

Produkt leczniczy **Infanrix hexa**
w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca,
wirusowego zapalenia wątroby typu B,
poliomyelitis i zakażeń wywoływanych
przez *Haemophilus influenzae* typ b –
analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, [REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. CEL ANALIZY.....	8
1.2. METODYKA.....	9
1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	12
1.2.3. Perspektywa.....	12
1.2.4. Horyzont czasowy.....	13
1.2.5. Dyskontowanie.....	13
1.2.6. Ocena wyników zdrowotnych.....	13
1.2.7. Technika analityczna.....	14
1.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Infanrix hexa</i>	15
1.3. MODEL EKONOMICZNY.....	17
1.3.1. Walidacja modelu.....	17
1.4. PARAMETRY MODELU.....	18
1.4.1. Prawdopodobieństwo przeżycia.....	18
1.4.2. Współczynnik <i>compliance</i>	19
1.4.3. Dane dotyczące kosztów.....	20
1.4.3.1. Koszty wysokoskojarzonej szczepionki <i>Infanrix hexa</i>	21
1.4.3.2. Koszty szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach PSO.....	22
1.4.3.3. Zużycie zasobów.....	23
1.4.3.4. Zestawienie parametrów kosztowych.....	23
1.5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI.....	24
1.5.1. Źródła danych.....	24
1.5.2. Etapy selekcji.....	25
1.5.3. Zidentyfikowane badania.....	25
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	27
1.7. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	29
1.7.1. Porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/HIB+HBV</i>	29
1.7.2. Porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Pentaxim+HBV</i>	30
1.7.3. Porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i>	30
1.8. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	31
1.8.1. Założenia.....	31
1.8.2. Wyniki – perspektywa płatnika.....	33
1.8.3. Wyniki – perspektywa wspólna.....	35
1.8.4. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości.....	37
1.9. ANALIZA PROGOWA.....	37
1.10. OGRANICZENIA I DYSKUSJA.....	39
1.11. WNIOSKI.....	41

2. ZAŁĄCZNIKI	42
2.1. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY EKONOMICZNEJ Z ROZPORZĄDZENIEM MZ W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH	42
2.2. WIELKOŚĆ SPRZEDAŻY WYSOKOSKOJARZONYCH SZCZEPIONEK 5W1 I 6W1	44
2.3. LICZBA PRZYPADKÓW NOP [17]	44
2.4. URZĘDOWA MARŻA DETALICZNA [29]	45
2.5. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	45
3. PIŚMIENNICTWO	50
4. SPIS TABEL	52
5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	54

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GSK Services Sp. z o.o.	ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DATA UZUPEŁNIENIA ANALIZY WZGLĘDEM NIEZGODNOŚCI MW	[REDAKTOWANE]	

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	W języku polskim	W języku angielskim
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	-
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	-
CMA	Analiza minimalizacji kosztów	<i>Cost-Minimization Analysis</i>
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność	<i>Cost-Utility Ratio</i>
D	Błonica	<i>Diphtheria</i>
DTP	Szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi	-
DTPa	Szczepionka przeciwko błonicy i tężcowi z bezkomórkowym komponentem krztuścowym	-
EAN	13 cyfrowy identyfikator towaru	-
HBV/wzwB	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	<i>Hepatitis B virus</i>
Hib	Skrót nazwy bakterii <i>Haemophilus influenzae</i> typu b	<i>Haemofilus influenzae</i>
IPV	Inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis	<i>Inactivated Polio Vaccine</i>
LYG	Zyskane lata życia	<i>Life years gained</i>
MZ	Minister Zdrowia	-
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	-
NOP	Niepożądane odczyny poszczepienne	-
Pa	Bezkomórkowa komponenta krztuśca	-
PICO	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>
PSO	Program Szczepień Ochronnych	-
PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny	-
RSS	Instrument podziału ryzyka	<i>Risk Sharing Scheme</i>
T	Tężec	<i>Tetanus</i>
WLR	Wykaz leków refundowanych	-

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Infanrix hexa* (DTPa-HBV-IPV-HIB) wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

Ocenę opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Infanrix hexa* wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*) w porównaniu ze szczepionką 5w1 (*Infanrix-IPV+Hib, Pentaxim*) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B oraz szczepionką 6w1 (*Hexacima*).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [20] oraz analizą efektywności klinicznej [19]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta) – perspektywa wspólna.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model przygotowany w arkuszu programu *MS Excel 2016*. Obejmuje on analizę kosztów schematu szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis*, *Haemophilus influenzae* typ b i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), przy zastosowaniu rozważanych interwencji, i porównanie uzyskanych wartości. W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 2 lata, uwzględniając koszty, które wystąpiły w tym okresie, związane z podaniami szczepień przeciwko: WZW typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemofilus influenzae* typu b oraz chorobie *Heinego-Medina* (*poliomyelitis*).

Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] przyjęto stopę dyskontową równą 5% dla kosztów.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionek wysokoskojarzonych daje możliwość zmniejszenia trudnych do oszacowania i uwzględnienia w kalkulacjach kosztów niewymiernych, w postaci bólu doświadczanego przez dziecko i związanego z tym dyskomfortu rodziców oraz nakładów pracy lekarza i pielęgniarki. Wprowadzenie do refundacji wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 wiąże się również z uproszczeniem schematu szczepień (zmniejszenie liczby iniekcji z 7 do 5 w przypadku stosowania produktu Infanrix hexa).

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Infanrix Hexa* (DTPa-HBV-IPV-HIB) wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.2.1).

PICO(S)

■ Populacja	Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. roku życia, u których stosuje się immunizację czynną w postaci szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.
■ Interwencja	Ocenianą interwencją jest szczepionka skojarzona <i>Infanrix hexa</i> przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu b skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań [8]. Oceniany schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek (po 0,5 ml) oraz z jednej dawki szczepienia uzupełniającego, które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
■ Komparator	Szczepionka 5w1 (DTaP-IPV-Hib): <i>Infanrix-IPV+Hib</i> , <i>Pentaxim</i> w koadministracji ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV). Szczepionka 6w1 (DTaP-IPV-Hib-wzWB): <i>Hexacima</i>
■ Efekty zdrowotne	Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie.
■ Badania	Pierwotne badania <i>head-to-head</i> z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Ocenę opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Infanrix hexa* wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*) w porównaniu ze szczepionką 5w1 (*Infanrix-IPV+Hib*, *Pentaxim*) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B oraz szczepionką 6w1 (*Hexacima*).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

1.2. Metodyka

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [20] oraz analizą efektywności klinicznej [19]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Analiza dotyczy preparatu *Infanrix hexa*, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk 0,5 ml zawiesiny, szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana): kod EAN 5909990940455.

Populacja (P)

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania szczepionki *Infanrix hexa*, jest ona stosowana w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b [8].

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO 2021 [25]) szczepienie pierwotne (3 dawki) podawane jest między 2. (po ukończeniu 6. tygodnia życia) a 6. miesiącem życia, natomiast uzupełniające – pomiędzy 16. a 18. miesiącem życia. Biorąc pod uwagę powyższe populacja docelowa obejmuje wszystkie dzieci do ukończenia 2. roku życia.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [19] oraz jest zgodna z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest szczepionka *Infanrix hexa* (proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk 0,5 ml zawiesiny) przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV, wzwb), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana); kod EAN 5909990940455.

Szczepionka *Infanrix hexa* jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia [8].

Zgodnie z ChPL [8] oraz aktualnym PSO [25] schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek (po 0,5 ml), które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz poniższa tabela). Szczepienie uzupełniające powinno zostać przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, jednakże, jako minimum, należy podać jedną dawkę skoniugowanej szczepionki Hib. *Infanrix hexa* może być zastosowany jako dawka uzupełniająca, jeśli jego skład odpowiada oficjalnym zaleceniom dotyczącym szczepień [8].

Tabela 1 Schemat podawania szczepionki *Infanrix hexa*

Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Ogólne zalecenia
Niemowlęta urodzone o czasie		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. ▪ Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.
Noworodki urodzone przedwcześnie, po co najmniej 24. tygodniach ciąży		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. ▪ Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.

Jeżeli planuje się podanie szczepionki *Infanrix hexa* według schematu EPI (*Expanded Program on Immunisation* w wieku 6., 10., 14. tygodni), należy podać noworodkowi szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu [8]. Jeśli dziecko otrzymało jedną dawkę szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu, *Infanrix hexa* może być podany po ukończeniu sześciu tygodni zamiast kolejnych dawek szczepionki przeciwko WZW typu B. Jeśli podanie drugiej dawki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B wymagane jest przed osiągnięciem tego wieku, należy zastosować szczepionkę monowalentną przeciwko WZW typu B [8].

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [20].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który **w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [25]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [26].

Szczegółowy opis wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [20].

Zgodnie z ChPL, szczepionka *Infanrix hexa* jest stosowana w immunoprofilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B [8].

