


Analiza Ekonomiczna

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie



Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 sierpnia 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny.....	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	16
2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne	17
2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
3 Metodyka analizy ekonomicznej	20
3.1 Strategia analityczna	20
3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna.....	21
3.3 Perspektywa analizy.....	22
3.4 Horyzont czasowy	22
3.5 Dyskontowanie	23
3.6 Model farmakoekonomiczny	23
3.7 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	26
3.7.1 Charakterystyka populacji docelowej	26
3.7.2 Wyszczepialność przeciw grypie.....	28
3.7.3 Parametry epidemiologiczne	29
3.7.3.1 Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób	29
3.7.3.2 Liczba hospitalizacji i zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób.....	31
3.7.3.3 Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach.....	33
3.7.3.4 Skuteczność szczepionki QIV przeciw grypie.....	34
3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia.....	36
3.7.4.1 Utrata użyteczności związana z grypą.....	36
3.7.4.2 Użyteczność w populacji ogólnej	38
3.7.5 Koszty	38

3.7.5.1	Koszty szczepionki VaxigripTetra.....	39
3.7.5.2	Koszty leczenia grypy	41
3.7.5.2.1	Koszty leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)	41
3.7.5.3	Koszty hospitalizacji	42
3.8	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	43
3.9	Walidacja modelu	44
4	Wyniki analizy podstawowej	45
4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	45
4.1.1	Zestawienie kosztów	45
4.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych.....	45
4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	47
4.2.1	Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia – wariant z RSS	47
4.2.2	Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia – wariant bez RSS	48
4.3	Wyniki analizy progowej	49
5	Analiza wrażliwości	50
5.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	52
5.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	54
6	Dyskusja.....	56
7	Ograniczenia analizy	57
8	Wnioski końcowe	58
9	Załączniki	59
9.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	59
9.2	Struktura ludności wg wieku i płci.....	59
9.3	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	63
9.4	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	69
9.4.1	Metodyka	69
9.4.1.1	Cel.....	69
9.4.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	69
9.4.1.3	Źródła danych	70
9.4.1.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	70
9.4.1.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	71

Spis Tabel	74
Spis Wykresów	75
Piśmiennictwo.....	76

Wykaz skrótów

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

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy
OTC	leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. over-the-counter drugs)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PZH (NIZP)	Państwowy Zakład Higieny (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego)
QALD	dni życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life days)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RSV	wirus RS (ang. Respiratory Syncytial Virus)
SF-6D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. short-form six-dimension utility index)
SMDM	Towarzystwo Decyzji Medycznych (ang. Society for Medical Decision Making)
TIV	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)
VC	odsetek zaszczepionych (ang. Vaccine Coverage)
VE	skuteczność/efektywność szczepionki (ang. Vaccine Efficacy/Effectiveness)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WTP	gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (ang. willingness to pay)
ZOZ	Zakład Opieki Zdrowotnej

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, [REDACTED], w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

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

i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, [REDACTED]

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, [REDACTED], w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD *VaxigripTetra 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

2.2 Oceniana interwencja

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL VaxigripTetra 2020*), szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:

- czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
- bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

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

Skrócony opis ocenianej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (*ChPL VaxigripTetra 2020*).

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.

Grupa farmakoterapeutyczna:	Szczepionka przeciw grypie.
Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamo-</p>

	<p>wania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$ (uznawane za chroniące przed grypą) stwierdzano u $\leq 50\%$ osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach. • Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione. <p>Sposób podawania</p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p>
<p>Wskazania</p> <p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	

Obecnie szczepionka przeciwko grypie VaxigripTetra znajduje się na liście leków refundowanych ze środków publicznych (MZ 28/02/2020) w populacji osób powyżej 65. r.ż.

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

2.3 Komparatory

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

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

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

Z uwagi na powyższe jako komparator dla szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra należy przyjąć **brak szczepienia**. Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2020*).

Wyniki analiz ekonomicznych dla programów szczepień ochronnych przedstawiane są najczęściej w przeliczeniu na całą populację docelową, z założeniem częściowego poziomu wyszczepalności w populacji, a nie na jednego pacjenta poddanego określonej interwencji. Podejście to wynika m.in. z faktu, że częstość występowania chorób zakaźnych jest względnie niska, co utrudnia interpretację inkrementalnych kosztów i efektów przypadających na jednego pacjenta. Jednocześnie należy zauważyć, że przeliczenie CEA na poziom całej populacji wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, nie wpływa jednak na wartość współczynników ICER i ICUR oraz ceny progowej ocenianej interwencji. [REDACTED]

Poziomy wyszczepialności przyjęte dla aktywnej interwencji (QIV) omówiono w dalszej części analizy. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej założono, iż wszyscy zaszczepieni QIV otrzymają szczepionkę VaxigripTetra w sprzedaży aptecznej, co jest zgodne z celem analizy ekonomicznej, jakim jest ocena opłacalności finansowania QIV w ramach wykazu leków refundowanych. W analizie wpływu na budżet (*BIA VaxigripTetra 2020*) uwzględniono z kolei szerszy zakres kategorii dostępności szczepionek, stąd oszacowania kosztu szczepionek na poziomie populacji nie pokrywają się w analizie ekonomicznej i BIA. Jak jednak zaznaczono, nie ma to wpływu na oszacowania wartości ICUR i ceny progowej.

Dla kompletności opracowania, wyniki analizy przedstawiono równolegle w przeliczeniu na jednego zaszczepionego pacjenta w populacji docelowej.

2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne

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

Na podstawie założonej skuteczności szczepionki, jak również przyjętych w modelu ekonomicznym wskaźników epidemiologicznych – liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów oraz częstości wystę-

powania poszczególnych szczepów w „przeciętnym” sezonie epidemicznym, w modelu ekonomicznym szacowano efekt zdrowotny QIV uzyskany [REDAKTOWANE], wyrażony liczbą:

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

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

2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną szczepionka VaxigripTetra jest finansowana systemowo ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w obrębie wskazania refundacyjnego: „Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce” (MZ 18/02/2020, cz. A1).

Zestawienie aktualnych i wnioskowanych warunków refundacji szczepionki VaxigripTetra przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu VaxigripTetra.

Prezentacja	Cena zbytu netto ¹⁾	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto ²⁾	Cena detaliczna ³⁾	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	33,18 zł	35,83 zł	37,62 zł	45,76 zł	45,76 zł	22,88 zł	22,88 zł

¹⁾ Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT (8%) naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu)

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu) i urzędową marżę detaliczną.

