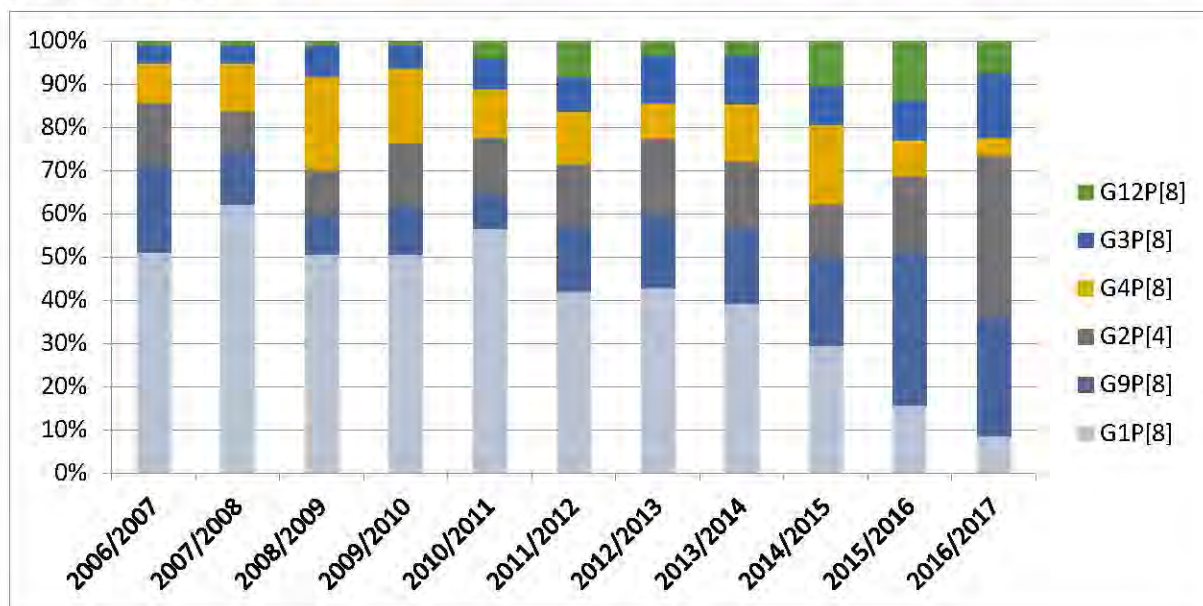
Wyniki

Zgodnie z najnowszymi opublikowanymi danymi *European Rotavirus Surveillance Network* (EuroRotaNet) dystrybucja genotypów rotawirusa w kolejnych sezonach epidemicznym ulega istotnym zmianom, które zobrazowano na poniższym wykresie (Ryc. 5). Szczepionka

RotaTeq® zapewnia więc najszerszy zakres bezpośredniej ochrony przeciwko 87% genotypów rotawirusów najczęściej krążących w środowisku i wywołujących zachorowania. Odpowiednio zakres ochrony w przypadku szczepionki monowalentnej wynosi 48% genotypów krążących w środowisku (EuroRotaNet 2018).

Zmiany dystrybucji genotypów rotawirusa w kolejnych sezonach epidemicznych wskazuje na konieczność zapewnienia szerokiego zakresu bezpośredniej ochrony względem genotypów rotawirusa najczęściej wywołujących zachorowania.

Ryc. 5. Dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa w latach 2006-2016 w Europie (EuroRotaNet 2018).



Wyniki analizy wskazują na zmniejszenie liczby epizodów zakażeń rotawirusowych w tym tych wymagających hospitalizacji, co wiąże się z zyskiem [REDACTED] QALY na jedno dziecko zaszczepione w horyzoncie 5-letnim. W perspektywie płatnika, koszt zaszczepienia jest niższy niż koszty unikniętych hospitalizacji, więc objęcie finansowaniem szczepień przeciwko rotawirusom szczepionką RotaTeq® generuje oszczędności wynikające w głównej mierze ze zmniejszenia liczby hospitalizacji. [REDACTED]

[REDACTED] Zaznaczyć należy, że w analizie nie uwzględniono kosztów wynikających z przebywania rodziców na zwolnieniu lekarskim z powodu zakażenia się rotawirusem od dziecka. Jak wskazują badania Kantar 2019, 53% rodziców zaraża się od dziecka chorującego na RVGE (Kantar 2019), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania dotyczące efektywności praktycznej pięciowalentnej szczepionki przeciwko rotawirusom, po wprowadzeniu powszechnych szczepień, wskazują że w Stanach Zjednoczonych przy wyszczepialności ok. 60% nastąpiło zmniejszenie liczby rozpoznanych zakażeń rotawirusowych o 64% (Glass 2011). Autorzy przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych oszacowali efektywność masowych szczepień w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu rotawirusowych zakażeń w państwach Europejskich takich jak Finlandia, Austria czy Belgia na od 78% do 93% (Karafillakis 2015) a w państwach o niskim wskaźniku umieralności dzieci na od 84% do 90% (Jonesteller 2016). Tym samym wyniki badań obserwacyjnych wspierają wyniki zdrowotne uzyskane w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

4.2 Wyniki innych analiz

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej szczepionki, który dotyczył państw europejskich. Metodykę przeglądu opisano w aneksie (6.1).

Efektywność kosztowa w głównej mierze zależy od przyjętego kosztu szczepienia oraz uwzględnienia kosztów pośrednich i/lub odporności zbiorowiskowej po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom.

Porównanie odnalezionych analiz zestawiono w formie tabeli (Tab. 31).

Tab. 31. Zestawienie metodyki i wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla szczepionki RotaTeq®.

| Analiza | Typ modelu | Kraj analizy | Wyniki |
|---|---|----------------|--|
| Ahmeti 2015 | Stacyczny model kohortowy, ang. <i>static cohort model</i> . Horyzont 59 miesięcy | Albania | Dla szczepionki RotaTeq® ICER wyniósł 5047 dolarów/DALY z perspektywy płatnika i 3556 dolarów/DALY z perspektywy społecznej. Szczepienie za pomocą RotaTeq® jest efektywne kosztowo z perspektywy płatnika i wysoce efektywne kosztowo z perspektywy społecznej. |
| Aidelsburger 2014 | Model Markowa. Horyzont 5-letni. | Niemcy | ICUR względem braku szczepień dla szczepionki RotaTeq® wyniósł 142 732 euro/QALY. Analiza progowa wykazała, że oszczędności mogą wystąpić przy koszcie za cykl szczepienia równym 52,95 euro. |
| Atkins 2012 | Model dynamiczny ang. <i>dynamic transmission model</i> | Anglia i Walia | Stwierdzono efektywność kosztową w scenariuszu podstawowym przy cenie 60 funtów za cykl szczepień, ICUR=27 133 funtów za QALY. |
| Bilcke 2007 | Model deterministyczny, stacyczny ang. <i>deterministic compartmental static model</i> Horyzont 7-letni. | Belgia | Perspektywa płatnika ICUR=68321 euro/QALY Perspektywa społeczna ICUR=29618 euro/QALY |
| Bilcke 2009a | Model deterministyczny, stacyczny ang. <i>deterministic compartmental static model</i> Horyzont 7-letni. | Belgia | Perspektywa płatnika ICUR=65767 euro/QALY Perspektywa społeczna ICUR=30227 euro/QALY |
| Bruijning-Verhagen 2013 | Model decyzyjny, uwzględniono całą populację nie tylko kohortę zaszczepioną. Horyzont 20-letni. | Holandia | Wyniki dla powszechnych szczepień: Perspektywa płatnika: ICUR= 77400 euro/QALY, po uwzględnieniu efektu <i>herd immunity</i> ICUR=60400 euro/QALY Perspektywa społeczna: ICUR = 47500 euro/QALY, po uwzględnieniu efektu <i>herd immunity</i> ICUR = 29100 euro/QALY Szczepionka jest efektywna kosztowo z perspektywy społecznej po uwzględnieniu występowania efektu <i>herd immunity</i> . |
| Bruijning-Verhagen 2018 (uaktualnienie Bruijning-Verhagen 2013) | Jak w Bruijning-Verhagen 2013 | Holandia | Zarówno z perspektywy płatnika jak i z perspektywy społecznej masowe szczepienie RotaTeq® przynosi oszczędności przy cenie rynkowej 135 euro za cykl. ICUR = 51277 euro/QALY przy cenie 75 euro za cykl w perspektywie społecznej oraz 72021 euro/QALY z perspektywy płatnika. |

