

Szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w  
profilaktyce zakażeń pneumokokowych  
u dorosłych powyżej 65. roku życia,  
w grupach podwyższonego ryzyka  
zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu  
choroby i powikłań

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

## **Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## **Wkład pracy**

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, wyszukiwanie analiz ekonomicznych, użyteczności, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED]: koncepcja analizy, wyszukiwanie analiz ekonomicznych, użyteczności, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

## **Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

## **Zamawiający**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Metody</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy .....	10
2.3 Horyzont czasowy .....	10
2.4 Populacja .....	10
2.5 Model .....	19
2.5.1 Adaptacja modelu dla Polski .....	21
2.6 Parametry kliniczne.....	22
2.6.1 Epidemiologia .....	22
2.6.1.1 Zapadalność na IChP.....	23
2.6.1.2 Zapadalność na ZP leczone w szpitalu .....	24
2.6.1.3 Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie .....	25
2.6.1.4 Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej .....	28
2.6.2 Skuteczność szczepień .....	28
2.6.2.1 Skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku .....	28
2.6.2.2 Skuteczność szczepionki w grupie wysokiego ryzyka.....	30
2.6.2.3 Czas utrzymywania się skuteczności szczepionki.....	30
2.6.2.4 Pokrycie serotypowe dla szczepionki .....	31
2.6.3 Śmiertelność.....	31
2.6.3.1 Śmiertelność IChP.....	31
2.6.3.2 Śmiertelność zapalenia płuc.....	32
2.6.3.3 Ogólna śmiertelność .....	32
2.7 Koszty .....	33
2.7.1 Koszt szczepionki .....	33
2.7.2 Koszt leczenia IChP.....	33
2.7.2.1 ZOMR.....	33
2.7.2.2 IChP innej niż ZOMR .....	34
2.7.3 Zapalenie płuc leczone w szpitalu.....	35
2.7.4 Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie .....	36
2.8 Użyteczności .....	37
2.9 Zestawienie parametrów modelu .....	39
2.10 Analiza progowa .....	41
2.11 Analiza wrażliwości .....	41

2.12	Analiza probabilistyczna .....	46
2.13	Dyskontowanie .....	46
2.14	Walidacja .....	46
2.14.1	Walidacja wewnętrzna .....	46
2.14.2	Walidacja konwergencji .....	46
2.14.3	Walidacja zewnętrzna .....	48
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>49</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	49
3.2	Analiza wrażliwości .....	52
3.2.1	Analiza scenariuszowa .....	52
3.2.2	Analiza probabilistyczna .....	58
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>66</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	66
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	74
7.3	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	79
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>81</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>82</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>85</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CAPITA</b>	akronim badania ang. <i>the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults</i>
<b>CFR</b>	śmiertelność (ang. <i>case fatality ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>EQ-5D</b>	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>ICHP</b>	inwazyjna choroba pneumokokowa
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>KOROUN</b>	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
<b>OIT</b>	oddział intensywnej terapii
<b>PCV10</b>	10-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 10-valent</i> )
<b>PCV13</b>	13-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 13-valent</i> )
<b>PCV7</b>	7-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 7-valent</i> )
<b>PCV9</b>	9-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 9-valent</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>POZ</b>	podstawowa opieka zdrowotna
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>ZOMR</b>	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
<b>ZP</b>	zapalenie płuc

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego w porównaniu do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby (tj. brak szczepień).

Szczepienie przeciw pneumokokom pozwala zapobiegać m.in. zapaleniom płuc. Zapalenie płuc jest rodzajem infekcji dróg oddechowych i odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce (MPZ 2018). Zapalenie płuc może dotknąć każdego (Hoare 2006), choć niektóre populacje są bardziej narażone - dotyczy to osób powyżej 65 roku życia oraz osób z pewnymi przewlekłymi schorzeniami (Shea 2014). W 2019 roku ok. 50% hospitalizacji osób dorosłych z powodu zapalenia płuc wystąpiła w grupie 65+ (NFZ 2019). Wśród przypadków o zidentyfikowanym czynniku zakaźnym, najczęstszą przyczyną zapalenia płuc w Europie są bakterie *Streptococcus pneumoniae* (Welte 2012). *S. pneumoniae* to także wiodący czynnik zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Ogólny współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, wyliczony dla zakażeń ze znanym zejściem, był najwyższy u pacjentów powyżej 65 r.ż. (Dane KOROUN). Czynnikiem, który może utrudniać leczenie jest fakt, że pneumokoki są odporne na działanie antybiotyków (Dane KOROUN). Biorąc pod uwagę powyższe szczepienia to najsukursniejszy sposób zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki.