W Polsce aktualną praktykę w analizowanych wskazaniach stanowi finansowany ze środków publicznych Program Szczepień Ochronnych 2021 [25]. PSO 2021 uwzględnia schemat immunizacji w ramach, którego stosowana jest szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTPw/a), monowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko poliomyelitis (IPV), monowalentna szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) oraz oddzielna iniekcja szczepionką przeciw WZW typu B (HBV). W przypadku szczepionki przeciw krztuścowi w ramach PSO 2021 refundowane są szczepionki pełnokomórkowe

(Pw), natomiast szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca (Pa) finansowana jest w szczególnych grupach tj.: u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką Pa oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2 500 g).

PSO 2021 uwzględnia także wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-wzwB (6w1). Wysokoskojarzone szczepionki 6w1 zostały dopisane jako wariant szczepień w części A.1 PSO obowiązującego w 2021 roku, we wcześniejszych PSO uwzględniony był jedynie wariant z użyciem szczepionki 5w1.

Komunikat MZ z 16.08.2016 roku w sprawie realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci do 2. roku życia, informuje m. in. o tym, że: „od dłuższego czasu na polskim rynku występuje trwały brak szczepionki błonico-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa). Z informacji uzyskanej od producentów tej szczepionki wynika, że w najbliższym czasie nie przewiduje się jej dostaw do Polski. Z uwagi na powyższe, w oparciu o opinię prof. dr hab. n. med. Anny Dobrzańskiej, Przewodniczącej Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, informuję, że dzieci do 2. roku życia, które mają wskazania do szczepienia szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca mogą być szczepione z użyciem szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa) i poliomyelitis (DTaP-IPV lub DTPa-IPV). Zalecany schemat uodparniania prowadzony u dzieci do 2. roku życia to podawanie szczepionki w dawkach 3+1.” Zgodnie z opinią AOTMiT przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla szczepionki 6w1 Hexacima z uwagi na utrzymujący się od dłuższego czasu brak na polskim rynku szczepionki błonico-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi ona właściwego komparatora dla szczepionki 6w1. Jak wskazano w Komunikacie MZ z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku szczepionki 5w1 lub 6w1 [3].

Według danych NIK [16] w 2016 nawet 66% rodziców zaszczepiło dzieci szczepionkami wysokoskojarzonymi zakupionymi z własnych środków. Dodatkowo, w badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2011 roku na grupie 1 002 rodziców wskazano, że rodzice mimo braku refundacji szczepionki 5w1 (badanie przeprowadzono w 2011 r., gdy szczepionka 5w1 nie znajdowała się w PSO) decydowali się na zakup szczepionki wysokoskojarzonej. Blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną, głównie po to, by zaoszczędzić dziecku uczucia bólu i związanego z tym stresu [7, 16].

Zgodnie z opinią AOTMiT, z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji również w populacji ogólnej [3].

Biorąc pod uwagę PSO 2021, dane sprzedażowe, rzeczywistą praktykę kliniczną za adekwatny komparator należy uznać szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki: **DTaP-IPV-Hib (5w1: Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim) + HBV (mono) oraz DTaP-IPV-Hib-wzwB (6w1: Hexacima).**

Powyższy wybór komparatora spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [26, 29], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [4] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego).

Efekty (O)

Zgodnie ze zidentyfikowanym dokumentem EMA, który wskazuje punkty końcowe, które powinny być weryfikowane w badaniach oceniających skuteczność szczepionek stosowanych w chorobach zakaźnych pierwszorzędowe punkty końcowe obejmują m.in. wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT) [14].

Uzyskanie ochronnego stężenia przeciwciał (seroprotekcja) ma zabezpieczyć przed rozwojem zakażenia w przypadku narażenia na kontakt z patogenem. W ocenie porównawczej szczepionki *Infanrix hexa* analizowano przede wszystkim odpowiedź immunologiczną po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym, wyrażoną odsetkiem seroprotekcji i serokonwersji odnośnie poszczególnych antygenów (błonica [anty-D], tężec [anty-T], krztusiec [toksyna krztuścowa PT, anty-PT, hemaglutynina włóknikowa FHA, anty-FHA], nagminne porażenie dziecięce – poliomyelitis [anty-polio typ 1, 2 i 3], *Haemophilus influenzae* typ b [anty-PRP], wzwb [anty HBs]) oraz stężeniem poszczególnych przeciwciał przed i po szczepieniu.

Szczegółowy opis wyników zdrowotnych w zidentyfikowanych badaniach przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [19].

W ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów szczepienia z zastosowaniem porównywanych interwencji. Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej zostało przedstawione w rozdziale 1.2.7.

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model przygotowany w programie *Excel* na podstawie opracowanej *de novo* analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (strategia 3 wg wytycznych AOTMiT [4]).

Analiza ekonomiczna w zakresie doboru komparatorów jest spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. Model ekonomiczny umożliwia wprowadzanie zmian wszystkich danych wejściowych.

1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [26] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ❖ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- ❖ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta) – perspektywa wspólna.

1.2.4. Horyzont czasowy

Szczepionkę *Infanrix hexa* należy podać w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia w 3 wstrzyknięciach w odstępach 1 do 2 miesięcy. Natomiast szczepienie uzupełniające wykonywane jest zwykle między 16. a 18. miesiącem życia dziecka. Szczepionka *Infanrix hexa* nie jest wskazana do stosowania u dzieci powyżej 36. miesiąca życia [8]. Biorąc pod uwagę powyższe zalecenia, a także kalendarz szczepień obowiązujący w 2021 roku w Polsce (ostatnie szczepienie obowiązkowe dzieci do ukończenia 36. miesiąca życia ma miejsce pomiędzy 16. a 18. miesiącem) [25], w analizie przyjęto horyzont czasowy równy 2 lata, uwzględniając koszty, które wystąpiły w tym okresie, związane z podaniami szczepień przeciwko: WZW typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b oraz chorobie Heinego-Medina (*poliomyelitis*).

Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Okres 2 lat umożliwia, zatem odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów porównywanych interwencji. Przeprowadzanie analiz ekonomicznych z założeniem 2-letniego horyzontu czasowego jest powszechne dla ocenianego problemu decyzyjnego [1, 2].

1.2.5. Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy przekracza okres 1 roku, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] przyjęto stopę dyskontową równą 5% dla kosztów. Z uwagi na fakt, iż większa część szczepień ochronnych wykonywana jest w pierwszym roku życia dziecka, a co za tym idzie większość kosztów związanych ze szczepieniem ponoszona jest w powyższym okresie, w analizie dyskontowanie kosztów dotyczy wyłącznie szczepień przeprowadzanych w 16.-18. miesiącu życia dziecka.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi HTA.

1.2.6. Ocena wyników zdrowotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* względem wysokoskojarzonej szczepionki:

- 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (3 randomizowane badania kliniczne opisane w 5 publikacjach: *Aristegui 2003*, *Cheng 2004*, *Zepp 2004*, *Heininger 2007* oraz *Saenger 2005*) [19];
- 6w1 *Hexacima* (2 randomizowane badania kliniczne (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (*Prymula 2018*), w którym oceniane szczepionki podawane były w koadministracji z innymi stosowanymi w Polsce szczepionkami p/pneumokokom (PCV13; *Prevenar 13*) oraz p/ rotawirusom (*RV5*; *RotaTeq*) [19].

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji *Infanrix hexa* względem szczepionki 5w1 *Pentaxim* w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B.

Odnaleziono natomiast cztery badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: *Hexacima* (2 RCT: *Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012* dla *Infanrix hexa* vs *Hexacima* oraz 2 RCT: *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011* dla *Pentaxim* vs *Hexacima* [19]).

We włączonych do analizy głównych badaniach, gdzie szczepionkę *Infanrix hexa* bezpośrednio porównywano ze szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib+HBV* oraz 6w1 *Hexacima* testowano hipotezę *non-inferiority* (*Zepp 2004*, *Lanata 2012*, *Prymula 2018*, *Becerra Aquino 2012*). W 2 badaniach *Cheng 2004* oraz *Aristegui 2003* nie podano informacji o testowanej hipotezie [19].

Poniżej przedstawiono końcowe wyniki otrzymane w analizie efektywności klinicznej dla ocenianych porównań [19].

Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV

Szczepionka *Infanrix hexa* (6w1) charakteryzuje się co najmniej zbliżoną immunogennością i porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* (5w1) +HBV.

Infanrix hexa* vs *Pentaxim+HBV

Szczepionka *Infanrix hexa* charakteryzuje się podobną immunogennością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do szczepionki 5w1 *Pentaxim+HBV*.

Infanrix hexa* vs *Hexacima

Szczepionka *Infanrix hexa* wykazuje co najmniej zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innej wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Hexacima*.

1.2.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [26] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach wykonanej analizy efektywności klinicznej [19], z której wynika, że szczepionka *Infanrix hexa* wykazuje co najmniej zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów. Zidentyfikowano badania typu *non-inferiority*, których założeniem jest wykazanie, że „nowy lek” nie odbiega od przyjętych standardów leczenia bardziej, niż jest to akceptowalne klinicznie, porównujące szczepionkę 6w1 ze szczepionką 6w1 oraz szczepionką 5w1 w koadministracji ze szczepionką WZW typu b.