| Analiza | Typ modelu | Kraj analizy | Wyniki |
|------------------------------------|--|----------------------------|--|
| | | | Przy cenie za cykl 32 euro szczepienie masowe staje się kosztowo neutralne. |
| Dhont 2008 | Model decyzyjny. Horyzont 5-letni. | Belgia | Brak analizy inkrementalnej. Szczepienie wiąże się m.in. ze zmniejszeniem o 76,3% liczby zachorowań (do 21194) na RVGE oraz o 82,8% liczby hospitalizacji (do 4852). Koszt inkrementalny to 7,01 mln euro z perspektywy płatnika oraz 5,51 mln euro z perspektywy społecznej. |
| Giammanco 2009 | Model decyzyjny Horyzont 5-letni. | Włochy | Koszt zapobiegnięcia jednemu zachorowaniu to 96,44 euro z perspektywy płatnika. Z perspektywy społecznej program szczepień generuje oszczędności. Oszczędności występują dla ceny szczepionki <46,25 i równej 117,5 euro odpowiednio z perspektywy płatnika i społecznej. |
| Huet 2007 | Model decyzyjny, kohortowy. Horyzont 5-letni. | Francja | Dodatkowe koszty szczepień od 9,4 do 34 mln euro z perspektywy społecznej i od 16,4 do 32,4 mln euro z perspektywy płatnika. Szczepienie pozwala uniknąć 249400 zachorowań, 25661 hospitalizacji z powodu RVGE, 81162 konsultacji na izbie przyjęć, 39913 porad lekarskich oraz 11 zgonów. |
| Imaz 2011 (hiszpańska agencja HTA) | Model Markowa. Horyzont 5-letni. | Hiszpania | Perspektywa płatnika: ICUR=280338 euro/QALY (brak efektywności kosztowej) Perspektywa społeczna: ICUR=210167 euro/QALY (brak efektywności kosztowej). Efektywność kosztowa obserwowana po zmniejszeniu kosztu dawki szczepionki o połowę, tj. do 21 euro. |
| Imaz 2013 | Model Markowa Horyzont 5-letni. | Hiszpania | ICUR = 280338 euro za QALY z perspektywy płatnika ICUR = 210167 euro za QALY z perspektywy społecznej |
| Imaz 2014 | Model Markowa. Horyzont 5-letni. | Hiszpania | Perspektywa płatnika: ICUR=280338 euro/QALY Perspektywa społeczna: ICUR=210167 euro/QALY Zgodnie z publikacją szczepionka nie jest efektywna kosztowo przy cenie w scenariuszu podstawowym 44,5 euro za dawkę. |
| Jit 2007 | Model kohortowy. Horyzont 5-letni. | Anglia i Walia | ICUR względem braku szczepień: dla szczepionki RotaTeq® =79900 funtów za QALY |
| Jit 2009 | Model Markowa | Belgia, Anglia i Walia, | ICUR: |

| Analiza | Typ modelu | Kraj analizy | Wyniki |
|-----------------------------------|--|--|--|
| | Horyzont 5-letni | Finlandia, Francja, Holandia | Belgia = 79000 euro/QALY Anglia i Walia = 160000 euro/QALY Finlandia = 34000 euro/QALY Francja = 96000 euro/QALY Holandia = 64000 euro/QALY |
| Jit 2010 (uaktualnienie Jit 2009) | Jak w Jit 2009 | Belgia, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Holandia | Belgia = 75000 euro/QALY Anglia i Walia = 150000 euro/QALY Finlandia = 27000 euro/QALY Francja = 84000 euro/QALY Holandia = 94000 euro/QALY Efektywność kosztową określoną przez próg 30000 euro/QALY zaobserwowano tylko dla Finlandii |
| Lorgelly 2008 | Model decyzyjny. Horyzont 5-letni. | Wielka Brytania | Z perspektywy społecznej szczepienie jest interwencją dominującą. Z perspektywy płatnika dodatkowy koszt uniknięcia hospitalizacji wyniósł 2527 funtów. Zgodnie z opinią autorów koszt zaoszczędzonego życia, tj. 177212 jest znacznie większy niż dopuszczalny próg efektywności. |
| Mangen 2010 | Model decyzyjny, uwzględniono całą populację nie tylko kohortę zaszczepioną. Horyzont 20-letni. | Holandia | Perspektywa płatnika: ICUR= 58000 euro/DALY Perspektywa społeczna: ICUR = 54000 euro/DALY Szczepionka nie jest efektywna kosztowo. |
| Melliez 2008 | Model Markowa Horyzont 35 miesięcy. | Francja | ICUR względem braku szczepień = 151000 euro za QALY |
| Newall2007 | Model Markowa. | Australia | ICUR względem braku szczepień z perspektywy płatnika: dla szczepionki RotaTeq® =67681 dolarów za QALY Szczepionka generuje oszczędności z perspektywy społecznej. |
| Perez-Rubio 2011 | Model decyzyjny. Horyzont 5-letni. | Hiszpania | Perspektywa płatnika: ICUR=74959 euro/QALY Perspektywa społeczna: ICUR=45624 euro/QALY Zgodnie z publikacją szczepionka nie jest efektywna kosztowo. |

| Analiza | Typ modelu | Kraj analizy | Wyniki |
|--|--|--------------|---|
| Rozenbaum 2011 | Model decyzyjny. Horyzont 5-letni. | Holandia | Analiza progowa dla zakresu 20-50 tys. euro za QALY wykazała, że szczepienie jest efektywne kosztowo przy cenie 57,76-77,71 euro za cykl. |
| Samdal 2009 (norweska agencja HTA) | Model decyzyjny Markowa Horyzont dożywotni. | Norwegia | Perspektywa płatnika: ICER = 762000 NOK/QALY (nieefektywna kosztowo) Perspektywa społeczna: ICER= 104000 NOK/QALY (efektywna kosztowo) |
| Syriopouolu 2011 | Model decyzyjny Horyzont 5-letni. | Grecja | Wyniki analizy: Koszt całkowity leczenia bez szczepień: 7582206 euro Koszt całkowity leczenia ze szczepieniem: 1645441 euro Koszt szczepień: 9,7 mln euro Liczba unikniętych hospitalizacji: 1698 Liczba unikniętych zachorowań: 37692 Nie przedstawiono analizy inkrementalnej |
| Tilson 2011 | Model Markowa Horyzont 5-letni. | Irlandia | ICER=119298 euro/QALY z perspektywy płatnika (nieefektywna kosztowo) |
| Tu 2013 (uaktualnienie Rozenbaum 2011) | Jak w Rozenbaum 2011 | Holandia | Analiza progowa dla zakresu 20-50 tys. euro za QALY wykazała, że szczepienie jest efektywne kosztowo przy cenie 78-102 euro za cykl bez uwzględnienia efektu pośredniego szczepienia oraz 91-122 euro po uwzględnieniu efektu <i>herd immunity</i> . |
| Yamin 2016 | Model dynamiczny ang. <i>dynamic transmission model</i> | Francja | Z perspektywy społecznej ICER wyniósł 28 000 i 39 500 euro/QALY odpowiednio przy cenie za cykl szczepienia 115 euro i 135 euro. Z perspektywy płatnika, przy 65% refundacji szczepienia ICER wyniósł do 12500 do 20000 euro za QALY w zależności od ceny za cykl jw. |
| Zomer 2008 | Analiza kosztów konsekwencji. Analiza dla 1 roku szczepień. | Holandia | Szczepienie nie jest efektywne kosztowo przy założonej cenie szczepionki. Wartość ICUR z perspektywy płatnika to 124000 euro/DALY i 211000 euro/LYG, a z perspektywy społecznej 119000 euro/DALY and 204000 euro/LYG. Oszczędności rejestrowane są przy koszcie szczepienia dziecka <24 euro. |

4.3 Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy jest brak niektórych polskich danych, tj. liczby konsultacji na izbie przyjęć i porad u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wynikających z infekcji rotawirusowych. Wykorzystano dane z badania przeprowadzonego w kilku państwach europejskich (badanie REVEAL). Niemniej jednak oszacowana liczba wizyt u lekarza POZ z powodu zakażenia rotawirusowego w niniejszej analizie jest zbliżona do oszacowanej na podstawie innych źródeł liczby konsultacji, prezentowanej przez Korycką i wsp. (2014).

Koniecznym było przyjęcie założeń dotyczących skuteczności szczepionki w przypadku niepełnych schematów szczepień, których udział jest jednak niewielki w populacji zaszczepionych (ok. 6%). Tym samym wpływ tego parametru na wyniki analizy jest marginalny. Założono również 50% skuteczność szczepionki względem genotypów nie szczepionkowych. Według badania przeprowadzonego w polskiej populacji udział genotypów chorobotwórczych, nie zawartych w szczepionce RotaTeq®, nie przekracza 3,5% (Mrukowicz 2003).

Opublikowane dane wskazują na możliwość występowania odporności zbiorowiskowej (Lopman 2011, Paulke-Korinek 2013, Baker 2019). Ze względu na typ modelu nie uwzględniono skuteczności pośredniej szczepień na inne grupy wiekowe niż populacja zaszczepiona.