Istnieje wyraźna potrzeba zwiększania świadomości na temat korzyści ze szczepień przeciw pneumokokom wśród populacji 65+, szczególnie wśród osób z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej. Korzystne byłoby upowszechnianie szczepienia w populacji docelowej. Jednym ze sposobów na upowszechnienie szczepień jest zwiększenie dostępności poprzez współfinansowanie szczepionki przez płatnika.

## Metody

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową porównano z efektywnością kosztową braku interwencji, tj. brakiem szczepienia. W modelu uwzględniono zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (ICHP) w podziale na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, inne postaci ICHP niż ZOMR oraz zapalenie płuc (ZP) w podziale na ZP leczone w szpitalu i ZP leczone ambulatoryjnie.

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Charakterystykę populacji, tj. dystrybucję grup ryzyka, oparto na danych z Holandii z uwagi na brak polskich badań w tym zakresie. Zgodnie z przyjętymi danymi odsetek z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej to 38,6%, 51,7% i 56,9% odpowiednio populacji w wieku 65-74 lata, 75-84 lata i ≥85. r.ż. .

Epidemiologię uwzględnionych chorób określono na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej na ZOMR (dane NIZP-PZH), inne ICHP (dane KOROUN), ZP z hospitalizacją (dane NFZ 2019), ZP leczone ambulatoryjnie (Harat 2016). Zapadalności zróżnicowano w zależności od grupy ryzyka na podstawie

danych z innych krajów Europy, tj. dla IChP na podstawie danych z Wielkiej Brytanii a dla ZP na podstawie danych z Belgii (Marbaix 2018). Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV13 ustalono na 61,8% za danymi KOROUN z 2019 roku.

W modelu analizowano koszty leczenia uwzględnionych chorób oraz koszty szczepienia. Zgodnie z wnioskiem szczepionka Prevenar 13<sup>®</sup> ma być dostępna w refundacji [REDAKTOWANE]. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS.

Użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji docelowej.

Przeprowadzono analizę jednoczynnikową istotnych parametrów analizy oraz analizę probabilistyczną.

## Wyniki

Zaszczepienie całej populacji docelowej pozwoliłoby na uniknięcie:

- 1,6 tys. przypadków IChP,
- 13,0 tys. przypadków ZP z hospitalizacją,
- 18,4 tys. przypadków ZP leczonego ambulatoryjnie oraz
- 3,1 tys. zgonów w dożywotnim horyzoncie analizy.

Zaszczepienie osoby z wnioskowanej populacji wiąże się z zyskiem zdrowotnym wynoszącym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Współczynnik efektywności kosztowej z perspektywy NFZ w scenariuszu bez RSS wynosi ok. 26 tys. zł/QALY, po uwzględnieniu RSS zmniejsza się [REDAKTOWANE]. Wartość ICUR jest większa z perspektywy wspólnej i wynosi 55 tys. zł/QALY i [REDAKTOWANE] odpowiednio dla scenariusza bez RSS i z RSS. Wartość ICUR dla scenariusza podstawowego jak i dla przeanalizowanych scenariuszy analizy wrażliwości nie przekraczają wartości progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 155 514 zł/QALY. Oszacowane ceny progowe są znacznie większe niż cena wnioskodawcy. Wartość ICUR w scenariuszu podstawowym stanowiła [REDAKTOWANE] progu efektywności kosztowej, tym samym profilaktykę szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji docelowej można uznać za wysoce efektywną. Wyniki badania RCT CAPITA zostały potwierdzone w badaniu obserwacyjnym McLaughlin 2018. Analiza wrażliwości w oparciu o dane z badania obserwacyjnego oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie (35%, Welte 2012) wskazuje na większą efektywność szczepienia PCV13 w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. Podsumowując przyjęte założenia w scenariuszu podstawowym można uznać za konserwatywne szczególnie w zakresie istotnych parametrów dla wyników analizy, jakim jest odsetek ZP o etiologii pneumokokowej. Potwierdza to wiarygodność wniosku o wysokiej efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu.