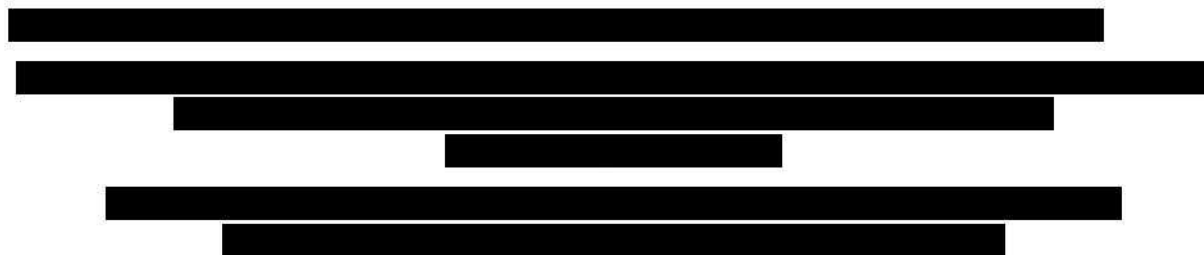
Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce, przy braku różnicy efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi, w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia [4]. W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów szczepienia z zastosowaniem porównywanych interwencji.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów. Jako efekt zdrowotny przedstawiono lata życia.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Sposób kalkulacji wyników

Oszacowania kosztów dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. 2-letnim horyzoncie. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym programu *MS Excel 2016* dołączonym do niniejszej analizy (plik *AE_Infanrix_hexa.xlsm*).



1.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego *Infanrix hexa*

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego *Infanrix hexa*. Biorąc pod uwagę średni czas trwania procesu refundacyjnego (refundacja apteczna dla okresu 01.2020-12.2020 wynosi 343 dni [18]) za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji przyjęto styczeń 2022 roku.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego *Infanrix hexa*

Parametr	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Infanrix hexa
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Komponenta (DTPa-HBV-IPV) zawierająca toksoid błonicy, toksoid tężcowy, antygeny krztuścowe, antygen wirusa zapalenia wątroby typu B i inaktywowany wirus <i>poliomyelitis</i> jest białą mętną zawiesiną. Liofilizowana komponenta <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) ma postać białego proszku
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk 0,5 ml zawiesiny, szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana): kod EAN 5909990940455
Wnioskowane wskazanie	Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), <i>poliomyelitis</i> (IPV) i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib)
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	■
Grupa limitowa	■
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	■

Parametr	Wartość / opis składowej
Instrument dzielenia ryzyka ¹	[REDACTED]

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Infanrix hexa

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

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

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej kalkulatora była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.8. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztów całkowitych.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki *Infanrix hexa* (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 1.5). Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej predefiniowane kryteria włączenia – analizy ekonomiczne i użyteczności.

Odnaleziono natomiast jedną analizę ekonomiczną (analiza prognozy rentowności i wpływu na budżet płatnika publicznego) porównującą stosowanie szczepionek 5w1 DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu 6w1 DTPa-HBV-IPV-Hib (*Fagnani 2004* [12] oraz 1 abstrakt konferencyjny (*Antonchak 2013* [5]) zawierający wyniki porównania kosztów stosowania szczepionki *Infanrix hexa* i szczepionki *Pentaxim* (łącznie ze szczepionką przeciwko WZW B). Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 1.10.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na wybraną technikę analityczną, jaką jest analiza minimalizacji kosztów.

1.4. Parametry modelu

1.4.1. Prawdopodobieństwo przeżycia

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono śmiertelność dzieci w okresie, w którym wykonywane są szczepienia obowiązkowe. Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (Tablice trwania życia 2019 r. [13]) wyznaczony został roczny współczynnik śmiertelności wśród dzieci w wieku 0–2 lat. Na tej podstawie obliczono miesięczne prawdopodobieństwa przeżycia i zgonu, przy założeniu stałego ryzyka zgonu w powyższej populacji w kolejnych miesiącach roku. Roczne prawdopodobieństwa przekształcono na prawdopodobieństwa zgonu w pojedynczych miesiącach przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{\text{zgon na miesiąc}} = 1 - (1 - p_{\text{zgon na rok}})^{1/12} \quad [1]$$

Roczne i miesięczne prawdopodobieństwa przeżycia i zgonu dzieci w wieku 0-2 lat przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *AE_Infanrix_hexa.xlsm*, arkusz „Parametry_kliniczne”).

Tabela 5 Roczne i miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia i zgonu dzieci w wieku 0-2 lat

Prawdopodobieństwo	<1 roku	ukończony 1 rok
Prawdopodobieństwo zgonu/rok*	0,00379	0,00024
Prawdopodobieństwo zgonu/miesiąc**	0,00032	0,00002
Prawdopodobieństwo przeżycia/rok#	0,99622	0,99976
Prawdopodobieństwo przeżycia/miesiąc#	0,99968	0,99998

* obliczono na podstawie danych GUS (Tablice trwania życia 2019 [13]); ** obliczono na podstawie równania [1]; prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego

Na podstawie powyższych wartości dotyczących prawdopodobieństwa przeżycia oszacowano odsetek żyjących dzieci w miesiącach, w których podawane są szczepionki.

Tabela 6 Odsetek przeżywających dzieci w okresach przyjmowania szczepionek

Czas szczepienia	Odsetek żyjących dzieci
po urodzeniu	1,0000
2. miesiąc (po 6 tyg.)	0,9991
4. miesiąc (po 14 tyg.)	0,9968
5./6. miesiąc	0,9943
7. miesiąc	0,9912
16./18. miesiąc	0,9570
24. miesiąc	0,9308

1.4.2. Współczynnik *compliance*

W przypadku szczepień ochronnych współczynnik *compliance* (poziom przestrzegania zaleceń lekarskich) rozumiany jest, jako odsetek zaszczepionych dzieci. Odsetek dzieci, które otrzymały szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b oraz WZW typu B (*vaccine coverage*) przyjęto zgodnie z publikowanymi, najbardziej aktualnymi danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (Państwowy Zakład Higieny, PZH) [17]; (odsetek zaszczepionych w roku 2018 dzieci z rocznika 2017). W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane dane PZH przyjęte w analizie podstawowej wraz z zakresem, który zostanie wykorzystany w analizie wrażliwości (zakres wartości wykorzystanych w analizie wrażliwości ustalono również na podstawie polskich danych z PZH [17]).

Tabela 7 Współczynnik *compliance*: odsetek zaszczepionych dzieci [17]

Szczepienie	Wartości przyjęte w analizie podstawowej (odsetek szczepionych dzieci w 2018 roku: rocznik 2017) [17]	Wartość minimalna (odsetek szczepionych (rocznik 2017): dzieci w 1 roku życia) [17]	Wartość maksymalna (odsetek szczepionych dzieci w 2018 roku: rocznik 2015) [17]
Błonica/tężec	95,2%	50,2%	98,7%
Krztusiec	95,2%	50,2%	98,7%
Polio (IPV)	95,1%	50,2%	98,7%
Hib	95,1%	50,1%	98,6%
WZW typu B	97,8%	86,0%	99,2%

W analizie założono, że w przypadku podawania szczepionek wysokoskojarzonych przyjęty zostanie **najwyższy odsetek zaszczepionych dzieci z grupy szczepionek, które wchodzi w skład produktu 6w1** (dla szczepionki *Infanrix hexa* i *Hexacima* będzie to **97,8%** - tak jak dla szczepienia na WZW typu b) **oraz 5w1** (dla szczepionek *Infanrix-IPV/Hib* oraz *Pentaxim* będzie to **95,2%** - tak jak dla szczepienia na błonice/tężec/krztusiec).

1.4.3. Dane dotyczące kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Infanrix hexa*;
- ❖ koszty szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach PSO (szczepionki 5w1: *Infanrix-IPV/Hib*, *Pentaxim*, szczepionka WZW typu B oraz prognozowana cena szczepionki 6w1 *Hexacima*).

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna [31]: „należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń”. W związku z metodą naliczania należności koszty podania szczepionki nie są kosztami różniącymi pomiędzy porównywanymi szczepionkami: należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów podania szczepionki w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej, jako kosztów nieistotnych.

Stosowanie szczepionek może wiązać się z występowaniem niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP). NOP najczęściej dzieli się ze względu na lokalizację: niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze układowym - ogólnym (gorączka, złe samopoczucie, utrata apetytu, wymioty, płacz, drażliwość, senność) i niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze miejscowym (ból, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk) [15]. Do obowiązku lekarza należy zgłaszanie podejrzenia/rozpoznania NOP do Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego właściwego dla miejsca wystąpienia odczynu. Aktualnie jak pokazują dane sprzedażowe (Tabela 30, [10]) dzieci korzystają ze szczepienia z wykorzystaniem również szczepionki *Infanrix Hexa* w ramach rynku prywatnego. Według danych PZH [17], liczba przypadków NOP w Polsce bez względu na zastosowaną szczepionkę wyniosła niecałe 4 000, a poważny lub ciężki NOP według klasyfikacji NIZP-PZH, które wiązać się mogą z kosztami dla systemu (np. hospitalizacja) stanowiły niecałe 6% (szczegóły Tabela 31) dla wszystkich szczepionek dostępnych w Polsce. Mając na uwadze niską częstość występowania ciężkich/poważnych NOP oraz brak podziału ciężkich/poważnych NOP na szczepienia odstąpiono od uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych odczynów poszczepiennych w niniejszej analizie.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich medycznych, takich jak koszty konsultacji telefonicznych z lekarzem bądź pielęgniarką POZ w przypadku wystąpienia działań niepożądanych czy kosztów transportu do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Koszty konsultacji telefonicznych stanowią niewielki procent wszystkich kosztów związanych ze szczepieniami, a oszacowanie średniego kosztu transportu do lekarza POZ może być problematyczne ze względu na zróżnicowane odległości miejsca zamieszkania od przychodni, a także wybór i rodzaj formy transportu (komunikacja publiczna, prywatna, pieszo).