5 Wnioski

[Redacted content]

6 Aneks

6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających analizy ekonomiczne porównujące szczepionkę RotaTeq® z brakiem szczepień:

- MEDLINE (PubMed): do 29.05.2019,
- EMBASE (Embase.com): do 29.05.2019,
- Cochrane: do 29.05.2019.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 32, Tab. 33, Tab. 34). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Do włączano analizy dotyczące państw europejskich w celu lepszego odniesienia wyników analiz ekonomicznych do populacji polskiej. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

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

| | |
|-------------------------------|---|
| <i>Metoda badania:</i> | analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne szczepienia przeciwko rotawirusom, dotyczące państw europejskich |
| <i>Populacja:</i> | populacja dzieci zaszczepiona w 1. roku życia |
| <i>Rodzaj interwencji:</i> | Szczepionka przeciwko rotawirusom RotaTeq® w pierwszym roku życia |
| <i>Porównanie</i> | brak szczepienia |
| <i>Stan publikacji</i> | badania opublikowane w formie pełnotekstowej |
| <i>Ograniczenia językowe:</i> | angielski, polski |

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono a diagramie PRISMA (Ryc. 6). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 4.2, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 35.

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 29.05.2019.

| | | |
|----|--|-----------|
| 1 | "RotaTeq" [Supplementary Concept] | 259 |
| 2 | "RotaTeq" [tw] | 434 |
| 3 | "pentavalent rotavirus vaccine" [tw] | 147 |
| 4 | "RV5" [tw] | 339 |
| 5 | "Rotavirus Vaccines" [Mesh] | 2 170 |
| 6 | (#1 or #2 or #3 or #4 or #5) | 2 447 |
| 7 | "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] | 2 861 |
| 8 | "Quality of Life"[Mesh] | 176 456 |
| 9 | "Value of Life"[Mesh] | 5 647 |
| 10 | "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] | 11 035 |
| 11 | "Models, Economic"[Mesh] | 14 148 |
| 12 | "Markov Chains"[Mesh] | 13 413 |
| 13 | "Monte Carlo Method"[Mesh] | 26 744 |
| 14 | "Decision Trees"[Mesh] | 10 566 |
| 15 | economic* [tw] | 638 493 |
| 16 | cost* [tw] | 536 256 |
| 17 | costing* [tw] | 4 505 |
| 18 | costly [tw] | 32 600 |
| 19 | costed [tw] | 325 |
| 20 | price* [tw] | 34 132 |
| 21 | pricing* [tw] | 4 962 |
| 22 | pharmacoeconomic* [tw] | 3 837 |
| 23 | "quality of life" [tw] | 299 682 |
| 24 | qol* [tw] | 35 090 |
| 25 | hrqol* [tw] | 14 555 |
| 26 | "Quality adjusted life year*" [tw] | 4 737 |
| 27 | qaly* [tw] | 9 486 |
| 28 | cba [tw] | 26 394 |
| 29 | cea [tw] | 21 674 |
| 30 | cua [tw] | 1 145 |
| 31 | utilit* [tw] | 189 767 |
| 32 | markov* [tw] | 26 357 |
| 33 | "monte carlo" [tw] | 53 384 |
| 34 | "decision tree" [tw] | 6 277 |
| 35 | "decision model" [tw] | 1 657 |
| 36 | (#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35) | 1 547 836 |

| | | |
|----|------------|-----|
| 37 | #6 and #36 | 442 |
|----|------------|-----|

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie EMBASE, na dzień 29.05.2019.

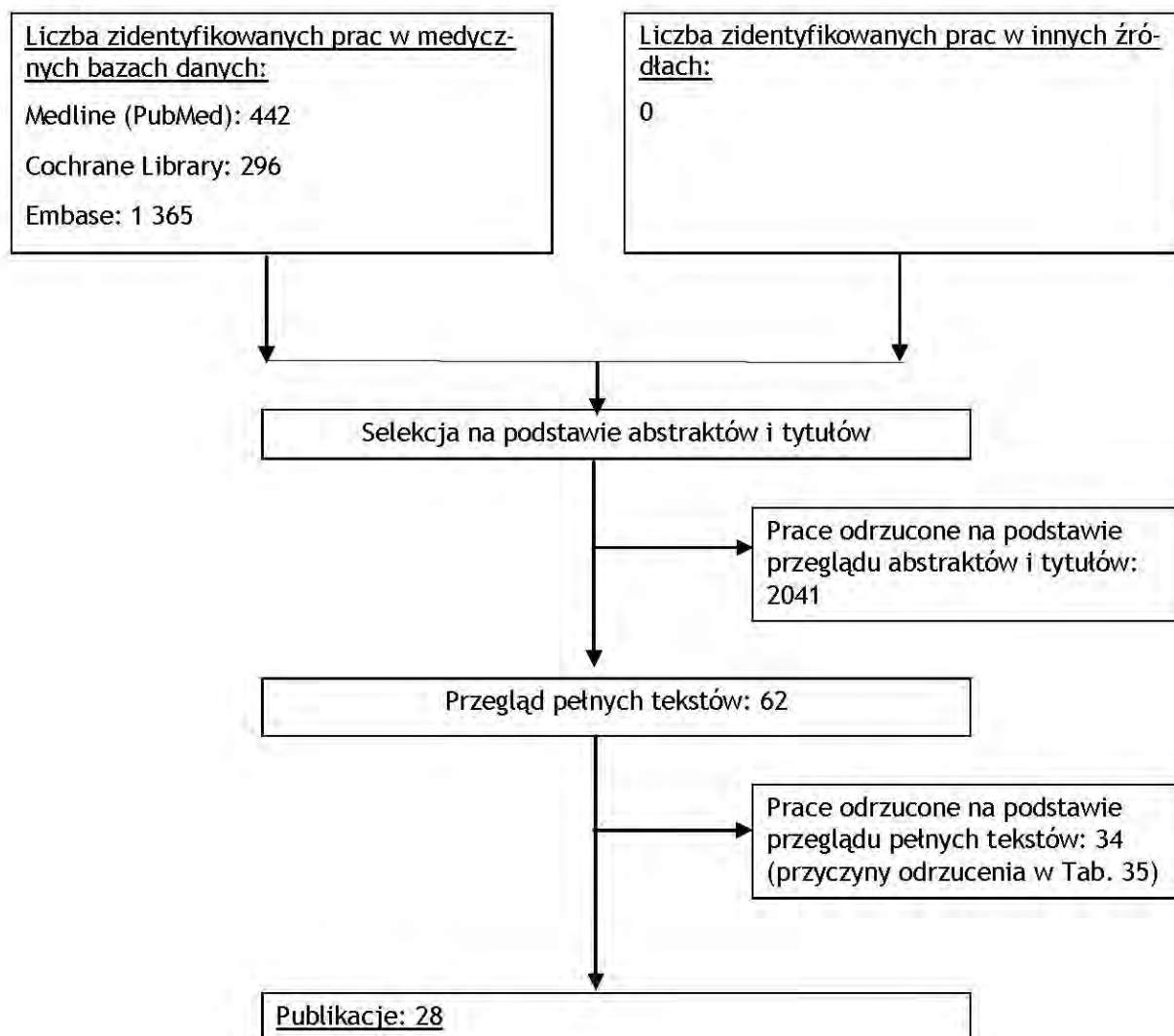
| | | |
|----|--|-----------|
| 1 | 'health economics'/exp AND [embase]/lim | 578 336 |
| 2 | 'quality of life'/exp AND [embase]/lim | 383 084 |
| 3 | 'value of life':ab,ti AND [embase]/lim | 219 |
| 4 | 'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim | 21 372 |
| 5 | 'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim | 25 335 |
| 6 | 'decision tree'/exp AND [embase]/lim | 7 065 |
| 7 | economic*:ab,ti AND [embase]/lim | 228 130 |
| 8 | cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim | 578 761 |
| 9 | price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim | 39 264 |
| 10 | pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim | 7 037 |
| 11 | expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim | 55 489 |
| 12 | value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim | 4 594 |
| 13 | 'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim | 321 571 |
| 14 | hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim | 20 810 |
| 15 | quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim | 21 896 |
| 16 | qaly*:ab,ti AND [embase]/lim | 16 391 |
| 17 | cba:ab,ti AND [embase]/lim | 10 748 |
| 18 | cea:ab,ti AND [embase]/lim | 28 035 |
| 19 | cua:ab,ti AND [embase]/lim | 1 033 |
| 20 | utilit*:ab,ti AND [embase]/lim | 222 153 |
| 21 | markov*:ab,ti AND [embase]/lim | 20 812 |
| 22 | 'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim | 31 111 |
| 23 | decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim | 117 802 |
| 24 | 'RotaTeq'/exp AND [embase]/lim | 1 804 041 |
| 25 | 'pentavalent rotavirus vaccine'/exp AND [embase]/lim | 4 679 |
| 26 | 'rv5' AND [embase]/lim | 4 679 |
| 27 | 'rotavirus vaccines'/syn AND [embase]/lim | 292 |
| 28 | #24 OR #25 OR #26 OR #27 | 5 221 |
| 29 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 5 354 |
| 30 | #28 AND #29 | 1 365 |