## Wnioski

Zastosowanie szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań a wiąże się zmniejszeniem ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) oraz zapalenie płuc (ZP) a tym samym zapobiega zgonom z powodu IChP i ZP.

Podanie szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztowej jest znacznie poniżej progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 155 514 zł/QALY. Wartość ICUR z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym z uwzględnieniem RSS stanowi [REDAKTOWANE] wartości progu efektywności kosztowej.

Biorąc pod uwagę powyższe wprowadzenie do refundacji szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> byłoby efektywną kosztowo strategią zwiększania dostępności do profilaktyki chorób penumokokowych w grupie dorosłych powyżej 65. r.ż. najbardziej narażonych na powikłania tych chorób.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z:

- przewlekłą chorobą serca,
- przewlekłą chorobą wątroby,
- przewlekłą chorobą płuc,
- cukrzycą,
- implantem ślimakowym,
- wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,
- wrodzoną lub nabytą asplenią,
- niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami,
- przewlekłą niewydolnością nerek,
- wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,
- uogólnioną chorobą nowotworową,
- zakażeniem wirusem HIV,
- chorobą Hodgkina,
- jatrogenną immunosupresją,
- białaczką,
- szpiczakiem mnogim,
- przeszczepem narządu litego

w porównaniu do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby.

Szczepienia dorosłych to obecnie niedostatecznie wykorzystywana strategia zdrowia publicznego mimo zaleceń w tym zakresie ze strony instytucji takich jak Rada Europy (RE 2017) i Światowa Koalicja na Rzecz Szczepienia Dorosłych (IFA 2017). Szczepienie osób dorosłych przeciw pneumokokom nie jest refundowane w Polsce. Obecnie wyszczepialność w grupie docelowej nie jest wysoka mimo, że szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane osobom powyżej 65. r.ż. szczególnie ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej w Programie Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PSO 2021). Szczepienie przeciw pneumokokom pozwala zapobiegać m.in. zapaleniom płuc. Zapalenie płuc jest rodzajem infekcji dróg oddechowych i odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce (MPZ 2018). Zapalenie płuc może dotknąć każdego (Hoare 2006), choć niektóre populacje są bardziej narażone - dotyczy to osób powyżej 65 roku życia oraz osób z pewnymi przewlekłymi schorzeniami (Shea 2014). W 2019 roku ok. 50% hospitalizacji osób dorosłych z powodu zapalenia płuc wystąpiła w grupie 65+ (NFZ 2019). Wśród przypadków o zidentyfikowanym czynniku zakaźnym, najczęstszą przyczyną zapalenia płuc w

Europie są bakterie *Streptococcus pneumoniae* (Welte 2012). *S. pneumoniae* to także wiodący czynnik zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Ogólny współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, wyliczony dla zakażeń ze znanym zejściem, był najwyższy u pacjentów powyżej 65 r.ż. (Dane KOROUN). Czynnikiem, który może utrudniać leczenie jest fakt, że pneumokoki są odporne na działanie antybiotyków (Dane KOROUN). Biorąc pod uwagę powyższe szczepienia to najskuteczniejszy sposób zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki.

Istnieje wyraźna potrzeba zwiększania świadomości, poziomu wiedzy wśród populacji 65+, szczególnie wśród osób z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej, na temat korzyści ze szczepień przeciw pneumokokom. Korzystne byłoby upowszechnianie szczepienia w populacji docelowej. Jednym ze sposobów na upowszechnienie szczepień jest zwiększenie dostępności poprzez współfinansowanie szczepionki przez płatnika.

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

<b>Populacja</b>	Dorośli powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłą chorobą serca,</li> <li>• przewlekłą chorobą wątroby,</li> <li>• przewlekłą chorobą płuc,</li> <li>• cukrzycą,</li> <li>• implantem ślimakowym,</li> <li>• wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>• wrodzoną lub nabytą asplenią,</li> <li>• niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami,</li> <li>• przewlekłą niewydolnością nerek,</li> <li>• wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,</li> <li>• uogólnioną chorobą nowotworową,</li> <li>• zakażeniem wirusem HIV,</li> <li>• chorobą Hodgkina,</li> <li>• jatrogenną immunosupresją,</li> <li>• białaczką,</li> <li>• szpiczakiem mnogim,</li> <li>• przeszczepem narządu litego.</li> </ul>
<b>Intervencja</b>	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
<b>Komparator</b>	Brak interwencji
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li> <li>• Koszt leczenia</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li> </ul>