Koszty pośrednie (utrąconej produktywności z powodu opieki nad dzieckiem, itp.) w przypadku porównania szczepionki *Infanrix hexa* z PSO nie są kosztami różnicującymi.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie lokalnych taryfikatorów opłat, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniłyby się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

1.4.3.1. Koszty wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix hexa*

Szczepionka *Infanrix hexa* nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [23]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Infanrix hexa* będzie finansowany w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.4.3.2. Koszty szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach PSO

Wycenę szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych (PSO 2021) przyjęto na podstawie danych Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [30], dotyczących wielkości i kwoty zamówień dla poszczególnych szczepionek w 2020. Szczegółowe wyniki przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy *AE_Infanrix_hexa.xlsm*. Do analizy przyjęto średnią cenę obliczoną na podstawie przetargów z 2020 roku. Ceny uzyskane w ostatnich przetargach testowano w analizie wrażliwości. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny (Ministerstwo Zdrowia).

Tabela 11 Kalkulacja cen szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych [30]

Rodzaj szczepionki	Cena jednostkowa brutto [PLN] * - analiza wrażliwości	Średnia cena jednostkowa brutto [PLN]** - analiza podstawowa
WZW typu B [HBV], Polypharm	[REDACTED]	[REDACTED]
DTPa+IPV+Hib, Infanrix IPV/Hib	[REDACTED]	[REDACTED]
DTPa+IPV+Hib, Pentaxim	[REDACTED]	[REDACTED]

*obliczono, jako iloraz łącznej wartości ostatniego zamówienia przez liczbę zamówionych dawek; **średnia cena jednostkowa brutto skalkulowana na podstawie zidentyfikowanych przetargów w 2020 roku, jako iloraz łącznej wartości zamówienia przez liczbę zamówionych dawek

[REDACTED]

1.4.3.3. Zużycie zasobów

Liczba wykonywanych szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTaP), poliomyelitis (IPV), *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) i szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) oraz czas ich przeprowadzania w grupie dzieci w wieku poniżej 18. miesiąca życia określone zostały w kalendarzu szczepień obowiązkowych zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2021 [25].

Tabela 13 Kalendarz szczepień obowiązkowych 2021

Wiek dziecka	Szczepionka		Razem liczba szczepień
	HBV	DTPa+IPV+Hip (<i>Infanrix -IPV/Hip, Pentaxim</i>)	
po urodzeniu	1	-	1
2. miesiąc (po 6 tyg.)	1	1	2
4. miesiąc (po 14 tyg.)	-	1	1
5./6. miesiąc	-	1	1
7. miesiąc	1	-	1
16./18. miesiąc	-	1	1
Razem	3	4	7

W tabeli poniżej przedstawiono schemat szczepień w przypadku stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1 (*Infanrix hexa, Hexacima*).

Tabela 14 Schemat szczepień w przypadku stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1

Wiek dziecka	Szczepionka		Razem liczba szczepień
	HBV	DTPa+IPV+Hip+HBV (<i>Infanrix hexa, Hexacima</i>)	
po urodzeniu	1	-	1
2. miesiąc (po 6 tyg.)	-	1	1
4. miesiąc (po 14 tyg.)	-	1	1
5./6. miesiąc	-	1	1
7. miesiąc	-	-	-
16./18. miesiąc	-	1	1
Razem	1	4	5

Na podstawie kosztów jednostkowych uwzględnionych szczepionek oraz tabel przedstawiających schematy szczepień dla każdej z rozpatrywanych w analizie interwencji oszacowano całkowity koszt szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i *Haemophilus influenzae* typ b w grupie dzieci, które nie ukończyły 18 miesięcy życia (w dwuletnim horyzoncie czasowym).

1.4.3.4. Zestawienie parametrów kosztowych

W tabeli poniżej przedstawiono parametry kosztowe analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 15 Zestawienie parametrów kosztowych analizy minimalizacji kosztów

Parametr	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna (płatnika i pacjenta)
	Ministerstwo Zdrowia (MZ)	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)	
Koszty szczepionek [PLN]			

1.5. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

1.5.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, i angielskim.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed),
- ❖ Cochrane Library,
- ❖ Center for Review and Dissemination (CRD),
- ❖ Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR),
- ❖ Value in Health.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Wyszukiwanie zakończono dnia 05.01.2021 r. (PubMed, Cochrane, CRD, CEA Registry).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 16 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<u>Populacja</u> : Dzieci do 2 roku życia
	<u>Interwencja</u> : Szczepionka <i>Infanrix hexa</i> podawana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
	<u>Komparator</u> : Nie zastosowano ograniczeń.
	<u>Rodzaj badania</u> : Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA), analizy kosztów. Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.
	<u>Filtry</u> : Językowe: angielski, polski.
Kryteria wykluczenia	Inny rodzaj badania niż predefiniowane. Publikacja w języku innym niż predefiniowane.

Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 2.5. Dodatkowo w ramach wyszukiwania wykonano przegląd użyteczności stanów zdrowia.

Dla wyszukiwania użyteczności kryteria włączenia do przeglądu spełniały publikacje pełnotekstowe, zawierające użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu technologii medycznej stanowiącej przedmiot niniejszej analizy.

1.5.2. Etapy selekcji

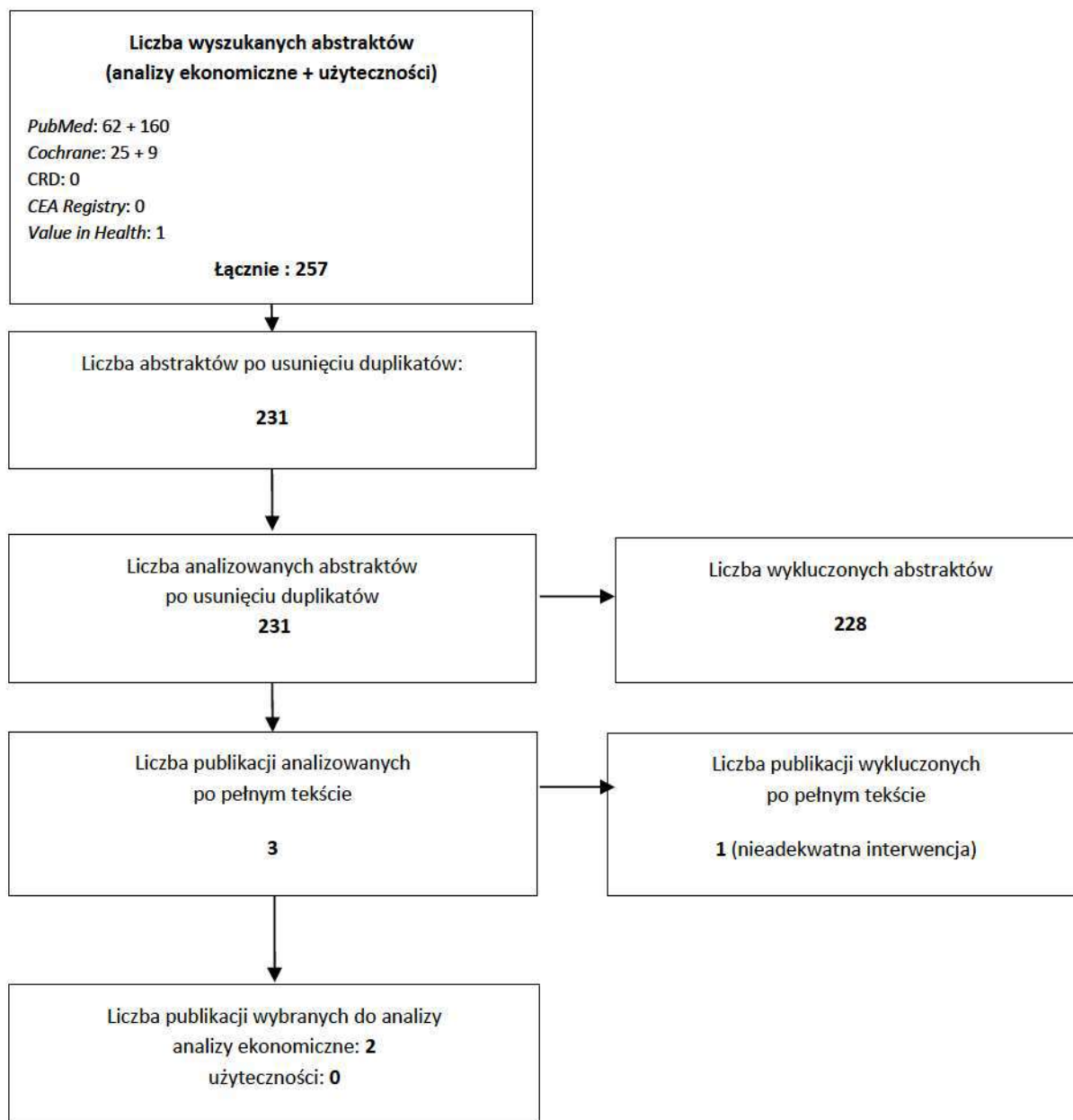
Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

1.5.3. Zidentyfikowane badania

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 257 abstraktów, wśród których 3 publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów (w tym 1 abstrakt konferencyjny [5]). Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej predefiniowane kryteria włączenia – analizy ekonomiczne i użyteczności. Odnaleziono natomiast jedną analizę ekonomiczną (analiza progu rentowności i wpływu na budżet płatnika publicznego) porównującą stosowanie szczepionek pięcioskładnikowych DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu sześcioskładnikowego DTPa-HBV-IPV-Hib (*Fagnani 2004* [12]) oraz 1 abstrakt konferencyjny (*Antonchak 2013* [5]) zawierający wyniki porównania kosztów stosowania szczepionki *Infanrix hexa* i szczepionki *Pentaxim* (łącznie ze szczepionką przeciwko WZW B).