Założenia dotyczące warunków rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego VaxigripTetra podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra w rozważanej populacji.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana
Dawka	0,5 ml
Postać farmaceutyczna	zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Cena zbytu netto ¹⁾	
Urzędowa cena zbytu	
Cena hurtowa brutto ²⁾	
Cena detaliczna	
Grupa limitowa	
Podstawa limitu	
DDD	
Dzienny koszt terapii ³⁾	
Wysokość limitu finansowania	

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Poziom odpłatności	■
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■
■	■

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

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

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

- Parametry demograficzne – ■
- Parametry epidemiologiczne – liczba wizyt u lekarza z powodu grypy, liczba hospitalizacji i zgonów z powodu grypy w „przeciętnym” sezonie epidemicznym; udziały poszczególnych typów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B),
- Skuteczność szczepionki czterowalentnej względem poszczególnych typów i podtypów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B),
- Parametry kosztowe – koszty szczepionki czterowalentnej oraz koszty leczenia grypy,
- Użyteczności – utrata użyteczności/utrata QALY związana z grypą oraz użyteczność w populacji docelowej w Polsce,
- Wyszczepialność – ■

- Parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania kosztów i przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

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

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

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

3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorem (brak szczepienia), wykazane w analizie klinicznej (ALK VaxigripTetra 2020), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu VaxigripTetra uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

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

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

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

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **147 024 zł**.

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia. Ponieważ analiza kliniczna dla szczepionki VaxigripTetra zawiera badanie porównujące bezpośrednio skuteczność tej szczepionki z brakiem szczepienia w populacji docelowej, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

3.3 Perspektywa analizy

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

3.4 Horyzont czasowy

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

W modelu oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne występujące w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego), uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia. Przyjęcie horyzontu rocznego pozwoliło na odzwierciedlenie sezonowości grypy. Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy, długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów

epidemicznych jest mało wiarygodna, w związku z czym założenie dłuższego horyzontu niż roczny nie zwiększałoby wiarygodności oszacowań w analizie ekonomicznej.

3.5 Dyskontowanie

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

3.6 Model farmakoekonomiczny

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

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

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

W modelu porównywane są koszty i wyniki zdrowotne występujące w okresie jednego sezonu epidemicznego, z wartościami parametrów epidemiologicznych obserwowanymi w ostatnim sezonie 2019/2020 (wskaźniki zachorowalności / hospitalizacji, rozkłady typów wirusa) oraz uśrednione z trzech sezonów (wskaźniki zgonów).

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

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.



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

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

Szczepienie przeciw grypie, występujące u określonego odsetka chorych z ramienia QIV, wiąże się z kosztem zaszczepienia. Całkowity koszt szczepionki w populacji docelowej stanowi iloczyn jednostkowego kosztu szczepienia oraz liczby zaszczepionych w sezonie epidemicznym. Liczbę zaszczepionych obliczano jako iloczyn rocznej liczebności populacji docelowej i odsetka zaszczepionych (VC, z ang. *vaccine coverage*). Odsetek wyszczepień oszacowano w oparciu o historyczne dane dla populacji docelowej w Polsce.

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

lowej wynosi N , liczba wizyt na 100 tys. osób w populacji nieszczepionej jest równa w , odsetek zaszczepionych w populacji wynosi VC , a skuteczność szczepionki w zmniejszaniu liczby wizyt związanych z gripą – VE , oczekiwaną liczbę wizyt W w populacji docelowej można obliczyć jako

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

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

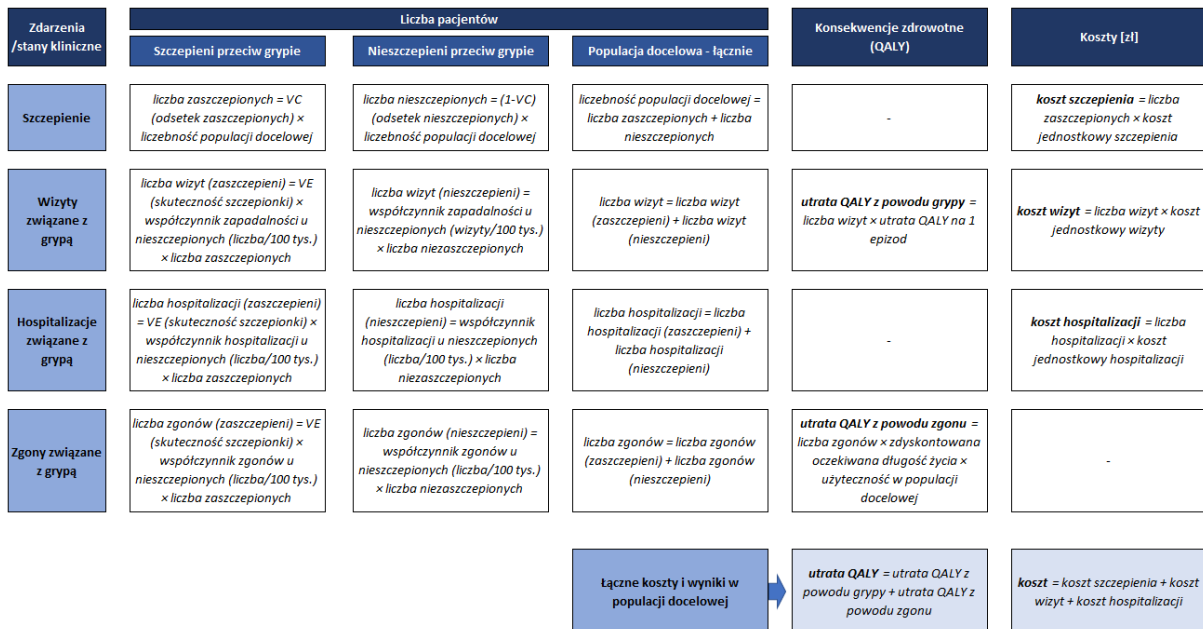
Hospitalizacja związana z gripą wiąże się z kosztem pobytu w szpitalu. Na poziomie populacji docelowej, koszt ten obliczano jako iloczyn kosztu jednej hospitalizacji oraz oczekiwanej liczby hospitalizacji w sezonie epidemicznym. Podobnie jak w przypadku wizyt ambulatoryjnych, prognozowana liczba hospitalizacji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

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

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

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

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



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

3.7 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

3.7.1 Charakterystyka populacji docelowej

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

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

Liczebność populacji docelowej uwzględniono w modelu w celu lepszego zobrazowania kosztów i konsekwencji zdrowotnych – ze względu na stosunkowo niskie rozpowszechnienie rozważanego stanu klinicznego, interpretacja inkrementalnych kosztów i konsekwencji zdrowotnych w przeliczeniu na

jednego pacjenta może być utrudniona, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej dla chorób zakaźnych są zwyczajowo prezentowane w przeliczeniu na całą populację docelową. Należy przy tym zaznaczyć, że podejście to nie wpływa na oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-
 użyteczności (ICUR) oraz cen progowych ocenianej interwencji. [REDACTED]

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

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej		
Liczebność populacji docelowej, w tym:	[REDACTED]	GUS 2020
kobiety	[REDACTED]	
mężczyźni	[REDACTED]	
Przeciętne dalsze trwania życia		
Średni wiek w populacji docelowej	[REDACTED]	GUS 2020
Przeciętne dalsze trwanie życia *	[REDACTED]	GUS 2019
* [REDACTED]		

3.7.2 Wyszczepialność przeciw grypie

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

- wykorzystane w modelu historyczne wskaźniki zachorowalności na grypę dotyczyły populacji częściowo zaszczepionej, w związku z czym wyznaczenie wskaźników zachorowalności w hipotetycznych populacjach: nieszczepionej oraz całkowicie zaszczepionej wymagało założenia poziomu wyszczepialności dla szczepionki,
- Jak wspomniano w Rozdziale 3.6, interwencje porównywane w modelu reprezentują scenariusze z założeniem częściowej wyszczepialności populacji docelowej; założenie odsetka zaszczepionych QIV wpływa zatem zarówno na koszty i wyniki zdrowotne w populacji.