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 29.05.2019.

| | | |
|---|---|-----|
| 1 | (RotaTeq):ti,ab,kw | 48 |
| 2 | (pentavalent rotavirus vaccine):ti,ab,kw | 97 |
| 3 | (RV5):ti,ab,kw | 48 |
| 4 | MeSH descriptor: [Rotavirus Vaccines] explode all trees | 212 |

| | | |
|---|----------------------|-----|
| 5 | #1 or #2 or #3 or #4 | 296 |
|---|----------------------|-----|

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 35. Publikacje odrzucone wraz z przyczynami odrzucenia podczas przeglądu pełnych tekstów publikacji w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

| Kod badania | Przyczyna odrzucenia |
|--------------------------|---|
| Al-Aidaros 2017 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Alkoshi 2014 | Celem analizy było porównanie szczepień przeciwko rotawirusom, bez uwzględnienia rodzaju szczepionki. Nie przedstawiono wyników porównania między szczepionką RotaTeq® a brakiem szczepień. |
| Atherly 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Bakir 2013 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Bilcke 2009b | Przegląd analiz ekonomicznych. |
| Centenari 2010 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Chotivitayatarakorn 2010 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Constenla 2008 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |

| Kod badania | Przyczyna odrzucenia |
|----------------------|---|
| Constenla 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Cui 2016 | Celem analizy było porównanie szczepionki Roteteq® z inną szczepionką rotawirusową. Nie przedstawiono wyników porównania między szczepionką RotaTeq® a brakiem szczepień. |
| De Soarez 2008 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Diez-Domingo 2010 | Nie zawiera informacji o kosztach szczepień. |
| Fischer 2005 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Fisman 2012 | Celem analizy było porównanie szczepionki Roteteq® z inną szczepionką rotawirusową. Nie przedstawiono wyników porównania między szczepionką RotaTeq® a brakiem szczepień. |
| Flem 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. Schemat dwudawkowy. |
| Freiesleben 2014 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Gebremeskel 2014 | Abstrakt konferencyjny. |
| Hoshi 2017 | Analiza dotyczy efektywności kosztowej szczepionki przeciwko rotawirusom, bez względu na producenta. |
| Iskabaeva 2007 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Kilgore 2013 | Nie zawiera informacji o kosztach szczepień. |
| Li 2015 | Abstrakt konferencyjny. |
| Liu 2012 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej (schemat dwudawkowy). |
| Mousavi Jarrahi 2016 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Pan 2015 | Przegląd analiz ekonomicznych dotyczących różnych szczepionek. |
| Panatto 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Panatto 2011 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Podewils 2005 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Preda 2014 | Abstrakt konferencyjny. |
| Rheingans 2007 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Rheingans 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. |
| Wang 2009 | Nie zawiera informacji o kosztach szczepień. |
| Weycker 2009 | Celem analizy było porównanie szczepionki Roteteq® z inną szczepionką rotawirusową. Nie przedstawiono wyników porównania między szczepionką RotaTeq® a brakiem szczepień. |
| Wilopo 2009 | Analiza dotyczy innej szczepionki przeciwrotawirusowej. Schemat dwudawkowy. |
| Zohu 2014 | Brak wyników dla szczepionki RotaTeq®. |

6.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 29.05.2019 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 36)

Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

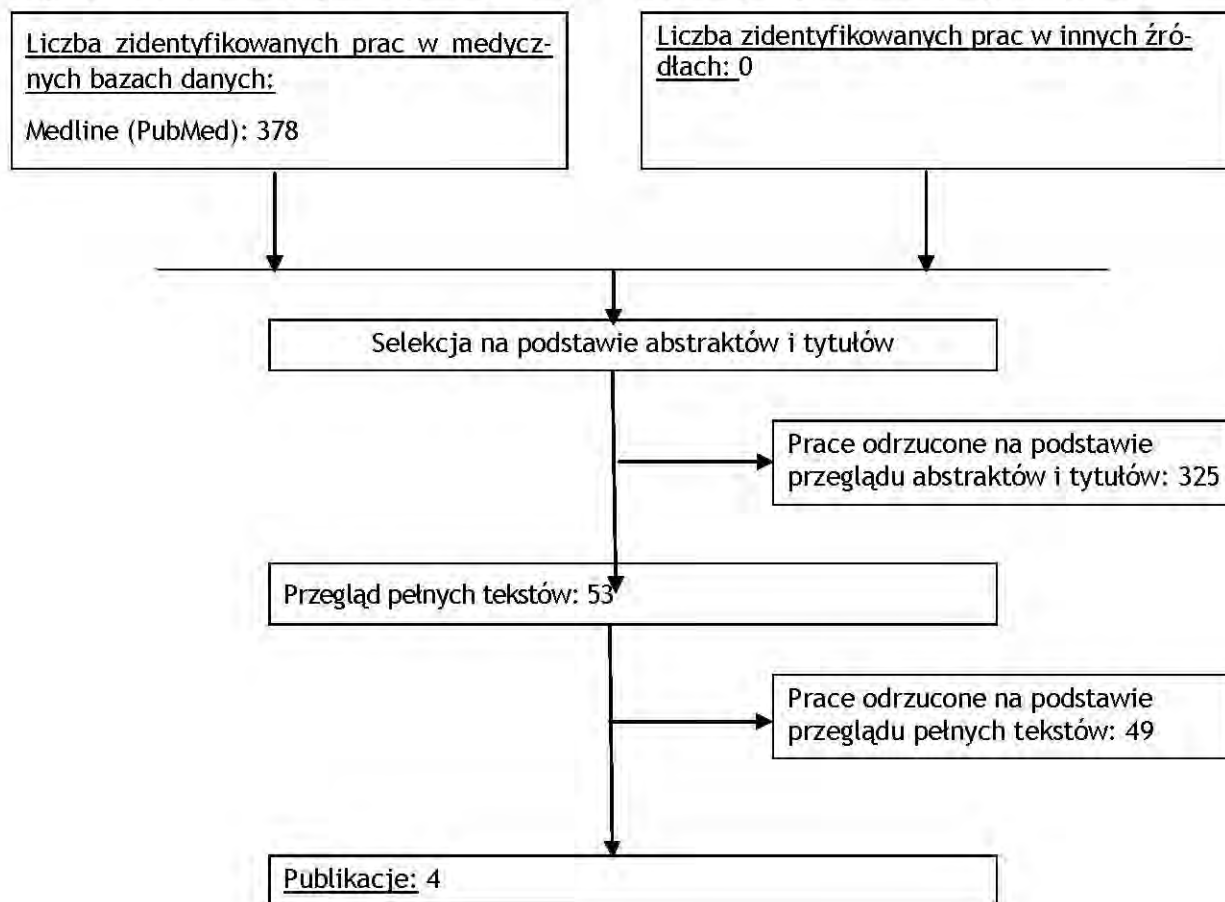
Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

| | |
|-------------------------------|--|
| <i>Metoda badania:</i> | użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z opisanymi w modelu; użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D lub metodą bezpośrednią; w miarę możliwości z jednego źródła |
| <i>Populacja:</i> | Populacja dzieci w wieku do ukończenia 5 r.ż. z zakażeniem rotawirusowym. Włączano jedynie analizy dotyczące państw o podobnej śmiertelności na zakażenia rotawirusowe wśród dzieci (jak podczas selekcji badań randomizowanych do analizy klinicznej tzn. poziom A, B i C wg klasyfikacji WHO). |
| <i>Stan publikacji</i> | pełne teksty |
| <i>Ograniczenia językowe:</i> | angielski, polski |

Tab. 36. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 29.05.2019 r.