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Zastosowanie szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi względem braku interwencji (AK 2021). Tym samym wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (MZ 2021a) analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

### 2.3 Horyzont czasowy

Szczepienie szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup> zapobiega zakażeniu przez wiele lat od wykonania iniekcji. Dotychczasowe dane nie wskazują na zanik efektu terapeutycznego tym samym spodziewane jest długotrwałe utrzymywanie się efektu terapeutycznego.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

### 2.4 Populacja

Modelowaną populację będą stanowić pacjenci w wieku 65 lat i starsi z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby pneumokokowej. Do określenia liczebności modelowanej populacji niezbędne są następujące dane:

- liczebność populacji Polski w wieku 65+ na podstawie danych GUS (GUS 2020a);
- odsetek pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka.

**Tab. 2. Liczebność populacji 65+ w Polsce na podstawie danych GUS 2020 a oraz oszacowana populacja docelowa na podstawie dystrybucji grup ryzyka z publikacji Mangan 2015**

Grupa wiekowa [lata]	Populacja ogółem	Populacja z podwyższonym ryzykiem chorób pneumokokowych
65-74	4 327 926	1 668 415
75-84	1 906 497	986 231
85+	824 033	468 628

Polskich danych dotyczących odsetka pacjentów kwalifikujących się do grup ryzyka wskazanych w niniejszej analizie poszukiwano między innymi w raportach NFZ, mapach potrzeb zdrowotnych, raportach wydawanych przez inne podmioty. Przejrzano strony NFZ, MZ a także poszukiwano takich danych wykorzystując wyszukiwarkę PubMed oraz Google. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na wiarygodne określenie odsetka pacjentów w wieku

65+ kwalifikujących się do jednej z wymienionych grup ryzyka. Stąd też do określenia tego odsetka wykorzystano dane z innych krajów z Europy, USA lub Australii<sup>1</sup>. Badań poszukiwano poprzez wyszukiwarkę PubMed oraz referencje odnalezionych badań. Przejrzano również rekordy z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych pod kątem danych dotyczących rozpowszechnienia ryzyka. Zidentyfikowano dane opisano w Tab. 5. Odnaleziono 11 źródeł danych, z których 5 opierało się na danych USA (Zimmerman 2010, Shea 2014, Wateska 2020, Gouveia 2019, dane w modelu), 5 na danych z krajów Europy (Van Hoek 2012, Mangen 2015, Jiang 2015, Marbaix 2018, Kuchenbecker 2018) oraz 1 na podstawie danych z Australii (Dimmestropian 2019). Z uwagi na dostępność danych europejskich zrezygnowano z wykorzystania danych z USA i Australii. Zdecydowano, że dane z Europy będą lepiej odzwierciedlać rozpowszechnienie grupy ryzyka w Polsce. Spośród odnalezionych publikacji z Europy niektóre raportowały ogólne odsetki rozpowszechnienia dla grupy 65+. Publikacje te odrzucono z uwagi na dostępność badań raportujących odsetki dla kilku grup wiekowych w obrębie populacji 65+. Takie podejście umożliwia bardziej precyzyjne oszacowanie rozpowszechnienia grup ryzyka w Polsce niwelując wpływ różnic w strukturze wiekowej krajów.

Spośród odnalezionych publikacji powyższe kryteria spełniały publikacje:

- Mangen 2015 (Holandia);
- Marbaix 2018 (Belgia);
- Jing 2015 (Francja);
- Gouveia 2019 (Portugalia);
- Kuchenbecker 2018 (Niemcy).

Badania porównano pod względem uwzględnionych grup ryzyka z wnioskowanym wskazaniem.