[Redacted text block]

Tabela 5. Średnie poziomy zaszczepienia [Redacted] w sezonach 2011/2012-2019/2020 w Polsce (OPZG 2020).

Sezon:	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020
[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 text block]

3.7.3 Parametry epidemiologiczne

3.7.3.1 Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób

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

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

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

Oszacowanie liczby przypadków grypy prawdziwej (wywołanej przez wirusa grypy typu A i B) spośród wszystkich zgłoszonych do PZH przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę wykonano na podstawie danych z tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH dotyczących analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi celem laboratoryjnego potwierdzenia przyczyny zachorowania o charakterze grypy. Odsetek wyników dodatnich (tj. odsetek zbadanych próbek, u którego potwierdzono obecność wirusa grypy typu A lub B), obliczono na podstawie danych PZH z ostatniego sezonu (2019/2020).

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

Sezon	Liczba wizyt na 100 tys. osób	
	łącznie grypa i podejrzenia grypy (ILI)	W tym: grypa (wywołana wirusem grypy typu A lub B)
2019/2020		

Przedstawione wskaźniki liczby wizyt odnoszą się do scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką QIV. Sposób wyznaczenia liczby wizyt dla strategii braku szczepienia przedstawiono w Rozdziale 3.6.

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

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

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

Dane dotyczące liczby skierowań do szpitala oraz zgonów związanych z grypą w Polsce są publikowane przez NIZP-PZH w tygodniowych „Meldunkach o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę” (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>), jednak powszechnie uważa się, że liczby raportowane przez PZH, w szczególności współczynniki zgonów, są znacząco niedoszacowane z powodu niewłaściwej rejestracji i zgłaszania chorób zakaźnych. Zgodnie z opinią Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii dr I. Paradowskiej-Stankiewicz, dostępne dane NIZP-PZH dotyczące śmiertelności z powodu grypy i jej powikłań w Polsce są niedoszacowane z powodu niewłaściwego lub nieprecyzyjnego wskazania wyjściowej przyczyny zgonu u wielu chorych na grypę, co jest spowodowane niską jakością informacji o przyczynach zgonów w Polsce. Podobnie, zgodnie z opinią byłego Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii prof. A. Zielińskiego oraz kierownika Zakładu Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy NIZP-PZH prof. L. B. Brydak, raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa (*Ernst & Young 2013*). Rozbieżności wynikają m.in. w fakcie, że jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechową), a nie samą grypę (ICD-10: J10-J11). Często też infekcja grypowa powoduje zaostrzenie choroby już istniejącej (*Ernst & Young 2013, Kuchar 2007*). Ocenę rzeczywistej liczby hospitalizacji i zgonów z powodu grypy utrudnia również fakt, że w szpitalach bardzo rzadko wykonuje się badania laboratoryjne w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy np. u chorych z zapaleniem płuc; ponadto, w momencie wystąpienia wtórnych powikłań grypy, stanowiących faktyczną przyczynę zgonu / hospitalizacji, zakażenie jest już często niewykrywalne.

Mając na uwadze bardzo niską wiarygodność danych NIZP-PZH, liczbę zgonów z powodu grypy [REDACTED] [REDACTED] oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO. Oszacowania EuroMOMO zostały także wskazane przez Krajowego Konsultanta ds. Epide-

miologii dr I. Paradowską-Stankiewicz jako najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących śmiertelności związanej z grypą. EuroMOMO (www.euromomo.eu) jest siecią, powołaną we współpracy z Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Światową Organizacją Zdrowia (WHO) w celu cotygodniowego monitorowania umieralności z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski). Począwszy od 2013 r., w ramach sieci EuroMOMO realizowany jest nowy projekt dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z grypą (z ang. *excess influenza-attributable mortality*) w Europie, w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO. Narzędzie FluMOMO umożliwia oszacowanie dodatkowej liczby zgonów (w przeliczeniu na 100 tys. osób w danej grupie wiekowej) spowodowanych wirusem grypy, w oparciu o szereg danych wejściowych, w tym cotygodniowej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, aktywności grypy w tym okresie oraz zmian temperatury powietrza.

Należy podkreślić, że problem braku wiarygodnych danych epidemiologicznych nt. liczby zgonów związanych z grypą nie jest ograniczony do Polski (*Simonsen 2005*). Z tego względu, tradycyjną i preferowaną na świecie metodą oceny liczby zgonów związanych z grypą pozostaje pośrednie oszacowanie wpływu grypy na śmiertelność w oparciu o modele statystyczne (*Simonsen 2007, Matias 2014*). W modelach tych standardowo szacuje się dodatkową liczbę zgonów w okresie zimowym względem oczekiwanej „bazowej” liczby zgonów w przypadku braku aktywności grypy, i przypisuje nadwyżkę zgonów grypie. W związku z powyższym, wykorzystanie w niniejszej analizie wyników modelu FluMOMO – zamiast danych pochodzących z rejestrów PZH – nie tylko nie stanowi ograniczenia analizy, lecz jest zgodne z aktualną i rekomendowaną praktyką modelowania konsekwencji zdrowotnych grypy.

Na chwilę obecną w ramach projektu FluMOMO oszacowano umieralność związaną z grypą w Europie w sezonach od 2013/2014 do 2017/2018 (*Nielsen 2019*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Współczynniki zgonów z modelu FluMOMO – w podziale na grupy wiekowe i uśrednione z trzech sezonów przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Współczynnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. *Nielsen 2019*).

Sezon	0-4 lat	5-14 lat	15-64 lat	Średnia ważona
██████████	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██
██████	██	██	██	██

Przedstawione wskaźniki odnoszą się do scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką czterowalentną, odpowiadającą w modelu strategii QIV. Sposób wyznaczenia liczby wizyt dla strategii braku szczepienia przedstawiono w Rozdziale 3.6.

3.7.3.3 Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach

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

Próbki pobierane są od niektórych pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi (RSV, parainfluenza, adenowirus).

Liczbę występowania szczepów wirusa grypy A i B wśród laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy w ostatnim sezonie (2019/2020) w poniższej tabeli.

Tabela 8. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).

Parametr	A	A/H1	A/H3	B
Liczba potwierdzonych laboratoryjnie przypadków	229	65	27	17

Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B obliczoną na podstawie powyższych danych (przy założeniu, że rozkład występowania podtypów H1N1 i H3N2 w próbkach, dla których nie wykonywano badania podtypu wirusa A, jest taki sam jak wśród próbek badanych ze względu na podtyp), przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Sezon	A/H1N1*	A/H3N2*	Typ B
2019/2020	67,1%	27,9%	5,0%

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

Przyjęty rozkład częstości występowania poszczególnych rodzajów wirusa grypy – wraz z oszacowaniem sezonowej liczby zdarzeń związanych z grypą został wykorzystany do obliczenia średniej skuteczności szczepionek w modelu.