| | | |
|----|---|-----------|
| 1 | "Rotavirus Infections"[Mesh] | 7 481 |
| 2 | "Gastroenteritis"[Mesh] | 209 504 |
| 3 | gastroenteritis [tw] | 24 527 |
| 4 | (#2 or #3) | 218 607 |
| 5 | infection [tw] | 1 121 363 |
| 6 | rotavirus [tw] | 14 769 |
| 7 | (#5 or #6) | 1 131 463 |
| 8 | (#4 and #7) | 27 667 |
| 9 | rotavirus gastroenteritis [tw] | 1 102 |
| 10 | RVGE [tw] | 156 |
| 11 | RGE [tw] | 456 |
| 12 | rotavirus infection [tw] | 2 262 |
| 13 | (#1 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12) | 32 781 |
| 14 | short form 36 [tw] | 9 509 |
| 15 | SF36 [tw] | 1 171 |
| 16 | EQ 5D [tw] | 6 983 |
| 17 | EQ5D [tw] | 501 |
| 18 | EuroQoL [tw] | 4 843 |
| 19 | EQ-5D-3L [tw] | 709 |
| 20 | health utilities index [tw] | 674 |
| 21 | HUI [tw] | 1 111 |
| 22 | quality of well being [tw] | 329 |
| 23 | QWB [tw] | 196 |
| 24 | visual analogue scale [tw] | 21 822 |
| 25 | VAS [tw] | 45 147 |
| 26 | Utility [tw] | 184 384 |
| 27 | quality adjusted life [tw] | 16 659 |
| 28 | QALY [tw] | 7 826 |
| 29 | Time trade-off [tw] | 1 124 |
| 30 | standard gamble [tw] | 817 |
| 31 | health status indicator [tw] | 44 |
| 32 | cost-utility [tw] | 4 396 |
| 33 | quality of life [tw] | 300 184 |
| 34 | "Quality of Life"[Mesh] | 176 728 |
| 35 | (#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34) | 539 062 |
| 36 | (#35 and #13) | 378 |

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



| Kod badania | Przyczyna odrzucenia |
|--------------------------|---|
| Aidelsburger 2014 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Al Awaidy 2014 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Alkoshi 2014 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania tuteckiego. |
| Álvarez Aldeán 2014 | Brak wartości użyteczności pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Bakir 2013 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Bilcke 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Bruijning-Verhagen 2013 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Chodick 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Chotivitayatarakorn 2010 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Coyle 2012 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Cui 2016 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Diez 2012 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Fisman 2012 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Gibney 2014 | Publikacja wtórna. Wartości do oszacowania DALY. |
| Goossens 2008 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Gualano 2018 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |

| Kod badania | Przyczyna odrzucenia |
|---------------------|--|
| Hansen Edwards 2017 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Hauber 2011 | Brak wartości użyteczności pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Ho 2008 | Publikacja wtórna. Wartości do szacowania DALY. |
| Hoshi 2017 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Imaz 2013 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Imaz 2014 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Itzler 2011 | Publikacja wtórna. |
| Itzler 2013 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Jit 2007 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Jit 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Kim 2009 | Publikacja wtórna. Wartości do szacowania DALY. |
| Kim 2010 | Publikacja wtórna. Wartości do szacowania DALY. |
| Kotirum 2017 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Laizane 2018 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Lorgelly 2008 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Mangen 2010 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Martí 2015 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Martin 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Melliez 2008 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Milne 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Newall 2007 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Perez-Rubio 2011 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Reyes 2017 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Rozenbaum 2011 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego i brytyjskiego. |
| Sato 2011 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Shim 2009 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Standaert 2008 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego. |
| Suwantika 2013 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego i brytyjskiego. |
| Suwantika 2013b | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego i brytyjskiego. |
| Tilson 2011 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Tu 2012 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania kanadyjskiego. |
| Tu 2013 | Brak wartości użyteczności w publikacji pozwalającej na wyznaczenie QALY. |
| Yamin 2016 | Publikacja wtórna, wartości pochodzą z badania brytyjskiego i kanadyjskiego. |

6.3 Badanie opinii społecznej Kantar 2019

Badanie opinii społecznej przeprowadzone przez Kantar Polska SA zrealizowano w kwietniu i maju 2019 roku w formie badania jakościowego na próbie 18 kobiet oraz badania ilościowego na próbie 500 kobiet. Próbę badaną stanowiła reprezentatywna grupa matek dzieci w wieku od 6 tyg. do 5 lat, które same bądź z ojcem dziecka podejmują decyzję o szczepieniach. Badanie zrealizowano drogą wywiadów internetowych na przełomie kwietnia i maja

2019 roku. Celem badania było określenie m.in. poziomu świadomości rodziców dotyczących zagrożenia zakażeniami rotawirusami, poziomu znajomości i postaw wobec szczepień przeciwko rotawirusom, wystąpienia zachorowań rotawirusowych u dzieci badanych i podjętych działań po ich wystąpieniu (Kantar 2019).

Poniżej zaprezentowano wyniki badania Kantar 2019 odnoszące się do czasu hospitalizacji dzieci, u których wystąpiło zakażenie i absencja w pracy z powodu opieki nad dzieckiem z RVGE.

Długość hospitalizacji z powodu RVGE

Według deklaracji rodziców 9-11% dzieci w wieku od 6 tyg. do 5 lat z zakażeniem rotawirusowym jest hospitalizowanych z powodu RVGE. Średni czas hospitalizacji w badaniu wyniósł 5,23 dnia a mediana 5 dni.

Tab. 37. Rozkład oraz średnia i mediana czasu trwania hospitalizacji dzieci z powodu RVGE w badaniu Kantar 2019.

| Liczba dni hospitalizacji z powodu RVGE | Odsetek hospitalizowanych dzieci |
|---|----------------------------------|
| 1 dzień | 6% |
| 3 dni | 20% |
| 4 dni | 8% |
| 5 dni | 23% |
| 6 dni | 4% |
| 7 dni | 19% |
| 8 dni | 4% |
| 10 dni | 4% |
| 12 dni | 3% |
| nie wiem/nie pamiętam | 9% |
| średnia | 5,23 |
| mediana | 5 |

Zwolnienie lekarskie rodziców z powodu wystąpienia RVGE u dziecka

Według odpowiedzi respondentów 65% rodziców korzystało ze zwolnienia lekarskiego z tytułu opieki nad dzieckiem, u którego wystąpiło RVGE. Czas trwania zwolnienia opiekunów dzieci zestawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Czas trwania zwolnienia lekarskiego opiekunów z tytułu opieki nad dzieckiem z RVGE w badaniu Kantar 2019.

| Parametr | Długość zwolnienia lekarskiego [dni] | | |
|----------|--------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| | Wszystkie dzieci | Dzieci hospitalizowane | Dzieci niehospitalizowane |
| średnia | 8,59 | 9,23 | 6,95 |
| mediana | 7 | 7 | 6 |
| minimum | 2 | 3 | 2 |
| maksimum | 27 | 27 | 14 |

6.4 Parametry zmienione w modelu przesłanym przez zleceniodawcę

| Zmieniony parametr | Zakres zmian | Arkusz |
|---|------------------|-----------------|
| Stopy dyskontowe | B3,B4 | Input_Costs |
| Koszt szczepień | B33, B34 | Input_Costs |
| Koszt utraconego dnia pracy | B16 | Input_Costs |
| Kohorta urodzeniowa | B2, C2 | Input_Nat Hist |
| Skumulowane ryzyko wystąpienia 1. Infekcji | B7:G7 | Input_Nat Hist |
| Odsetek zakażeń G1-G4 i G9 | B10:G10 | Input_Nat Hist |
| Rozkład hospitalizacji z powodu RVGE w zależności od wieku | C58:C62 | Input_Nat Hist |
| Skuteczność względem hospitalizacji między 1. A 2. Dawką szczepionki | L5:M6 (D8)* | SE calculations |
| Skuteczność względem zdarzeń na izbie przyjęć między 1. A 2. Dawką szczepionki | K11:M11 (D13)* | SE calculations |
| Skuteczność względem hospitalizacji między 2. A 3. Dawką szczepionki | K17:M18 (D21)* | SE calculations |
| Skuteczność względem zdarzeń na izbie przyjęć między 2. A 3. Dawką szczepionki | K25:M26 (D28)* | SE calculations |
| Skuteczność względem hospitalizacji po 3. Dawce szczepionki | D36:D37 | SE calculations |
| Skuteczność względem zdarzeń na izbie przyjęć po 3. Dawce szczepionki | D38:D39 | SE calculations |
| Liczba dni absencji w pracy na epizod wymagający hospitalizacji, porady u lekarza POZ, konsultacji ostrożyżurowych | D63:D66 | PSA Parameters |
| Odsetek pracujących rodziców, którzy opuścili dni pracy ze względu na epizod wymagający hospitalizacji, porady u lekarza POZ, konsultacji ostrożyżurowych | D68:D71 | PSA Parameters |
| Liczba hospitalizacji, porad u lekarza POZ oraz konsultacji ostrożyżurowych | E58:E61, G58:G61 | PSA Parameters |
| Utracone QALY za epizod zakażenia | E73:E76 | PSA Parameters |
| Koszty opieki medycznej (hospitalizacji) | E78:E80 | PSA Parameters |
| Śmiertelność | Kolumna B i C | Life Expectancy |

* możliwa zmiana parametru bezpośrednio poprzez zmianę wartości komórki umieszczonej w nawiasie

6.5 Metoda uwzględnienia w modelu skuteczności względem objawowych zakażeń rotawirusowych

Dane o skuteczności mogą być zaimplementowane w modelu poprzez zamieszczony w modelu zakres B98:E124 znajdujący się w arkuszu 'Input_Vac' oraz wykorzystanie funkcji programu MS Excel 'szukaj wyniku'.