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

Diagram 1 Diagram *QUOROM* opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych i użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [21]



W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych (Fagnani 2004 [12], Antonchak 2013 [5]). Zidentyfikowane analizy odnoszą się do szerszej zdefiniowanego problemu decyzyjnego niż ten będący przedmiotem oceny i dotyczą analizy wydatków związanych z realizacją szczepień ochronnych oraz oszczędności wynikających z uniknięcia zachorowań oraz ich konsekwencji.

Tabela 17 Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Publikacja	Kraj/ waluta	Porównania	Metodyka	Wyniki/ wnioski											
Antonchak 2013 (abstrakt konferencyjny) [5]	Ukraina/ UAH	<i>Pentaxim</i> + szczepionka przeciw WZW B vs <i>Infanrix</i> <i>hexa</i>	Populacja: dzieci do 1 roku życia	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategoria kosztów [UAH]</th> <th colspan="2">Koszt/ 1 tys. dzieci</th> </tr> <tr> <th><i>Pentaxim</i> + WZW B</th> <th><i>Infanrix</i> <i>hexa</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Szczepionka</td> <td>633 240</td> <td>803 880</td> </tr> <tr> <td>Personel medyczny</td> <td>36 763</td> <td>18 381</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria kosztów [UAH]	Koszt/ 1 tys. dzieci		<i>Pentaxim</i> + WZW B	<i>Infanrix</i> <i>hexa</i>	Szczepionka	633 240	803 880	Personel medyczny	36 763	18 381
			Kategoria kosztów [UAH]			Koszt/ 1 tys. dzieci									
<i>Pentaxim</i> + WZW B	<i>Infanrix</i> <i>hexa</i>														
Szczepionka	633 240	803 880													
Personel medyczny	36 763	18 381													
Typ analizy: analiza kosztów															
Perspektywa: płatnika publicznego															
Horyzont czasowy: 1 rok															
Koszty: szczepionki, podania (personel medyczny)															
Dyskontowanie: nie dotyczy															
				W 2012 roku 385 116 dzieci zostało zaszczepionych szczepionką <i>Infanrix hexa</i> za łączną kwotę 118 307 590 UAH. Szczepionką <i>Pentaxim</i> zostało zaszczepionych 363 000 dzieci za łączną kwotę 95 830 447 UAH. Wyniki wskazują, że stosując szczepionkę <i>Infanrix hexa</i> koszty były o 22 477 143 UAH wyższe, ale jest to uzasadnione z uwagi na zwiększoną o 6% wyszczepialność przeciw WZW B.											
Fagnani 2004 [12]	Francja/ €	Aktualny program szczepień, obejmujący dwie odrębne szczepionki: monowalentną p/wzw B (HB Vax™ DNA 5, Engerix™ B10) i 5w1 p/krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Pentacoq™, Pentavac™, <i>Infanrix</i> Quinta™)	Populacja: dzieci od 0 do 3 roku życia	Wyniki końcowe zawierały następujące dane: liczba wizyt, średnie koszty wizyt (€) i koszty zakupu szczepionek (€). W przypadku scenariusza istniejącego otrzymano następujące wyniki: 5,86, 179,5 i 136,4. W przypadku scenariusza przyszłego otrzymano następujące wyniki: 4, 122,5 i 189,3.											
		Nowy program szczepień, w którym uwzględniono szczepionkę sześciokomponentową p/wzw B, krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (<i>Infanrix hexa</i>)	Typ analizy: analiza prognozy rentowności i wpływu na budżet płatnika publicznego		Perspektywa: płatnika publicznego i wspólna	Oszacowana cena (spełniająca warunek opłacalności nowego programu szczepień) preparatu <i>Infanrix hexa</i> (€): 53,77.									
			Horyzont czasowy: 3 lata w przypadku aktualnego programu szczepień, 2 lata w przypadku nowego programu szczepień	Wyniki analizy wykazują, że opłacalna cena szczepionki <i>Infanrix hexa</i> uzyskana z uwzględnieniem poszerzonej perspektywy ekonomicznej (koszty bezpośrednie i pośrednie) pozostaje względnie blisko tej otrzymanej w wyniku prostej analizy wpływu na budżet (tylko koszty bezpośrednie). Wynik analizy nie wykazał znaczącej wrażliwości na zmiany wartości parametrów kluczowych.											
			Koszty: medyczne bezpośrednie												
			Dyskontowanie: nie przeprowadzono dyskontowania kosztów												

UAH – 1 hrywna (Ukraina) = 0,1297 PLN (Tabela nr 003/A/NBP/2021 z dnia 2021-01-07)

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Biorąc pod uwagę wymagane liczby podań oraz koszty jednostkowe poszczególnych preparatów szczepionek, obliczono łączny koszt serii szczepień odpowiadających przyjętemu horyzontowi czasowemu. Ponieważ ostatnia dawka (szczepienie uzupełniające) podawana jest w 16.-18. miesiącu życia (tj. następnym roku), po szczepieniu pierwotnym, jej koszt został poddany dyskontowaniu, przy założeniu stopy dyskontowej równej 5%.

W tabelach poniżej zestawiono koszty w zależności od przyjętej perspektywy, a także konsekwencje przedstawione w postaci liczby iniekcji związanych z podawanymi szczepieniami przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i *Haemophilus influenzae typ b* w dwuletnim horyzontie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki zdrowotne wyrażone w postaci liczby lat życia.

W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. Wyniki zaczerpnięto z kalkulatora skonstruowanego w programie *MS Excel 2016* (przygotowano jeden kalkulator z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy płatnika publicznego (MZ+NFZ)

Porównanie	Interwencja	Koszty szczepień [PLN]	Liczba iniekcji	Wynik zdrowotny: liczba lat życia*
Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Infanrix-IPV/Hib + HBV	■	7	1,86
Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Pentaxim + HBV	■	7	1,86
Infanrix hexa vs Hexacima (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Hexacima	■	5	1,86

* wynik zdrowotny w postaci liczby lat życia oszacowano, jako iloczyn prawdopodobieństwa przeżycia 24 miesięcy w rozważanej populacji docelowej oraz długość horyzontu czasowego analizy (2 lata = 24 miesięcy)

Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy wspólnej (MZ+NFZ+pacjenta)

Porównanie	Interwencja	Koszty szczepień [PLN]	Liczba iniekcji	Wynik zdrowotny: liczba lat życia*
Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Infanrix-IPV/Hib + HBV	■	7	1,86
Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Pentaxim + HBV	■	7	1,86
Infanrix hexa vs Hexacima (PSO)	Infanrix hexa bez RSS	■	5	1,86
	Infanrix hexa z RSS	■	5	1,86
	Hexacima	■	5	1,86

* wynik zdrowotny w postaci liczby lat życia oszacowano, jako iloczyn prawdopodobieństwa przeżycia 24 miesięcy w rozważanej populacji docelowej oraz długość horyzontu czasowego analizy (2 lata = 24 miesięcy)

1.7. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki przedstawione w poniższych podrozdziałach dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Infanrix hexa*, (proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp. -strzyk 0,5 ml zawiesziny) przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rdDNA) (HBV), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana); kod EAN 5909990940455.

1.7.1. Porównanie *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/HIB+HBV*

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki końcowe analizy minimalizacji kosztów dla porównania szczepionki 6w1 *Infanrix hexa* (współfinansowanie z budżetu płatnika publicznego) vs szczepionka 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką przeciw HBV (finansowanie w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO)).

Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej – porównanie *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/HIB+HBV*

Parametr	Perspektywa płatnika [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix-IPV/Hib</i> +HBV	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix-IPV/Hib</i> +HBV
Bez uwzględnienia RSS				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Z uwzględnieniem RSS				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■

■
■
■
■
■
■

■
■
■
■
■
■

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 24 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w AW																																		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (AW)																																			
Cena z ostatniego przetargu MZ	Średnia cena z przetargów MZ w 2020 roku, Tabela 11	Ceny uzyskane w ostatnich przetargach, Tabela 11	Średnia cena obliczona na podstawie przetargów z 2020 roku [30]./ Ceny uzyskane w ostatnich przetargach [30].																																		
Cena szczepionek PSO w hipotetycznym zakresie ±10%	Średnia cena z przetargów MZ w 2020 roku, Tabela 11	<ul style="list-style-type: none"> ▪ min: -10% ▪ max: +10% 	Średnia cena obliczona na podstawie przetargów z 2020 roku [30], Prognozowana cena szczepionek 6w1 w ramach PSO. / Zakres zmienności określony w sposób arbitralny w celu zbadania wpływu zmiany cen na wyniki analizy ekonomicznej.																																		
Wskaźnik compliance - odsetek szczepionych dzieci	<p>Tabela 7</p> <table border="1"> <tr><td>Błonica/ tężec</td><td>95,2%</td></tr> <tr><td>Krztusiec</td><td>95,2%</td></tr> <tr><td>Polio (IPV)</td><td>95,1%</td></tr> <tr><td>Hib</td><td>95,1%</td></tr> <tr><td>WZW typu B</td><td>97,8%</td></tr> </table>	Błonica/ tężec	95,2%	Krztusiec	95,2%	Polio (IPV)	95,1%	Hib	95,1%	WZW typu B	97,8%	<p>Tabela 7</p> <table border="1"> <tr><th>Szczepienie</th><th>min</th></tr> <tr><td>Błonica/ tężec</td><td>50,2%</td></tr> <tr><td>Krztusiec</td><td>50,2%</td></tr> <tr><td>Polio (IPV)</td><td>50,2%</td></tr> <tr><td>Hib</td><td>50,1%</td></tr> <tr><td>WZW typu B</td><td>86,0%</td></tr> <tr><th>Szczepienie</th><th>max</th></tr> <tr><td>Błonica/ tężec</td><td>98,7%</td></tr> <tr><td>Krztusiec</td><td>98,7%</td></tr> <tr><td>Polio (IPV)</td><td>98,7%</td></tr> <tr><td>Hib</td><td>98,6%</td></tr> <tr><td>WZW typu B</td><td>99,2%</td></tr> </table>	Szczepienie	min	Błonica/ tężec	50,2%	Krztusiec	50,2%	Polio (IPV)	50,2%	Hib	50,1%	WZW typu B	86,0%	Szczepienie	max	Błonica/ tężec	98,7%	Krztusiec	98,7%	Polio (IPV)	98,7%	Hib	98,6%	WZW typu B	99,2%	Wartości przyjęte w analizie podstawowej (odsetek szczepionych dzieci w 2018 roku: rocznik 2017) na podstawie danych PZH [17]./ Wartość minimalna (odsetek szczepionych (rocznik 2017): dzieci w 1 roku życia) [17]. Wartość maksymalna (odsetek szczepionych dzieci w 2018 roku: rocznik 2015) [17].
Błonica/ tężec	95,2%																																				
Krztusiec	95,2%																																				
Polio (IPV)	95,1%																																				
Hib	95,1%																																				
WZW typu B	97,8%																																				
Szczepienie	min																																				
Błonica/ tężec	50,2%																																				
Krztusiec	50,2%																																				
Polio (IPV)	50,2%																																				
Hib	50,1%																																				
WZW typu B	86,0%																																				
Szczepienie	max																																				
Błonica/ tężec	98,7%																																				
Krztusiec	98,7%																																				
Polio (IPV)	98,7%																																				
Hib	98,6%																																				
WZW typu B	99,2%																																				

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w AW
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (AW)	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak dyskontowania dla kosztów	5%	0%	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [26] i Wytycznych AOTMiT [4]. / Wytyczne AOTMiT [4].
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.8.2. Wyniki – perspektywa płatnika

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika (MZ+NFZ) z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla wszystkich porównań ujętych w analizie minimalizacji kosztów.

Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika

Parametr	Porównanie 1 <i>Infanrix hexa vs Infanrix IPV/Hib + HBV</i>			Porównanie 2 <i>Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV</i>			Porównanie 3 <i>Infanrix hexa vs Hexacima</i>			Wzrost/spadek kosztów w stosunku do stanu podstawowego		
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix IPV/Hib + HBV</i>	Różnica kosztów	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Pentaxim + HBV</i>	Różnica kosztów	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>	Różnica kosztów	Porównanie 1	Porównanie 2	Porównanie 3
	Bez uwzględnienia RSS											
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Cena z ostatniego przetargu MZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO -10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO +10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania dla kosztów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS												
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Cena z ostatniego przetargu MZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO -10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO +10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania dla kosztów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.8.3. Wyniki – perspektywa wspólna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (MZ+NFZ+pacjent) z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla wszystkich porównań ujętych w analizie minimalizacji kosztów.

Tabela 27 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna

Parametr	Porównanie 1 <i>Infanrix hexa vs Infanrix IPV/Hib + HBV</i>			Porównanie 2 <i>Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV</i>			Porównanie 3 <i>Infanrix hexa vs Hexacima</i>			Wzrost/spadek kosztów w stosunku do stanu podstawowego		
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix IPV/Hib + HBV</i>	Różnica kosztów	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Pentaxim + HBV</i>	Różnica kosztów	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>	Różnica kosztów	Porównanie 1	Porównanie 2	Porównanie 3
Bez uwzględnienia RSS												
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Cena z ostatniego przetargu MZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO -10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO +10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania dla kosztów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS												
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Cena z ostatniego przetargu MZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO -10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena szczepionek PSO +10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek szczepionych dzieci	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania dla kosztów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

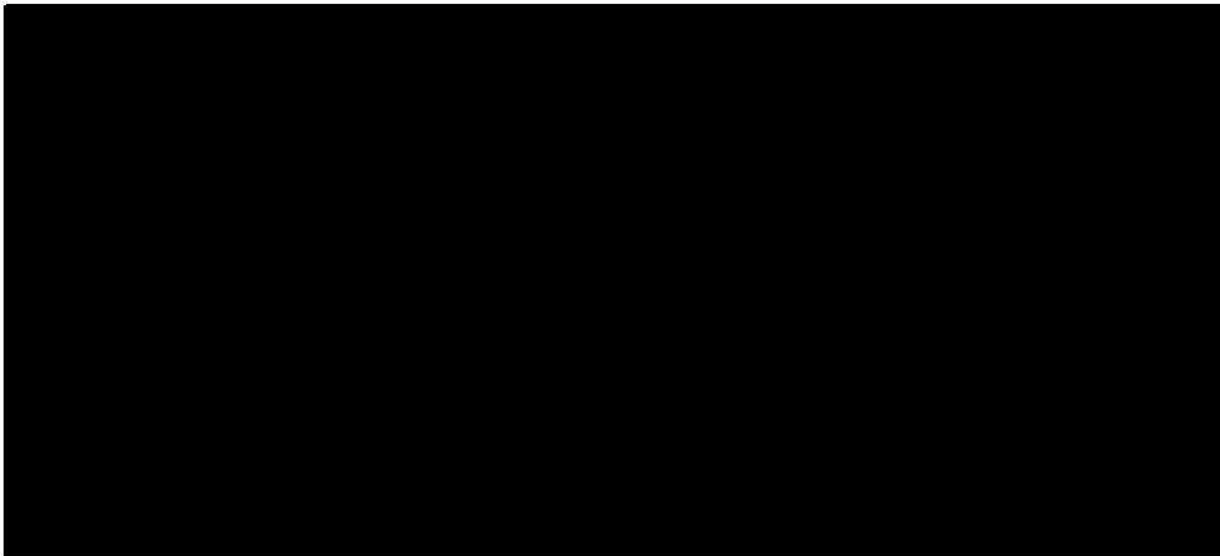
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.8.4. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS dla porównywanych interwencji przedstawiono na poniższych wykresach.



1.9. Analiza progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

1.10. Ograniczenia i dyskusja

Szczepienia są najskuteczniejszym sposobem w walce z niebezpiecznymi, często śmiertelnymi chorobami zakaźnymi zagrażającymi zdrowiu i życiu. Są skuteczną i powszechnie społecznie akceptowaną metodą zapobiegania zachorowaniom na choroby zakaźne, zarówno w wymiarze prewencji indywidualnej, jak również kształtowania odporności całej populacji (prewencji zbiorowej). Rolą szczepień ochronnych jest zapobieganie rozprzestrzenianiu się infekcji poprzez przerwanie łańcucha epidemiologicznego tj. uodpornienie ludzkiego organizmu na zakażenie i tym samym zmniejszenie liczby jej potencjalnych źródeł. Profilaktyczne szczepienia ochronne w Polsce realizowane są w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix Hexa* (DTPa-HBV-IPV-HIB) wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę. Porównywanymi opcjami terapeutycznymi były: szczepionka 6w1 *Infanrix hexa* oraz szczepionki 5w1 (*Infanrix-IPV/Hib*, *Pentaxim*) w koadministracji ze szczepionką WZW typu b i szczepionka 6w1 (*Hexacima*) podawane w ramach obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych 2021 [25] finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia.

Biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące dawkowania szczepionki *Infanrix hexa*, a także kalendarz szczepień obowiązujący w 2021 roku w Polsce (ostatnie szczepienie obowiązkowe dzieci do ukończenia 36. miesiąca życia ma miejsce pomiędzy 16. a 18. miesiącem) [25], w analizie przyjęto horyzont czasowy równy 2 lata, uwzględniając koszty, które wystąpiły w tym okresie, związane z podaniami szczepień przeciwko: WZW typu B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b oraz chorobie *Heinego-Medina* (*poliomyelitis*).

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach wykonanej analizy efektywności klinicznej [19], z której wynika, że brak jest dowodów na występowanie różnic w skuteczności szczepionki *Infanrix hexa* i komparatorów. Zidentyfikowano badania typu *non-inferiority*, których założeniem jest wykazanie, że „nowy lek” nie odbiega od przyjętych standardów leczenia bardziej, niż jest to akceptowalne klinicznie, porównujące szczepionkę 6w1 ze szczepionką 5w1 w koadministracji ze szczepionką WZW typu b oraz szczepionką 6w1. Biorąc pod uwagę powyższe zastosowaną techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów (CMA).

W zidentyfikowanych analizach ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla szczepionek 5w1 i 6w1 [1, 2, 3] powyższa technika analityczna została zaakceptowana pomimo wykazania różnic w skuteczności analizowanych interwencji. We włączonych do analizy klinicznej badaniach [19], gdzie szczepionkę *Infanrix hexa* bezpośrednio porównywano ze szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib+HBV* oraz ze szczepionką 6w1 *Hexacima* testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności lub bezpieczeństwie (*non-inferiority*). Zatem powyższy wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model przygotowany w arkuszu programu *MS Excel 2016*. Obejmuje on analizę kosztów schematu szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis*, *Haemophilus influenzae* typ b i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), przy zastosowaniu rozważanych interwencji, i porównanie uzyskanych wartości.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

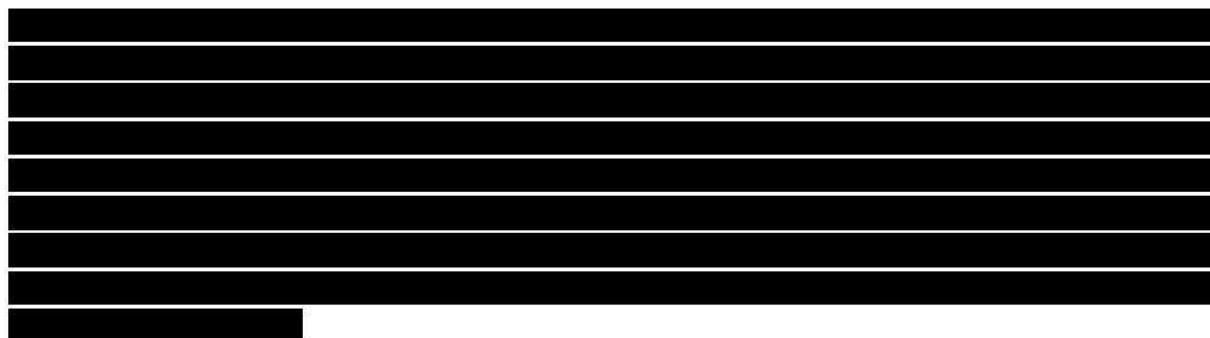
Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej predefiniowane kryteria włączenia – analizy ekonomiczne i użyteczności. Odnaleziono natomiast jedną analizę ekonomiczną (analiza prognozy rentowności i wpływu na budżet płatnika publicznego) porównującą stosowanie szczepionek pięcioskładnikowych DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu sześciuoskładnikowego DTPa-HBV-IPV-Hib (*Fagnani 2004* [12]) oraz 1 abstrakt konferencyjny (*Antonchak 2013* [5]) zawierający wyniki porównania kosztów stosowania szczepionki *Infanrix hexa* i szczepionki *Pentaxim* (łącznie ze szczepionką przeciwko WZW typu B).

Ze względu na fakt, iż w wyżej wymienionych analizach przedstawiono wyniki na całą populację zaszczepionych dzieci, nie było możliwe porównanie wyników z rezultatami niniejszej analizy.

Odniesienie do progu opłacalności

Ponieważ niniejsza analiza jest analizą minimalizacji kosztów brak jest możliwości odniesienia się do progów opłacalności.

1.11. Wnioski



Należy jednak podkreślić, że stosowanie szczepionek wysokoskojarzonych niesie za sobą bardzo wiele zalet. Po pierwsze zredukowana jest liczba podawanych zastrzyków, co wiąże się jednocześnie ze zmniejszeniem liczby wizyt szczeniennych. Zmniejszenie liczby wizyt szczeniennych oraz redukcja liczby iniekcji pozwala na zmniejszenie bólu i stresu wśród noworodków i ich rodziców [28].

Ponadto, wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych pozwala na uodpornienie przeciwko wielu chorobom jednocześnie. Niewątpliwą zaletą szczepionek wysokoskojarzonych jest również wykorzystanie bezkomórkowego krztuśca. Szczepionka *Infanrix hexa* należy do szczepionek bezkomórkowych, które są bezpieczniejsze, rzadziej wywołują miejscowe i ogólne działania niepożądane [11].

Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych wpływa również na poziom wyszczepialności [11], usprawnia administrację szczepień oraz wpływa na zmniejszenie kosztów związanych z podawaniem szczepień (zmniejszenie liczby wizyt oraz zmniejszenie przestrzeni administracyjnej szpitala związanej z przechowywaniem szczepionek).

Jak wynika z dostępnych danych wielu rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką wysokoskojarzoną na własny koszt, głównie po to by zaoszczędzić dziecku bólu oraz stresu [7, 10].

Podsumowując, zastosowanie szczepionki *Infanrix hexa* zarówno w szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym skutkuje uzyskaniem wysokiej odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do krztuśca, błonicy, tężca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ B.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [26].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.7, 1.8.2
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.7, 1.8.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.7
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.8
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.5
▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12);	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 2.5,
▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12).	<input checked="" type="checkbox"/> Diagram 1
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.6 <input checked="" type="checkbox"/> (Tabela 18-Tabela 19)
▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;	
▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.	
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 1-Tabela 20
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.2-1.6
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>AE_Infanrix_hexa.xlsm</i>

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.7
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.9
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): <ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.7, 1.8, <input checked="" type="checkbox"/> 1.9
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w być. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): <ol style="list-style-type: none"> 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Rozdział 1.9 <input checked="" type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.2.4
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.5, 2.5 <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.8.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.8.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.8.2, 1.8.3
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 1.2.4, 1.6, 1.7
Analiza musi zawierać: <ol style="list-style-type: none"> 1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1) 2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2) 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 3

Tabela 31 Liczba przypadków NOP* w 2017 po wszystkich szczepionkach

Rodzaj NOP	Liczba przypadków
Ogółem	3 535
Ciężki	11
Poważny	199
Inny	3 325

* * wg klasyfikacji NIZP-PZH

2.4. Urzędowa marża detaliczna [29]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 32 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x – 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x – 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x – 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x – 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x – 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x – 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x – 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x – 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x – 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [29].

2.5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności

Tabela 33 Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	298
#2	"diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine" [Supplementary Concept]	62
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	62
#4	Infanrix hexa	115
#5	Infanrix Hexa Vaccination	115
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	10
#7	DTPa-HBV-IPV/Hib	71
#8	DTPa3-HBV-IPV/Hib	2

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#9	DTPa-HBV-IPV+Hib	71
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	160
#11	"DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" [Supplementary Concept]	8
#12	Hexacima	14
#13	Hexyon	17
#14	Hexaxim	22
#15	(DTaP-IPV//PRP~T and Hepatitis B vaccine)	28
#16	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	63
#17	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	1
#18	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0
#19	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	8
#20	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#21	DTaP-IPV-Hep B-PRP~T combined vaccine	3
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T	14
#23	DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine	14
#24	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	14
#25	#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	101
#26	"Vaxelis"	2
#27	"Vaxelis" [Supplementary Concept]	3
#28	V419	0
#29	PR5i	6
#30	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	6
#31	DTaP5-HB-IPV-Hib	6
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	12
#33	Hepatitis B Vaccines	9 608
#34	"Hepatitis B Vaccines"[Mesh]	9 356
#35	"Haemophilus Vaccines"[Mesh]	2 995
#36	Haemophilus Vaccines	5 335
#37	"Vaccines, Combined"[Mesh]	9 720
#38	Vaccines, Combined	19 344
#39	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh]	2 904
#40	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	5 779
#41	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh]	2 969
#42	Poliovirus Vaccine, Inactivated	3 437
#43	(#33 OR #34) AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	227
#44	#1 OR #10 OR #25 OR #32 OR #43	457
#45	Infanrix IPV+Hib	207
#46	Infanrix IPV/Hib	207
#47	DTaP-IPV-Hib	101
#48	DTaP-IPV/Hib	101
#49	DTaP-IPV/Hib Vaccine	100
#50	Infanrix-IPV+Hib	10
#51	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	232
#52	Pentaxim	56