W analizie wrażliwości przetestowano wariant z wyższą częstością szczepu B wirusa, wynoszącym 25,7% (średnia z 5 ostatnich sezonów w Polsce).

3.7.3.4 Skuteczność szczepionki QIV przeciw grypie

Skuteczność (*VE, vaccine efficacy*) szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu grypie oraz zdarzeniom związanym z grypą określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL VaxigripTetra 2020*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonym przypadkom grypy wywołanych przez poszczególne szczepy wirusa, oraz ogółem bez względu na typ wirusa, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Skuteczność szczepionki QIV [REDACTED]

Parametr	A/H1N1	A/H3N2	Typ B	Ogółem
Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na wirusa grypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia

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

- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji liczby zachorowań na gripę,
- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji śmiertelności związanej z gripą.

Oszacowanie składowej efektu wynikającej ze zmniejszenia liczby przypadków grypy wymagało wyznaczenia utraty użyteczności oraz – w dalszej kolejności – utraty QALY związanej z wystąpieniem epizodu grypy. W tym celu, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) *AOTMiT 2016*, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, którego wyniki omówiono szczegółowo w załączniku (zob. Rozdział 9.3). Proces wyboru użyteczności do analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 3.7.4.1.

3.7.4.1 Utrata użyteczności związana z gripą

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

- Utraty użyteczności związanej z gripą,
- Czasu trwania (objawów) grypy (wyrażonego w latach).

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z gripą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 9.3, Tabela 33).

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

Zakres odnalezionych wartości utraty użyteczności związanej z grypą był szeroki: od 0,32 w populacji osób starszych z grypą leczoną ambulatoryjnie (*Hollmann 2013*) do 0,88-0,98 w badaniu *Griffin 2001*. Oszacowania przedstawione w publikacjach *Rothberg 2003* i *Griffin 2001*, wskazujące na użyteczność podczas grypy zbliżoną do stanu zgonu, wydają się jednak mało wiarygodne, co można tłumaczyć bardzo niską liczebnością próby badanych oraz ograniczeniami metodologicznymi badań (brak odpowiedniego pomiaru użyteczności bazowej bez obecności choroby, retrospektywna ocena użyteczności dla grypy – wypełnienie kwestionariusza nie w trakcie trwania epizodu, lecz w oparciu o wspomnienie przebytej choroby).

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

W analizie podstawowej uwzględniono średnią utratę QALY zaczerpniętą z badania *Hollmann 2013* (0,009 QALY), biorąc pod uwagę:

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

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

Ostatecznie, utrata QALY przypadająca na jeden epizod grypy wynosi 0,009 w analizie podstawowej. Przyjęta wartość jest bardzo zbliżona do średniej utraty QALY w innych badaniach o wysokiej wiarygodności - *van Hoek 2011* i *Baguelin 2010* (0,008).

Podsumowując, każda uniknięta wizyta z powodu grypy jest równoznaczna z dodatkowym efektem w wysokości 0,009 QALY w analizie podstawowej. W modelu założono konserwatywnie, że utrata QALY nie występuje w przypadkach grypy nie zgłaszanej do lekarza, leczonej samodzielnie przez chorego.

3.7.4.2 Użyteczność w populacji ogólnej

Średnią użyteczność w populacji ogólnej osób w populacji docelowej obliczono na podstawie wyników polskiego badania norm populacyjnych EQ-5D (*Golicki 2015*) oraz struktury populacji polskiej ze względu na wiek w 2019 roku (GUS, Rocznik demograficzny 2020).

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

Tabela 11. Użyteczność w populacji ogólnej [REDACTED]

Grupa wiekowa	Liczebność populacji	Użyteczność	Liczebność populacji (źródło)	Użyteczność (źródło)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

3.7.5 Koszty

W analizie kosztów wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- Koszty szczepionki (QIV),
- Koszty związane z leczeniem grypy.

Oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

3.7.5.1 Koszty szczepionki VaxigripTetra

Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie zawierające jedną szczepionkę VaxigripTetra wynosi 33,18 zł i jest równa obowiązującej cenie urzędowej w ramach wykazu leków refundowanych w populacji 65+ (MZ 18/02/2020). Przeprowadzone kalkulacje ceny szczepionki VaxigripTetra w przypadku podjęcia decyzji o jej refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3 Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Tabela 12. Cena produktu leczniczego VaxigripTetra w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Prezentacja	Cena zbytu netto ¹⁾	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto ²⁾	Cena detaliczna ³⁾	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 0,5 ml	33,18 zł	35,83 zł	37,62 zł	45,76 zł	45,76 zł	22,88 zł	22,88 zł

Wnioskowane warunki objęcia refundacją przedstawiono w Rozdziale 2.5, Tabela 3.

Jednostkowe ceny szczepionki w wariantach z RSS / bez RSS z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Jednostkowy koszt szczepionki VaxigripTetra ze względu na perspektywę i uwzględnienie RSS

Wariant	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie kwalifikacyjne do szczepienia oraz podanie szczepionki przeciw grypie będą odbywać się w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Świadczenia z zakresu POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną za każdego pacjenta z aktywnej listy. W związku z faktem, że stawka kapitacyjna jest niezależna od liczby świadczeń zrealizowanych u pacjenta, w analizie przyjęto zerowy koszt podania szczepionki.

Zakres finansowania szczepień w Polsce ze środków publicznych jest związany z Programem Szczepień Ochronnych (PSO). Obecnie z budżetu państwa finansowane są wyłącznie rekomendowane szczepienia obowiązkowe zdefiniowane w PSO. [REDACTED]

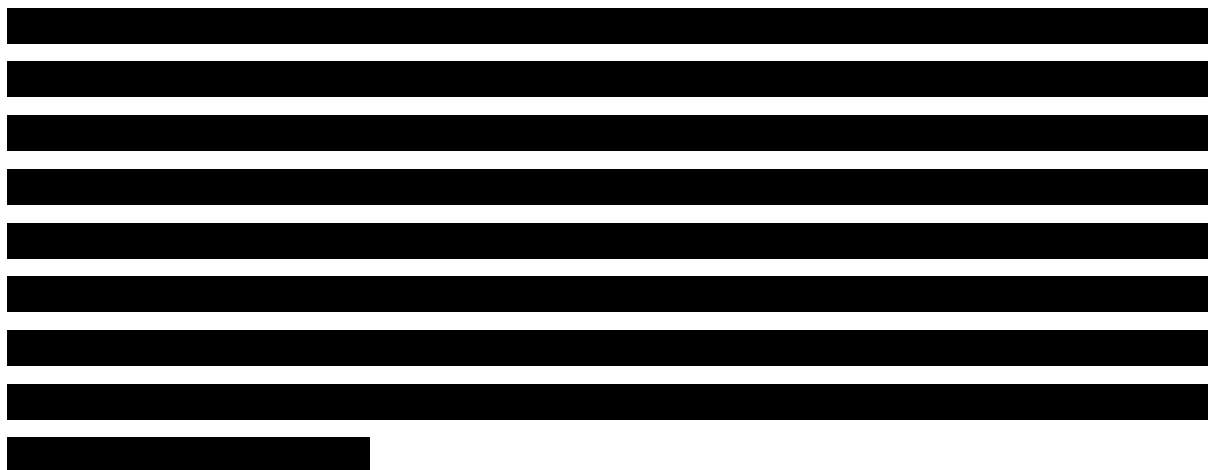
Tabela 14. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (na podst. OPZG 2013).