Aby zmienić wstawione wartości należy:

- dla wartości w 5. i 6. Miesiącu życia wpisać wartość docelową w komórce E104, następnie uruchomić funkcję 'szukaj wyniku' jako cel ustawić komórkę E105, wpisać wartość 0 oraz określić komórkę do zmian na C15 a następnie uruchomić funkcję;
- dla wartości w 1. Roku od zaszczepieniu pełnym schematem wpisać wartość docelową w komórce E113, następnie uruchomić funkcję 'szukaj wyniku' jako cel ustawić komórkę E114, wpisać wartość 0 oraz określić komórkę do zmian na C17 a następnie uruchomić funkcję;
- dla wartości w kolejnych latach życia wpisać wartość docelową w komórce E122, następnie uruchomić funkcję 'szukaj wyniku' jako cel ustawić komórkę E123, wpisać wartość 0 oraz określić komórkę do zmian na C21 a następnie uruchomić funkcję.

Spis rycin

| | |
|--|----|
| Ryc. 1. Struktura modelu za Itzler 2013..... | 10 |
| Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przebycia zakażenia rotawirusem po ukończeniu danego roku życia (oszacowanie własne na podstawie opinii ekspertów (2013) i danych z literatury (Parashar 2003; PZEdsPSO 2017). | 13 |
| Ryc. 3. Inkrementalne koszty z perspektywy płatnika w scenariuszu podstawowym analizy (na jedno dziecko zaszczepione)..... | 35 |
| Ryc. 4. Inkrementalne koszty z perspektywy społecznej w scenariuszu podstawowym analizy (na jedno dziecko zaszczepione)..... | 36 |
| Ryc. 5. Dystrybucja poszczególnych genotypów rotawirusa w latach 2006-2016 w Europie (EuroRotaNet 2018)..... | 40 |
| Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). | 52 |
| Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA)..... | 56 |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. | 7 |
| Tab. 2. Prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji polskiej w zależności od wieku (GUS 2018). | 10 |
| Tab. 3. Przewidywane dalsze trwanie życia w populacji polskiej w zależności od wieku. ... | 12 |
| Tab. 4. Skumulowany odsetek dzieci z przebyłym zakażeniem rotawirusowym (oszacowanie własne na podstawie opinii ekspertów (2013) i danych z literatury (Parashar 2003; PZEdsPSO 2017))..... | 12 |
| Tab. 5. Odsetek objawowych epizodów infekcji rotawirusowej w zależności od wieku na podstawie badania Velazquez 1996..... | 13 |
| Tab. 6. Odsetek dzieci, które otrzymały określoną liczbę dawek szczepionki (Itzler 2013)..... | 15 |
| Tab. 7. Różnica w wyszczepialności pomiędzy pierwszą i ostatnią dawką szczepionki przeciwrotawirusowej na podstawie danych ze strony WHO dla Belgii i Luksemburgu (WHO 2019). | 15 |
| Tab. 8. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności szczepienia względem zakażeń objawowych na podstawie wyników analizy klinicznej oraz badania REST (Vesikari 2006). | 17 |
| Tab. 9. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności szczepionki RotaTeq® w zapobieganiu zakażeniom rotawirusowym. | 18 |
| Tab. 10. Koszt dawki szczepionki RotaTeq® na podstawie ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę. | 19 |
| Tab. 11. Koszt hospitalizacji dzieci z zapaleniem żołądka i jelit wywołanym zakażeniem rotawirusem w grupie P22 - infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit (Załącznik 1a 38/2019/DSOZ). | 19 |
| Tab. 12. Liczba hospitalizacji z powodu zakażenia o potwierdzonym lub prawdopodobnym infekcyjnym podłożu w 2017 roku w grupie JGP P22 (NFZ 2019). | 20 |
| Tab. 13. Liczba porad u lekarza POZ, konsultacji ostrożydrowych i hospitalizacji na 100 dzieci na podstawie badania REVEAL (Van Damme 2007). | 21 |
| Tab. 14. Oszacowanie liczby porad u lekarza POZ i konsultacji na izbie przyjęć z powodu zakażenia rotawirusami w Polsce na podstawie danych z badania REVEAL (Van Damme 2007). | 21 |
| Tab. 15. Oszacowanie jednostki utraconej produktywności. | 22 |
| Tab. 16. Zestawienie przyjętych danych dotyczących formalnej opieki nad dzieckiem z RVGE w zależności od rodzaju epizodu na podstawie badania Kantar 2019..... | 23 |
| Tab. 17. Metodyka odnalezionych badań użyteczności. | 25 |
| Tab. 18. Oszacowanie utraty QALY na podstawie czasu trwania i dekrementu użyteczności dla epizodów. | 25 |
| Tab. 19. Zestawienie parametrów modelu. | 27 |
| Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości. | 29 |
| Tab. 21. Oszacowanie utraty QALY na podstawie czasu trwania i dekrementu użyteczności dla epizodów w analizie wrażliwości. | 31 |

| | |
|--|----|
| Tab. 22. Oszacowanie liczby porad u lekarza POZ i konsultacji ostrożyżurowych dla wariantów analizy wrażliwości: zwiększenie i zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu RVGE o 20%. | 32 |
| Tab. 23. Średnia skuteczność szczepionki względem zakażeń rotawirusowych na podstawie wyników modelu (na jedno zaszczepione dziecko). | 33 |
| Tab. 24. Walidacja zewnętrzna modelu na podstawie danych z Austrii po wprowadzeniu powszechnego szczepienia przeciwko rotawirusom (Paulke-Korinek 2013). | 33 |
| Tab. 25. Wyniki analizy: liczba unikniętych zdarzeń związanych z infekcją rotawirusową w wyniku szczepienia na jedno dziecko zaszczepione - scenariusz podstawowy..... | 34 |
| Tab. 26. Wyniki analizy (na jedno dziecko zaszczepione) - scenariusz podstawowy. | 35 |
| Tab. 27. Analiza progowa dla scenariusza podstawowego. | 36 |
| Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości (na jedno dziecko zaszczepione): perspektywa płatnika. | 36 |
| Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości (na jedno dziecko zaszczepione): perspektywa społeczna. | 37 |
| Tab. 30. Analiza progowa dla scenariuszy analizy wrażliwości..... | 38 |
| Tab. 31. Zestawienie metodyki i wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla szczepionki RotaTeq® | 42 |
| Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 29.05.2019..... | 49 |
| Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie EMBASE, na dzień 29.05.2019. | 50 |
| Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 29.05.2019. | 50 |
| Tab. 35. Publikacje odrzucone wraz z przyczynami odrzucenia podczas przeglądu pełnych tekstów publikacji w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych..... | 52 |
| Tab. 36. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 29.05.2019 r. | 55 |
| Tab. 37. Rozkład oraz średnia i mediana czasu trwania hospitalizacji dzieci z powodu RVGE w badaniu Kantar 2019. | 58 |
| Tab. 38. Czas trwania zwolnienia lekarskiego opiekunów z tytułu opieki nad dzieckiem z RVGE w badaniu Kantar 2019. | 58 |