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#53	Pentavac	41
#54	"Pentavac" [Supplementary Concept]	27
#55	DTaP-IPV//PRP~T Vaccine	50
#56	DTaP-IPV//PRP~T	50
#57	"Pentacel"	33
#58	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	122
#59	Pediacel	53
#60	"diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis - Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine" [Supplementary Concept]	41
#61	DTaP(5)-IPV-Hib vaccine	41
#62	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	43
#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	55
#64	(#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	429
#65	#51 OR #58 OR #63 OR #64	532
#66	#44 OR #65	710
#67	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic*	1 538 845
#68	#66 AND #67	62
#69	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR "Qol estimate" OR "Qol estimates" OR "quality adjusted" OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR "feeling thermometer"	3 728 368
#70	#66 AND #69	160

Tabela 34 Strategia wyszukiwania w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	113
#2	diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine	4
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	3
#4	Infanrix hexa	135
#5	Infanrix Hexa Vaccination	133
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	9
#7	DTPa-HBV-IPV-Hib	104
#8	DTPa3-HBV-IPV-Hib	0
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	202
#10	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	21
#11	Hexacima	1
#12	Hexyon	3
#13	Hexaxim	8
#14	DTaP-IPV-PRP-T	12
#15	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	6
#16	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	7
#17	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0
#18	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	20
#19	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#20	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine	19
#21	DTaP-IPV-HB-PRP-T	21
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	21

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#23	#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	62
#24	Vaxelis	99
#25	V419	12
#26	PR5i	6
#27	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	1
#28	DTaP5-HB-IPV-Hib	4
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	115
#30	Hepatitis B Vaccines	2 823
#31	"Hepatitis B Vaccines"[Mesh]	864
#32	Haemophilus Vaccines	1 145
#33	"Haemophilus Vaccines"[Mesh]	462
#34	Vaccines, Combined	4 588
#35	"Vaccines, Combined"[Mesh]	950
#36	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	721
#37	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh]	510
#38	Poliovirus Vaccine, Inactivated	505
#39	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh]	291
#40	(#30 OR #31) AND (#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	95
#41	#1 OR #9 OR #23 OR #29 OR #40	422
#42	Infanrix IPV-Hib	87
#43	DTaP-IPV-Hib	63
#44	DTaP-IPV-Hib Vaccine	63
#45	Infanrix-IPV-Hib	26
#46	#42 OR #43 OR #44 OR #45	140
#47	Pentaxim	18
#48	Pentavac	24
#49	DTaP-IPV-PRP-T Vaccine	12
#50	DTaP-IPV-PRP-T	12
#51	Pentacel	19
#52	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	67
#53	Pediacel	37
#54	diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine	1
#55	DTaP5-IPV-Hib vaccine	1
#56	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	42
#57	#53 OR #54 OR #55 OR #56	75
#58	(#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	144
#59	#46 OR #52 OR #57 OR #58	311
#60	#41 OR #59	561
#61	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic*	94 982
#62	#60 AND #61	25
#63	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR Qol estimate OR Qol estimates OR quality adjusted OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR feeling thermometer	32 421
#64	#60 and #63	9

Tabela 35 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data 05.01.2021 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	0
#2	diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine	0
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	0
#4	Infanrix hexa	0
#5	Infanrix Hexa Vaccination	0
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	0
#7	DTPa-HBV-IPV-Hib	0
#8	DTPa3-HBV-IPV-Hib	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	0

Tabela 36 Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry [6] (data 05.01.2021 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	0
#2	diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine	0
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	0
#4	Infanrix hexa	0
#5	Infanrix Hexa Vaccination	0
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	0
#7	DTPa-HBV-IPV-Hib	0
#8	DTPa3-HBV-IPV-Hib	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	0

Tabela 37 Strategia wyszukiwania na stronie Value in Health (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Infanrix hexa	1

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2014: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Pentaxim (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b) w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna Nr:AOTM-OT-4350-19/2013: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej szczepionki *Infanrix-IPV/Hib*, we wskazaniu: Szczepionka *Infanrix-IPV/Hib* jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka *Infanrix* jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.12.2020: Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Hexacima (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i *haemophilus* typ b) we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
5. Antonchak Z., Zalis'ka O., Horbachevska O.-H. Cost Analysis of Vaccination for Children in Ukraine. *Value in Health* 2013, 16: 7 (A346).
6. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry> (ostatni dostęp 05.01.2021 r.).
7. Bernatowska E. Szczepionki wysokoskojarzone – nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych. *Standardy medyczne* 2011, t.8, 895-908.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Infanrix hexa*.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Infanrix-IPV/Hib*.
10. Dane sprzedażowe IQVIA (dawniej IMS Health) dostarczone przez Zleceniodawcę. (Data on file)
11. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambio M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 (suppl 5):76-85.
12. Fagnani F, Le Fur C, Durand I, Gibergy M, Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of *Infanrix hexa* in the French childhood immunisation Schedule, *Eur J Health Econ.* 2004 Jun;5(2):143-9.
13. Główny Urząd Statystyczny, GUS: Tablice trwania życia 2019: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html>
14. Guideline on clinical evaluation of vaccine [draft 21 April 2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/04/WC500248095.pdf (data ostatniego dostępu: 05.01.2021)
15. Kuchar E. Niepożądane odczyny poszczepienne. <http://choroby-zakazne.mp.pl/szczepienia/158389,niepozadane-odczyny-poszczepienne> (data ostatniego dostępu: 11.01.2021)
16. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli SYSTEM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH DZIECI. LKR.410.015.00.2015: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,10407,vp,12736.pdf>
17. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. SZCZEPIENIA OCHRONNE W POLSCE W 2018 ROKU: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
18. Inar a Certara Company. PREDICIZER™ Analiza Praktyki Decyzyjnej: <http://inar.pl/wp-content/uploads/2021/01/Predecizer-styczen-2021.pdf> [ostatni dostęp 22.01.2021 r.]
19. Instytut Arcana a Certara Company. Analiza efektywności klinicznej wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix hexa* w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b. Kraków 2021 (praca niepublikowana).

20. Instytut Arcana a Certara Company. Analiza problemu decyzyjnego wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix hexa* w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b. Kraków 2021 (praca niepublikowana).
21. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=OCDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usg=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4
22. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
24. Portal internetowy: <https://www.gdziepolek.pl/> [dostęp 15.04.2021 r.]
25. Program Szczepień Ochronnych na rok 2021. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. (poz. 117); http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf (ostatni dostęp 26.01.2021).
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2021 r.: <https://isap.seim.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001596/O/D20201596.pdf>
28. Ślusarczyk J (prof. dr hab. med.; przewodniczący). Aktualne zasady stosowania szczepionek wysoce skojarzonych zawierających komponentę bezkomórkową przeciw krztuścowi (DTPa) u niemowląt i dzieci do 3. roku życia. *Medycyna Praktyczna* 2011. <http://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/wytyczne/60498,aktualne-zasady-stosowania-szczepionek-wysoce-skojarzonych-zawierajacych-komponente-bezkomorkowa-przeciw-krztuscowi-dtpa-uniemowlat-idzieci-do-roku-zycia> (data ostatniego dostępu: 12.01.2021)
29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
30. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, Wyniki zakończonych postępowań, <http://www.zzpprzymz.pl/index.php>, (ostatni dostęp 08.01.2021 r.)
31. Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.

4. SPIS TABEL

Tabela 1 Schemat podawania szczepionki <i>Infanrix hexa</i>	10
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Infanrix hexa</i>	15
.....	16
.....	17
Tabela 5 Roczne i miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia i zgonu dzieci w wieku 0-2 lat.....	19
Tabela 6 Odsetek przeżywających dzieci w okresach przyjmowania szczepionek	19
Tabela 7 Współczynnik <i>compliance</i> : odsetek zaszczepionych dzieci [17].....	19
.....	21
.....	21
.....	22
Tabela 11 Kalkulacja cen szczepionek finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych [30]	22
.....	23
Tabela 13 Kalendarz szczepień obowiązkowych 2021.....	23
Tabela 14 Schemat szczepień w przypadku stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1.....	23
Tabela 15 Zestawienie parametrów kosztowych analizy minimalizacji kosztów.....	24
Tabela 16 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	24
Tabela 17 Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	27
Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy płatnika publicznego (MZ+NFZ).....	28
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy wspólnej (MZ+NFZ+pacjenta).....	28
Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej – porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/HIB+HBV</i>	29
Tabela 21 Wyniki analizy podstawowej – porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Pentaxim+HBV</i>	30
Tabela 22 Wyniki analizy podstawowej – porównanie <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i>	31
.....	32
Tabela 24 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	32
Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika.....	34
.....	35
Tabela 27 Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna	36
.....	37
.....	38
.....	44
Tabela 31 Liczba przypadków NOP* w 2017 po wszystkich szczepionkach	45
Tabela 32 Zasada wyznaczania marży detalicznej	45
Tabela 33 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.).....	45
Tabela 34 Strategia wyszukiwania w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.)	47
Tabela 35 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i> (data 05.01.2021 r.).....	49

Tabela 36 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CEA Registry</i> [6] (data 05.01.2021 r.).....	49
Tabela 37 Strategia wyszukiwania na stronie <i>Value in Health</i> (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2021 r.).....	49

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1 Diagram <i>QUOROM</i> opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych i użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [21]	26
Wykres 1 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	37
Wykres 2 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	37