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

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

- Zakupienie przez pacjenta (za pełną odpłatnością) szczepionki w aptece na receptę i podanie w przychodni POZ,
- Nabycie i podanie szczepionki w przychodni POZ, z rozliczeniem szczepienia jako pełnopłatnego świadczenia („kosztu zakupu szczepionki”) w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń w rodzaju POZ; koszt świadczenia może obejmować – poza ceną szczepionki – również koszty materiałów higienicznych, koszty transportu i przechowania szczepionki,
- Realizowanie programu bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka w jednostkach samorządu terytorialnego (samorządowe programy profilaktyki grypy),

- Inne (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych oraz jako świadczenie bez dodatkowej opłaty dla osób objętych pakietem świadczeń medycznych wykupionych w centrach medycznych, np. przez pracodawców).



3.7.5.2 Koszty leczenia grypy

3.7.5.2.1 Koszty leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)

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

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

W analizie wrażliwości, koszt wizyty POZ przyjęto na podstawie analizy kosztów leczenia POChP w Polsce (EY 2017). W analizie tej, średni koszt porady rozliczanej wg stawki kapitacyjnej oszacowano na 35,70 zł w oparciu o dane uzyskane od NFZ jako stosunek kosztu kapitacji w świadczeniach lekarza POZ ogółem do liczby porad lekarza udzielonych w ramach kapitacji ogółem (obejmujące wszystkie grupy JGP A00-Z99). Średni koszt porady przyjęto na poziomie 35,70 zł (stan na 2014 r.). Po aktualizacji o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2019, wynoszący 107,68% (<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>), koszt wizyty w POZ w analizie wrażliwości przyjęto na poziomie 38,44 zł.



W analizie podstawowej nie uwzględniano także kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy. Preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Spośród leków dostępnych na receptę, w leczeniu przyczynowym grypy stosuje się preparaty przeciwwirusowe: inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir – produkty lecznicze Ebilfumin i Tamiflu; zanamiwir - Relenza), amantadynę (Viregyt-K, Amantix) i rymantadynę (Rimantin). Żaden z leków przeciwwirusowych nie jest jednak refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia grypy (MZ 18/02/2020). Ograniczenie dla szerokiego zastosowania inhibitorów neuraminidazy stanowi również, poza wysoką ceną leku dla pacjenta, wymagane potwierdzenie grypy badaniem diagnostycznym (leki te działają tylko na określone typy wirusa), co wykonywane jest bardzo rzadko. W związku z powyższym, mając na uwadze brak refundacji i ograniczone zastosowanie leków przeciwwirusowych, koszty tych leków zostały pominięte jako mało istotne z perspektywy wydatków płatnika.

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

W analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej (PPP+P) testowano wariant z uwzględnieniem kosztów leków OTC, przyjętych na poziomie 24,44 zł na podstawie analizy *Kuchar 2007* (koszt 18,40 zł wg stanu na 2007 r., powiększony o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019, wynoszący 132,80% (<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>)).

3.7.5.3 Koszty hospitalizacji

Hospitalizacja związana z grypą może być różnie klasyfikowana w systemie JGP w zależności od obecności i rodzaju powikłań (np. powikłania ze strony układu oddechowego lub krążenia). W analizach kosztów grypy w Polsce ocenia się, że w większości przypadków hospitalizacja jest raportowana jako pozaszpitalne lub wirusowe zapalenie płuc (*Kuchar 2007, Zawłocka 2016*). Grypę z powikłaniami u osób dorosłych (np. zapaleniem płuc wirusowym (J10.0)) można rozliczyć jako grupę D18. Średnią wycenę hospitalizacji dla grupy D18 wg publikowanych statystyk JGP za 2019 r., wynoszącą 5 002,55 zł

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Udziały typów i szczepów wirusa grypy w poszczególnych sezonach	67,1% (A/H1N1) / 27,9% (A/H3N2) / 5,0% (B)	na podstawie danych NIZP-PZH (sezon 2019/2020)
Skuteczność szczepionki (w zakresie redukcji zachorowań/hospitalizacji/zgonów) przeciwko wirusom grypy:	74,98% (A/H1N1) / 48,50% (A/H3N2) / 45,24% (B)	<i>Pepin 2019</i>
		<i>Golicki 2015; GUS 2020</i>
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	0,009	<i>Hollmann 2013</i>
Koszt jednostkowy szczepionki przeciw grypie		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt podania szczepionki przeciw grypie	0 zł	Podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ	Nie uwzględniono	Wizyty POZ rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną Leki stosowane w leczeniu grypy nie są refundowane z budżetu płatnika (leki objawowe – dostępne bez recepty; leki przeciwwirusowe dostępne na receptę nie są refundowane w leczeniu grypy i nie mają szerszego zastosowania)
Koszt hospitalizacji związanej z grypą	5 002,55 zł	NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2019 r. (grupa D18)
Poziom wyszczepialności na grypę (grupa wiekowa <65 lat)		<i>OPZG 2020</i>
Roczna stopa dyskontowa	3,5% (efekty)	<i>AOTMiT 2016</i>

3.9 Walidacja modelu

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 2016).

4 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono równoległe z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), kolejno dla porównania szczepionki cztero-walentnej (QIV, VaxigripTetra) z brakiem szczepienia przeciw grypie.

4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

4.1.1 Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii profilaktycznego szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację docelową [REDACTED] oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 16. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego	QIV (bez RSS)	QIV (z RSS)	Brak szczepienia
W przeliczeniu na całą populację docelową				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Koszty szczepionki (bez RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty leczenia grypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Płatnika publicznego (PPP)	Koszty szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty leczenia grypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Koszty szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty leczenia grypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Płatnika publicznego (PPP)	Koszty szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty leczenia grypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Łączny koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli i na wykresie zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych związanych z grypą dla porównywanych w modelu strategii szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację

docelową osób [REDAKTOWANO] oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 17. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Wynik zdrowotny	QIV	Brak szczepienia
W przeliczeniu na całą populację docelową		
Liczba zaszczepionych (11,4%)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba hospitalizacji z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba zgonów z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba utraconych LYG	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba utraconych QALY	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego		
Liczba zaszczepionych	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba hospitalizacji z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba zgonów z powodu grypy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba utraconych LYG	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Liczba utraconych QALY	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

4.2.1 Szczepionka czterowalentna (QIV) vs brak szczepienia – wariant z RSS

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

Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P, z RSS).