Bibliografia

- Ahmeti 2015** Ahmeti A, Preza I, Simaku A, Nelaj E, Clark AD, Felix Garcia AG, Lara C, Hoestlandt C, Blau J, Bino S. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Albania. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A201-8.
- Aidelsburger 2014** Aidelsburger P, Grabein K, Böhm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine*. 2014 Apr 7;32(17):1964-74.
- AK 2019** Gawrońska A, Golicki D, Niewada M. Szczepionka RotaTeq® w profilaktyce zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa 2019.
- Alkoshi 2014** Alkoshi S, Maimaiti N, Dahlui M. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination among Libyan children using a simple economic model. *Libyan J ZUS*. 2014 Dec 9;9:26236.
- Álvarez Aldeán 2014** Álvarez Aldeán J, Aristegui J, López-Belmonte JL, Pedrós M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine*. 2014 Jun 24;32(30):3740-51.
- AOTM 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 284/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. o projekcie programu „Szczepienia przeciwko rotawirusom” gminy Kleszczów. Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/opz/2014/OP-284-2014.pdf> [dostęp: 05.06.2019]
- Atherly 2009** Atherly D, Dreibelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus vaccination: Cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis* 2009; 200(SUPPL. 1):S28-S38.
- Atkins 2012** Atkins KE, Shim E, Carroll S, Quilici S, Galvani AP. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6766-76.
- Baker 2019** Baker JM, Dahl RM, Cubilo J, Parashar UD, Lopman BA. Effects of the rotavirus vaccine program across age groups in the United States: analysis of national claims data, 2001-2016. *BMC Infect Dis*. 2019 Feb 22;19(1):186.
- Bakir 2013** 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; 31(6):979-986.
- Bilcke 2007** Bilcke J, Beutels P, Smet F, Hanquet G, Ranst M, Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2007.
- Bilcke 2009a** Bilcke J, Van DP, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and “no medical care” disease impact in Belgium. *ZUS Decis Making* 2009; 29(1):33-50.
- Bilcke 2009b** 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):281-297.
- Boom 2010** Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e199-207.
- Brisson 2010** Brisson M, Senecal M, Drolet M, Mansi JA. Health-related quality of life lost to rotavirus-associated gastroenteritis in children and their parents: a Canadian prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(1):73-75.
- Bruijning-Verhagen 2013** Bruijning-Verhagen P, Mangan MJ, Felderhof M, Hartwig NG, van HM, Winkel L et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. *BMC ZUS* 2013; 11:112.
- Buttery 2007** Buttery JP. Routine rotavirus vaccinations of infants cost US\$138 per case averted and US\$197 190 per life year saved from a societal perspective. *Evid -Based ZUS* 2007;12:153.
- Centenari 2010** 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.
- Chodick 2009** Chodick G, Waisbourd-Zinman O, Shalev V, Kokia E, Rabinovich M, Ashkenazi S. Potential impact and cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of children in Israel. *Eur J Public Health* 2009; 19(3):254-259.

- Chotivitayatarakorn 2010** 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 ZUS Public Health* 2010; 41(1):114-125.
- Constenla 2008** Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, Antil LR, Waldman EA, da Silva LJ. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *J Health Popul Nutr* 2008; 26(4):388-396.
- Constenla 2009** Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25(6):481-490.
- Coyle 2012** Coyle D, Coyle K, Bettinger JA, Halperin SA, Vaudry W, Scheifele DW et al. Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; 23(2):71-77.
- Cui 2016** Cui S, Tobe RG, Mo X, Liu X, Xu L, Li S. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 15;16(1):677.
- De Soarez 2008** de Soarez PC, Valentim J, Sartori AM, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23(4):221-230.
- Dennehy 2011** Dennehy PH, Vesikari T, Matson DO, Itzler RF, Dallas MJ, Goveia MG, DiNubile MJ, Heaton PM, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen). *Hum Vaccin*. 2011 May;7(5):563-8.
- Dhont 2008** Dhont P, Trichard M, Largeron N, Rafia R, Benard S. Burden of rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a pentavalent rotavirus vaccination in Belgium. *J ZUS Econ* 2008;11:431-48.
- Diez 2012** Diez DJ, Patrzalek M, Cantarutti L, Arnould B, Meunier J, Soriano-Gabarro M et ZUS. 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.
- Diez-Domingo 2010** Diez-Domingo J, Surinach NL, Alcalde NM, Betegon L, Largeron N, Trichard M. 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; 10:469.
- Diez-Domingo 2011** Diez-Domingo J, Baldo JM, Patrzalek M, Pazdiora P, Forster J, Cantarutti L, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Meyer N; SPRIK Rotavirus Study Group. 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.
- ECDC 2017** European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017
- EuroRotaNet 2018** European Rotavirus Network. Eurorotanet: annual report 2016. September 2018. <https://www.eurorotanet.com/project-information/documents-and-methods/> [dostęp: 11.07.2019]
- EY 2013** Ernst & Young. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia, Warszawa, 2013.
- EY 2017** Ernst & Young. Koszty POChP w Polce. Warszawa, Luty 2017.
- Fischer 2005** Fischer TK, Anh DD, Antil L, Cat NDL, Kilgore PE, Thiem VD et al. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis* 2005; 192(10):1720-1726.
- Fisman 2012** 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; 30(52):7601-7607.
- Flem 2009** Flem ET, Latipov R, Nurmatov ZS, Xue Y, Kasymbekova KT, Rheingans RD. Costs of diarrheal disease and the cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in Kyrgyzstan. *J Infect Dis* 2009; 200(SUPPL. 1):S195-S202.
- Freiesleben 2014** Freiesleben de Blasio B, Flem E, Latipov R, Kuatbaeva A, Kristiansen IS. Dynamic 66avourabl of cost-effectiveness of rotavirus vaccination, Kazakhstan. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):29-37.
- Gebremeskel 2014** Gebremeskel BG, Pokorn M, Zakotnik B, O'Brien MA. Cost Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine (Rv5) in Slovenia. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A509. Doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1558.
- Giammanco 2009** Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus

- vaccination in Italy. *Vaccine* 2009;27:3904-11.
- Giaquinto 2011** Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, Myint TT, Maldonado YA, Spoulou V, Mast TC, Staat MA. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin*. 2011 Jul;7(7):734-48.
- Gibney 2014** Gibney KB, O'Toole J, Sinclair M, Leder K. Disease burden of selected gastrointestinal pathogens in Australia, 2010. *Int J Infect Dis*. 2014 Nov;28:176-85.
- Glass 2011** Glass RI, Patel M, Parashar U. Lessons from the US rotavirus vaccination program. *JAMA*. 2011 Oct 19;306(15):1701-2.
- Goossens 2008** Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008; 26(8):1118-1127.
- Gualano 2018** Gualano MR, Thomas R, Gili R, Scaioli G, Voglino G, Zotti C. Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy. *J Infect Public Health*. 2018 Nov - Dec;11(6):867-872.
- Hansen Edwards 2017** 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.
- Hauber 2011** Hauber AB, Itzler R, Johnson FR, Mohamed AF, Gonzalez JM, Cook JR et al. Healthy-days time equivalents for outcomes of acute rotavirus infections. *Vaccine* 2011; 29(45):8086-8093.
- Ho 2008** 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.
- Hoshi 2017** 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.
- Hoshi 2017** 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. Doi: 10.1080/21645515.2016.1245252. Epub 2016 Oct 20.
- Huet 2007** Huet F, LARGERON 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;25:6348-58.
- Imaz 2011 (hiszpańska agencja HTA)** Imaz I, Cornejo AM, Rubio B, González EJ. Cost-utility analysis of the introduction of universal infant rotavirus vaccination in Spain (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2011.
- Imaz 2013** Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, Gonzalez-Enriquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev ZUS* 2013.
- Imaz 2014** Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, González-Enriquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev ZUS*. 2014 Apr;61:116-21.
- Isakbaeva 2007** Isakbaeva ET, Musabaev E, Antil L, Rheingans R, Juraev R, Glass RI et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: Cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine* 2007; 25(2):373-380.
- Itzler 2011** 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 ZUS Econ* 2011; 14(6):748-758.
- Itzler 2013** Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P. Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J ZUS Econ* 2013; 16(10):1216-1227.
- Jackowska 2014** Jackowska T i wsp. Zakażenia rotawirusowe - aktualne zalecenia i propozycje dotyczące zapobiegania. *Pediatr. Pol.* 89 (2014) 176 - 184.
- Jit 2007** Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007; 25(20):3971-3979.
- Jit 2009** Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine* 2009; 27(44):6121-6128.
- Jit 2010 (uaktualnienie Jit 2009)** Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H et al. An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". *Vaccine* 2010;28:7457-9.
- Jonesteller 2016** Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006-2016. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):840-850.

- Kantar 2019** Kantar Polska. Postawy rodziców wobec szczepień przeciwko rotawirusom. Maj 2019.
- Kantar 2019** Kantar Polska. Postawy rodziców wobec szczepień przeciwko rotawirusom. Maj 2019. https://zdrowieiedukacja.org/wp-content/uploads/2019/07/Badanie-w%C5%9Br%C3%B3d-mam_KantarPolska_maj2019.pdf [dostęp: 01.07.2019]
- Karafillakis 2015** Karafillakis E, et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015; 33: 2097-2107.
- Kilgore 2013** Kilgore A, Donauer S, Edwards KM, Weinberg GA, Payne DC, Szilagyi PG et al. Rotavirus-associated hospitalization and emergency department costs and rotavirus vaccine program impact. *Vaccine* 2013; 31(38):4164-4171.
- Kim 2009** Kim SY, Goldie SJ, Salomon JA. Cost-effectiveness of Rotavirus vaccination in Vietnam. *BMC Public Health* 2009; 9:29.
- Kim 2010** Kim SY, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health* 2010; 10:253.
- Korycka 2006** 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.
- Kotirum 2017** 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.
- Laizane 2018** Laizane G, Kivite A, Stars I, Cikovska M, Grope I, Gardovska D. Health-related quality of life of the parents of children hospitalized due to acute rotavirus infection: a cross-sectional study in Latvia. *BMC Pediatr*. 2018 Mar 15;18(1):114.
- Li 2015** Li X, Standaert B. Economic Evaluation Of The Rotavirus Vaccination Among Children Under 5 Years Of Age In Switzerland. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A585.
- Liu 2012** Liu N, Yen C, Fang ZY, Tate JE, Jiang B, Parashar UD et al. Projected health impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination among children <5 years of age in China. *Vaccine* 2012; 30(48):6940-6945.
- Lorgelly 2008** Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza GM, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008; 136(1):44-55.
- Mangen 2010** Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van PW, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine* 2010; 28(14):2624-2635.
- Marlow 2015** 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.
- Martí 2015** Martí SG, Alcaraz A, Valanzasca P, McMullen M, Standaert B, Garay U, Lepetic A, Gomez J. Cost effectiveness evaluation of a rotavirus vaccination program in Argentina. *Vaccine*. 2015 Oct 13;33(42):5684-5690.
- Martin 2008** Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J ZUS Econ* 2008; 11(3):471-484.
- Martin 2009** Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix) in the UK. *Vaccine* 2009; 27(33):4520-4528.
- Melliez 2008** Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008; 26(5):706-715.
- Meszner 2013** Mészner Z, Anca I, André F, Chlibek R, Čížman M, Grzesiowski P, Mangarov A, Pokorn M, Prymula R, Richter D, Salman N, Šimurka P, Tamm E, Tešović G, Urbancikova I, Usonis V, Zavadska D; Central European Vaccine Awareness Group (CEVAG). Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):586-96.
- Milne 2009** 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; 12(6):888-898.
- Mousavi Jarrahi 2016** Mousavi Jarrahi Y, Zahraei SM, Sadigh N, Esmaeelpoor Langeroudy K, Khodadost M, Ranjbaran M, Sanjari Moghaddam A, Besharat M, Mosavi Jarrahi A. The cost effectiveness of rotavirus vaccination in Iran. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Mar 3;12(3):794-800.
- Mrukowicz 2003** Mrukowicz J, Kowalska-Duplaga K, Krobicka B, et ZUS. The epidemiology and disease burden of rotavirus gastroenteritis in Poland: prospective sentinel surveillance at 6 pediatric hospitals. P017 (abstrakt pracy przedstawionej na 36th ESPHAGAN Annual Meeting,

- Prague, 4-7 czerwca 2003; P028). *JPGN* 2003;36:540.
- Newall 2007** Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, MacIntyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine* 2007; 25(52):8851-8860.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Świadczenia - Świadczenia ZUS. Grupa P22 Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 27.05.2019]
- NIZP-PZH 2015-2018** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce. Raporty roczne z lat 2014-2017. Źródło: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp: 03.06.2019]
- Pan 2015** Pan XF, Griffiths UK, Pennington M, Yu H, Jit M. Systematic review of economic evaluations of vaccination programs in mainland China: Are they sufficient to inform decision making? *Vaccine*. 2015 Nov 17;33(46):6164-72.
- Panatto 2009** Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* 2009; 27(25-26):3450-3453.
- Panatto 2011** Panatto D, Amicizia D, Giacchino R, Tacchella A, Natalizia AR, Melioli G et al. Burden of rotavirus infections in Liguria, northern Italy: Hospitalisations and potential savings by vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(8):957-964.
- Parashar 2003** Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
- Patrzalek 2008** 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. *Przeegl Epidemiol* 2008; 62:557-563.
- Paulke-Korinek 2013** Paulke-Korinek M et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass 69avovourable69 in Austria. *Vaccine* 2013; 31: 2686 - 2691.
- Perez-Rubio 2011** Perez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Infez ZUS* 2011; 19(3):166-175.
- Podewils 2005** 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.
- Preda 2014** Preda AL, Moise M, Standaert B. Health Economic Model On the Costs and Effects of Rotavirus Vaccination in Romania. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A509.
- Reyes 2017** Reyes JF, Wood JG, Beutels P, Macartney K, McIntyre P, Menzies R, Mealing N, Newall AT. Beyond expectations: Post-implementation data shows rotavirus vaccination is likely cost-saving in Australia. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):345-352.
- Rheingans 2007** Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 21(4):205-216.
- Rheingans 2009** 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.
- Rochanathimoke 2018** Rochanathimoke O, Riewpaiboon A, Postma MJ, Thinyounyong W, Thavorncharoensap M. Health related quality of life impact from rotavirus diarrhea on children and their family caregivers in Thailand. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018 Apr;18(2):215-222.
- RotaTeq ChPL** ZUS®. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ZUS> [dostęp: 10.06.2019]
- Rozenbaum 2011** Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health* 2011; 11:462.
- Samdal 2009** Samdal K, Hagen G, Flem E, Klemp M. Cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in Norway (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009.
- Sato 2011** Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(4):277-283.
- Shim 2009** Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine* 2009; 27(30):4025-4030.
- Standaert 2008** 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.
- Suwantika 2013** Suwantika AA, Tu HA, Postma MJ. Cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia: taking breastfeeding patterns into account. *Vaccine* 2013; 31(32):3300-3307.
- Suwantika 2013b** Suwantika AA, Postma MJ. Effect of breastfeeding promotion interventions on cost-effectiveness of rotavirus immunization in Indonesia. *BMC Public Health* 2013; 13(1):1106.
- Syriopoulou 2011** Syriopoulou V, Kafetzis D, Theodoridou M, Syrogiannopoulos GA, Mantagos S, Trimis G et al. Evaluation of potential medical and economic benefits of universal rotavirus vaccination in Greece. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2011;100:732-9.
- Tilson 2011** Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* 2011; 29(43):7463-7473.
- Tu 2012** Tu HA, Rozenbaum MH, Coyte PC, Li ZUS, Woerdenbag HJ, Postma MJ. Health economics of rotavirus immunization in Vietnam: potentials for favourable cost-effectiveness in developing countries. *Vaccine*. 2012 Feb 14;30(8):1521-8.
- Tu 2013** Tu HA, Rozenbaum MH, de Boer PT, Noort AC, Postma MJ. An update of “Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands: the results of a Consensus Rotavirus Vaccine model”. *BMC Infect Dis* 2013; 13:54.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- Uzasadnienie do 66/2018/DSOZ** Uzasadnienie do Zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662018dsoz,6790.html> [dostęp: 06.06.2019]
- Van Damme 2007** Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. 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.
- Velazquez 1996** Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J ZUS* 1996;335: 1022-8.
- Vesikari 2006** Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England journal of medicine* 2006;354:23-33.
- Vesikari 2010** Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1379-86.
- Wang 2009** Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States: A claims-based analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PDS)* 2009; 18(S1):S26.
- Weycker 2009** 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;27:4930-7.
- WHO 2019** World Health Organization. Immunisation monitoring. Źródło: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragerotac.html [dostęp: 28.05.2019]
- Wilopo 2009** Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, Soenarto Y, Aminah S, Cahyono A et al. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. *Vaccine* 2009; 27(SUPPL. 5):F67-F74.
- Władysiuk 2014** Władysiuk M, et ZUS. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Warszawa 2014. HTA Consulting.
- Yamin 2016** 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.
- Załącznik 1a 38/2019/DSOZ** Załącznik 1a do Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-382019dsoz,6906.html> [dostęp: 06.06.2019]
- Załęski 2018** Załęski A, Kuchar E, Albrecht P. Biegunka rotawirusowa - możliwe korzyści z wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom do PSO w Polsce. *Standardy Medyc-*

- ne/Pediatrics 2018. T. 15
- Zhou 2014** Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, Moore M, Murphy TV, Cortese M, Rodewald L. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):577-85.
- Zomer 2008** Zomer TP, van Duynhoven YTHP, Mangen MJJ, van der Maas NAT, Vennema H, Boot H et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:3757-64.
- ZUS 2018** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2017 r. źródło: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html> [dostęp: 27.05.2019]
- ZUS 2019** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Liczba dni absencji chorobowej w 2017 r. z tytułu opieki nad dzieckiem osób ubezpieczonych w ZUS według wybranych jednostek chorobowych dziecka. Dane uzyskane w dniu 10.01.2019 z Wydziału Badań Statystycznych Departamentu Statystyki i Prognoz Aktuariatnych ZUS.
- ZUS 2019a** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 31 XII. Źródło: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-31-xii,6,25.html> [dostęp: 27.05.2019]
- ZUS 2019b** Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. Źródło: <https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp: 30.05.2019]
- ZUS Awaidy 2014** Al Awaidy ST, Gebremeskel BG, Al Obeidani I, Al Baqlani S, Haddadin W, O'Brien MA. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 17;14:334.
- ZUS-Aidaros 2017** Al-Aidaros AYA, Standaert B, Meszaros K, Shibl AM. Economic assessment of rotavirus vaccination in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2017 Sep - Oct;10(5):564-571.