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

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 21.

Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP, z RSS).

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

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP, bez RSS).

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

4.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania QALY dla strategii QIV jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 147 024 zł. ██████████

Tabela 22. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs brak szczepienia).

Wariant	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Z uwzględnieniem RSS	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS	██████	██████

5 Analiza wrażliwości

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

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

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

Tabela 23. Warianty analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło / uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	74,98% (A/H1N1) / 48,50% (A/H3N2) / 45,24% (B)	50,77% (A/H1N1) / 27,59% (A/H3N2) / 23,88% (B)	Na podstawie dolnych granic 95% CI dla oszacowań podstawowych VE (Pepin 2019)
		88,35% (A/H1N1) / 63,75% (A/H3N2) / 60,94% (B)	Na podstawie górnych granic 95% CI dla oszacowań podstawowych VE (Belongia 2016)
Skuteczność ze względu na szczep	Zależnie od szczepów wirusa grypy	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba zgonów związanych z grupą	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
Udział wirusa typu B	5%	25,7%	Średnia z 5 ostatnich sezonów w Polsce (OPZG 2020)
Koszt wizyty POZ	Nie uwzględniono	38,44 zł	EY 2017
Koszt leków na grypę	Nie uwzględniono	24,44 zł (tylko PPP+P)	Kuchar 2007
Koszt hospitalizacji	5 002,55 zł	Min.: 1 374,66 zł	Na podstawie wyceny alternatywnej grupy JGP (S57)
		Max.: 11 632,56 zł	Na podstawie badania Kovács 2014
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	-0,009 QALY / epizod	Min: -0,004 QALY / epizod	W oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
		Max: -0,014 QALY / epizod	W oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
Dyskontowanie przyszłych	3,5% / rok	Bez dyskontowania	Zgodnie z AOTMiT 2016

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Źródło / uzasadnienie zakresu zmienności
utraconych lat życia			

5.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (w przeliczeniu na jednego zaszczepionego) w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), kolejno z perspektywy wspólnej (PPP) oraz płatnika publicznego (PPP).

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P (QIV vs brak szczepienia).

Wariant		Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł]
Podstawowy		■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	min	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność wspólna dla wszystkich szczepów		■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba zgonów związanych z grupą	min	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■
Wyższy udział wirusa typu B		■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ		■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu leków na grypę		■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji	min	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	min	■	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania lat życia		■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP (QIV vs brak szczepienia).

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł]
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność wspólna dla wszystkich szczepów	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba zgonów związanych z grupą	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Wyższy udział wirusa typu B	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych - w każdym wariantcie AW strategia szczepienia przeciwko grypie z zastosowaniem VaxigripTetra pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora, a koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekraczał ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

5.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (w przeliczeniu na jednego zaszczepionego) w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), kolejno z perspektywy wspólnej (PPP) oraz płatnika publicznego (PPP).

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P (QIV vs brak szczepienia).

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł]
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność wspólna dla wszystkich szczepów	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba zgonów związanych z grupą	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Wyższy udział wirusa typu B	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu leków na grypę	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP (QIV vs brak szczepienia).

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł]
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność wspólna dla wszystkich szczepów	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba zgonów związanych z grupą	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Wyższy udział wirusa typu B	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	min	■	■	■	■	■	■	■
	max	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych - w każdym wariancie AW strategia szczepienia przeciwko grypie z zastosowaniem VaxigripTetra pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora, a koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekraczał ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

6 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 7.

7 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Główne ograniczenia analizy związane są z jakością dostępnych danych epidemiologicznych tzn. brak wiarygodnych oszacowań liczby zgonów związanych z grypą dla Polski.

[REDACTED]

- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z ostatniego sezonu grypowego).

8 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 Załączniki

9.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
██████████	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
██████████	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu
██████████	adaptacja modelu, metodyka, przegląd użyteczności, obliczenia, opis wyników i dyskusja

9.2 Struktura ludności wg wieku i płci

Tabela 28. Struktura ludności wg wieku i płci ██████████

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Struktura
0-4	██████	██████	██████	██████
5-9	██████	██████	██████	██████
10-14	██████	██████	██████	██████
15-19	██████	██████	██████	██████
20-24	██████	██████	██████	██████
25-29	██████	██████	██████	██████
30-34	██████	██████	██████	██████
35-39	██████	██████	██████	██████
40-44	██████	██████	██████	██████
45-49	██████	██████	██████	██████
50-54	██████	██████	██████	██████
55-59	██████	██████	██████	██████
60-64	██████	██████	██████	██████
65-69	██████	██████	██████	██████
70-74	██████	██████	██████	██████
75-79	██████	██████	██████	██████
80-84	██████	██████	██████	██████
85-89	██████	██████	██████	██████
90-94	██████	██████	██████	██████
95-99	██████	██████	██████	██████
100+	██████	██████	██████	██████

Tabela 29. Oczekiwane [redacted]

Tabela 30. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Osoby w wieku 65+ r.ż. Osoby dorosłe Populacja ogólna bez względu na wiek	Populacja pediatryczna Szczególne grupy chorych (np. pacjenci z HIV, nowotworami)
Rodzaj badania	Publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności Przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano publikacji analiz ekonomicznych cytujących pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne
Metoda pomiaru użyteczności	Pośrednie: preferowana EQ-5D, w dalszej kolejności HUI-3, SF-6D	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano badań opartych na metodach bezpośrednich (TTO, SG)
Poszukiwane stany zdrowotne	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem epizodu grypy lub ILI (leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie)	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Język publikacji	Dowolny	Bez ograniczeń
Forma publikacji	Pełny tekst Abstrakt konferencyjny	Bez ograniczeń

Do przeglądu użyteczności włączano pierwotne badania oraz publikowane przeglądy systematyczne, w których oceniono – przy zastosowaniu jednej z metod pośrednich (EQ-5D, HUI, SF-6D) – użyteczność podczas epizodu grypy u osób dorosłych. Do przeglądu kwalifikowano publikacje w postaci pełnych tekstów lub abstraktów, bez ograniczenia na język.

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

Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z grypą (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.

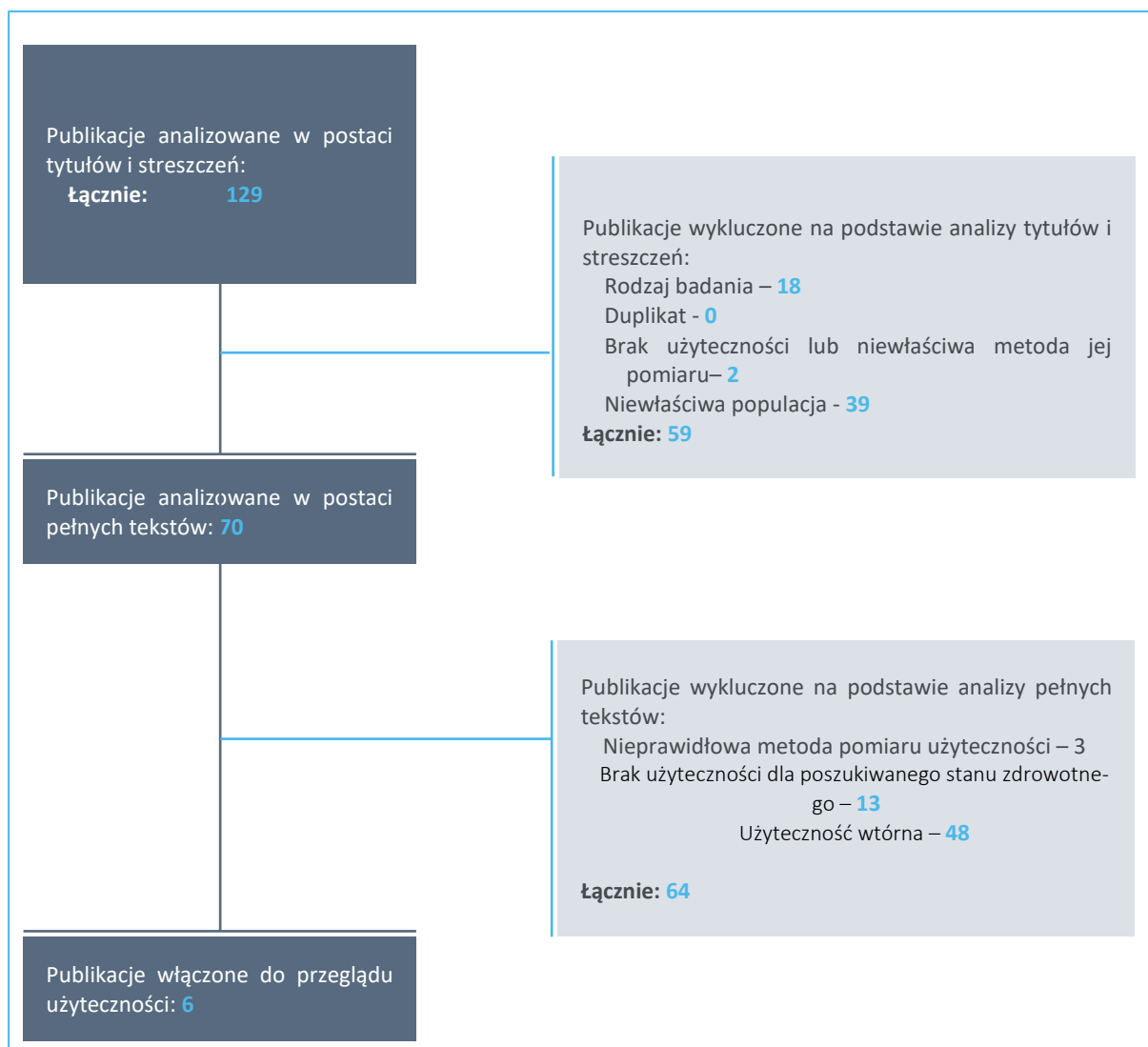
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	influenza[tiab] or flu[tiab]	90 174
2	"health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab]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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
----	----------------------	---------------------

Data przeszukania bazy danych: 28 sierpień 2017 r.

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

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



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

Wyniki przeglądu systematycznego

Zestawienie metodyki pierwotnych badań użyteczności włączonych do przeglądu zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej (zob. Tabela 32).

Tabela 32. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.

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

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

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

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

Tabela 33. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z gripą.

Źródło	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z gripą	Liczba dni z objawami grypy	Łączna utrata QALY / epizod
Hollmann 2013	65+ r.ż.	grypa (ambulatoryjna)	0,32 (95% CI: 0,20; 0,45)	-	-
		grypa (hospitalizacja)	0,56 (95% CI: 0,43; 0,68)	-	-

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

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

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

Omówienie procesu wyboru użyteczności do analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 3.7.4.1

9.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

9.4.1 Metodyka

9.4.1.1 Cel

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

9.4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

9.4.1.3 Źródła danych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 6 sierpnia 2020 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych PubMed.

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

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"QIV" OR (("vaccine" OR "vaccination" OR "vaccinations" OR "vaccines" OR "prophylaxis") AND "quadrivalent" AND "influenza")	512
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	711 309
#3	#1 AND #2	61

Data przeszukania: 6 sierpnia 2020 rok

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano 61 publikacji¹, które zostały poddane analizie.

9.4.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wyłączenia badań:

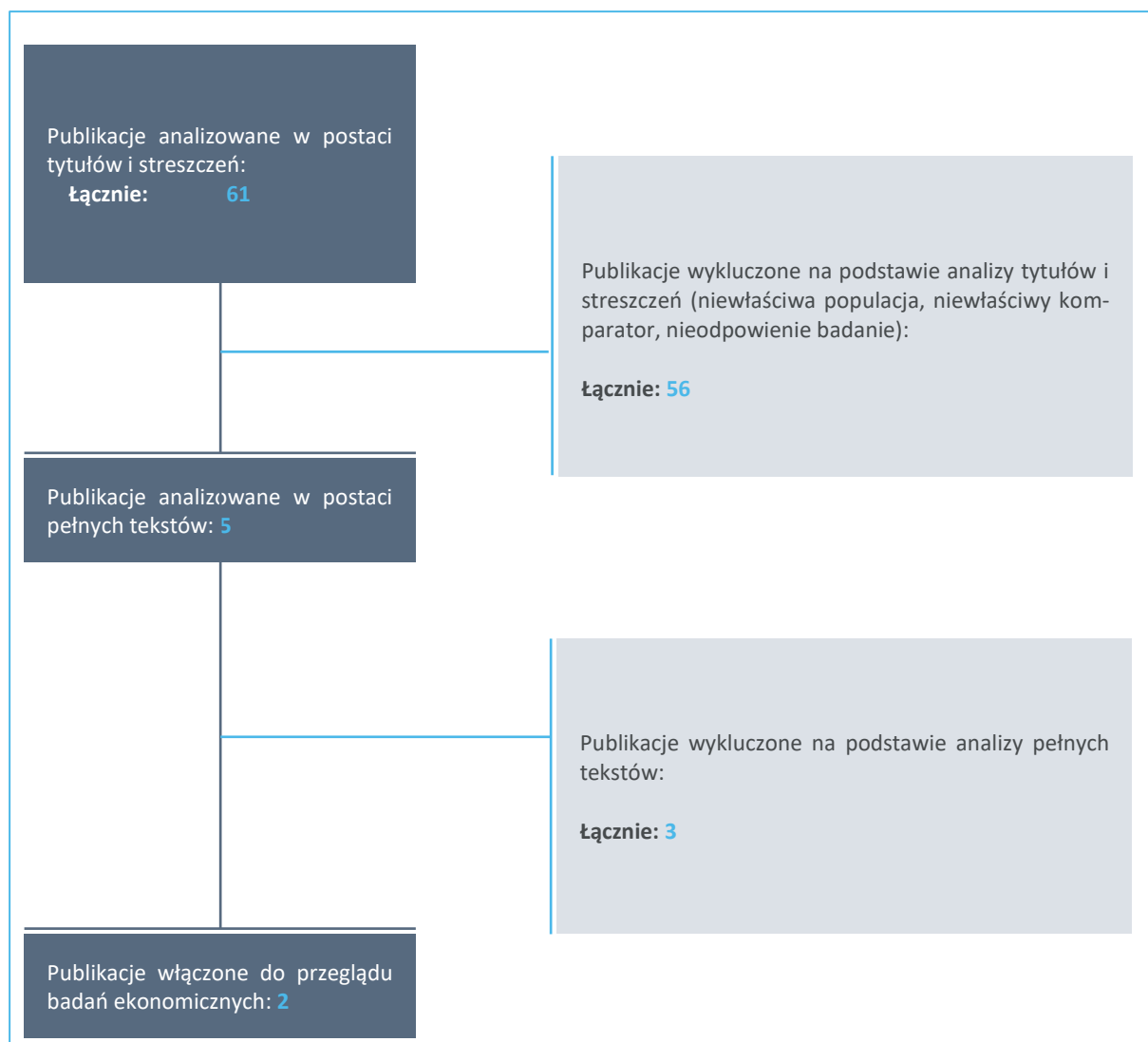
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

9.4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 61 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

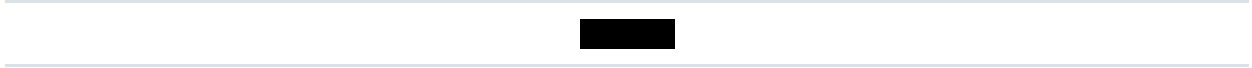
Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.





[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



Spis Tabel

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.	14
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu VaxigripTetra.	19
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra w rozważanej populacji.	19
Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.	27
Tabela 5. Średnie poziomy zaszczepienia [REDAKTOWANE] w sezonach 2011/2012-2019/2020 w Polsce (OPZG 2020).	28
Tabela 6. Liczba wizyt związanych z grypą lub chorobą grypopodobną łącznie (ILI) oraz grypą (zakażenie wirusem grypy typu A i B) w poszczególnych sezonach.	30
Tabela 7. Współczynnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. Nielsen 2019).....	33
Tabela 8. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).	34
Tabela 9. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).	34
Tabela 10. Skuteczność szczepionki QIV [REDAKTOWANE].	35
Tabela 11. Użyteczność w populacji ogólnej [REDAKTOWANE].	38
Tabela 12. Cena produktu leczniczego VaxigripTetra w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.	39
Tabela 13. Jednostkowy koszt szczepionki VaxigripTetra ze względu na perspektywę i uwzględnienie RSS 40	40
Tabela 14. Źródło finansowania zalecanych szczepień ochronnych w Polsce (na podst. OPZG 2013).....	40
Tabela 15. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	43
Tabela 16. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	45
Tabela 17. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	46
Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P, z RSS).	47
Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP, z RSS).	47
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P, bez RSS).	48
Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP, bez RSS).	49
Tabela 22. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (QIV vs brak szczepienia).	49
Tabela 23. Warianty analizy wrażliwości.	50
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP+P (QIV vs brak szczepienia).	52
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, PPP (QIV vs brak szczepienia).	53
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP+P (QIV vs brak szczepienia).	54
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, PPP (QIV vs brak szczepienia).	55

Tabela 28. Struktura ludności wg wieku i płci [REDACTED]	59
Tabela 29. Oczekiwane [REDACTED]	61
Tabela 30. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.....	64
Tabela 31. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z gripą (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.....	64
Tabela 32. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.	67
Tabela 33. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z gripą.	68
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.	70

Błąd! Nie

zdefiniowano zakładki.

Spis Wykresów

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.....	24
Wykres 2. Schemat obliczania kosztów i wyników zdrowotnych w modelu ekonomicznym.....	26
Wykres 3. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	66
Wykres 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	72

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Baguelin 2010** Baguelin M, Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. *Vaccine*. 2010 Mar 11;28(12):2370-84..
- Bayer 2014** Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, Tolksdorf K, Herzhoff M, Kaersten S, Buda S, Haas W, Buchholz U. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012 . *Euro Surveill*. 2014;19(4):pii=20684.
- Belongia 2016** Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):942-51.
- Chit 2015** Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi: 10.1371/journal.pone.0133606. eCollection 2015.
- Choi 2020** Choi EJ, Park JH, Chun BC. Cost effectiveness of trivalent and quadrivalent influenza vaccines in 50- to 64-year-old adults in Korea. *Vaccine* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.065>
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra.
- Ernst & Young 2013** Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017.
- Godala 2010** Godala M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I . Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(2): 198-205
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125 (1-2); 18-26.
- Griffin 2001** Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(3):293-301.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>
- GUS 2019** Trwanie życia w 2018. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
- Hollmann 2013** Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477.

- Kovács 2014** Kovács G, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Csohan A, Pistol A, Leleka M, Kipshakbaev R, Durand L, Macabeo B. Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(2):428-40.
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia;* 2007;5/2008;1
- Matias 2014** Matias G., Taylor R., Haguinet F, Schuck-Paim C., Lustig R., Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Sep;8(5):507-15.
- Meier 2015** Meier G, Gregg M, Poulsen Nautrup B. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: an updated analysis in the U.K. *J Med Econ* 2015; 18(9):746-761
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- Nielsen 2019** Nielsen J et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* 2019 Oct;25(10):1266-1276.
- OPZG 2020** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Lipiec 2020. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- OPZG 2013** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Czerwiec 2013. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I; GQM05 Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine.* 2019 Mar 22;37(13):1876-1884.
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Plans-Rubió 2012** Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med.* 2012 Jul;55(1):72-7.
- Pradas Velasco 2009** Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárata M. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. *Gac Sanit.* 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
- PSO 2020** Program Szczepień Ochronnych na rok 2020. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2020/>

- Raviotta 2017** Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Wateska A, France GS, Zimmerman RK. Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.069>
- Rothberg 2003** Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):321-9.
- Simonsen 2005** Simonsen L., Reichert TA., Viboud C., Blackwelder WC., Taylor RJ., Miller MA. Impact of Influenza Vaccination on Seasonal Mortality in the US Elderly Population. *Arch Intern Med.* 2005;165:265-272
- Simonsen 2007** Simonsen L., Viboud C., Jackson LA, Taylor RJ., Miller MA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–66
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Sep;12(9):2259-68.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- van Hoek 2011** van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One.* 2011 Mar 2;6(3):e17030.
- AKL VaxigripTetra 2020** ██████████ i wsp. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób ██████████ - Analiza kliniczna. Kraków 2020.
- APD VaxigripTetra 2020** ██████████ i wsp. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób ██████████ - Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2020.
- Zawłocka 2016** Zawłocka E., Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. © Borgis - *Nowa Pediatria* 3/2016, s. 98-104