Odrzucono badanie Kuchenbecker 2018 z uwagi na niejasną metodykę badania a także z uwagi, że jako grupę ryzyka włączono pacjentów z chorobą Crohna, reumatologicznym zapaleniem stawów lub toczeniem, przez co badanie to obejmuje szerszą populację niż wnioskowane wskazanie (por. Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3). Odrzucono również badanie Gouveia 2019 z uwagi na mało szczegółowy opis metodyki. W badaniu Gouveia 2019 w oszacowaniach wykorzystano dane z USA. Odrzucono badanie Jing 2015 z uwagi na uwzględnienie w populacji pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, którzy prawdopodobnie znacząco wpływają na zwiększenie populacji. Spośród 2 badań Mangen 2015 i Marbaix 2015 wybrano badanie Mangen 2015 z uwagi na metodologię tych badań, tj. badanie Mangen 2015 było przeprowadzone biorąc pod uwagę 10x większą populację, co zwiększa precyzję oszacowań. Ponadto w populacji w badaniu Marbaix 2018 uwzględniono osoby stosujące glukokortykoidy, które mogą być stosowane u osób z chorobami autoimmunologicznymi. Sprawia to, że populacja może być szersza niż wnioskowane wskazanie. W badaniu Marbaix 2018 nie uwzględniono cukrzycy. Grupy uwzględnione w publikacji Mangen 2015 są zbliżone do wnioskowanego wskazania (por. Tab. 6).

Grupy ryzyka zostały podzielone w modelu na grupę umiarkowanego i wysokiego ryzyka. W grupie ryzyka znajdują się przede wszystkim osoby z obniżoną odpornością, u których ryzyko

---

<sup>1</sup> Pominięto dane z Azji, Ameryki Południowej i Afryki z uwagi na znaczące różnice etniczne populacji co wpływa na różnice w chorobowości

wystąpienia choroby pneumokokowej znacznie bardziej podwyższone niż u osób z umiarkowanej grupy ryzyka.

**Tab. 3. Dystrybucja grup ryzyka w zależności od grupy wiekowej według Mangan 2015.**

Grupa wiekowa [lata]	Odsetek [%]		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74	61,5	34,0	4,6
75-84	48,3	43,2	8,5
85+	43,1	45,4	11,5

**Tab. 4. Dystrybucja grup ryzyka w zależności od grupy wiekowej według Mangan 2015 w grupach podwyższonego ryzyka (grupa umiarkowanego i wysokiego ryzyka z pominięciem grupy niskiego ryzyka, tj. dane wprowadzone do modelu).**

Grupa wiekowa [lata]	Odsetek [%]		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74	0,00%	88,20%	11,80%
75-84	0,00%	83,49%	16,51%
85+	0,00%	79,83%	20,17%

Tab. 5. Odsetek pacjentów z grupy 65+ z grup ryzyka.

Nazwa	Kraj	Metodyka	Uwzględnione czynniki ryzyka
Mangen 2015	Holandia	Retrospektywna analiza danych z lat 2006 do 2010 pacjentów z ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (N=222 594). Wykorzystano kody diagnostyczne i informacje o lekach przepisywanych pacjentom w ramach POZ.	<p>Umiarkowane: alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, przewlekła choroba układu krążenia, układu oddechowego, cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny).</p> <p>Wysokie: AIDS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego.</p>
Marbaix 2018	Belgia	Na podstawie bazy INTEG0 obejmującej ośrodki POZ (90) w Belgii (2,3% populacji flamandzkiej). Dane z 2013 roku obejmujące 22 288 pacjentów $\geq 65$ .r.ż.	<p>Umiarkowane ryzyko: przewlekła choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym wrodzona choroba serca, zawał serca, choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca, migotanie przedsionków, serce płucne, choroba zastawek serca, przemijający atak niedokrwienności, udar, choroba naczyń obwodowych, przewlekłe choroby układu oddechowego, POChP, astma, przewlekła choroba nerek, wątroby, alkoholizm.</p> <p>Wysokie: AIDS, chłoniak, białaczka, inne nowotwory układu krwiotwórczego, przyjmowanie leków immunosupresyjnych, przyjmowanie glikokortykoidów.</p>
Jiang 2015	Francja	Wykorzystano różne źródła danych dla Francji. Brak danych z Francji uzupełniano danymi z Wielkiej Brytanii (van Hoek 2012). Brak danych dotyczących sposobu łączenia tych danych.	<p>Umiarkowane ryzyko: sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, przewlekłe choroby układu oddechowego, POChP, rozedma, ciężka astma wymagająca przewlekłego stosowania leków, niewydolność nerek, przewlekła choroba wątroby w tym z powodu alkoholizmu, cukrzyca (nie dająca się kontrolować prostym schematem), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy.</p> <p>Wysokie: pacjenci z obniżoną odpornością, tj. z asplenią, hiposplenią (w tym anemia sierpowata), wrodzone niedobory odporności, HIV, pacjenci otrzymujący chemioterapię z powodu nowotworów łitych lub hematologicznych, pacjenci po przeszczepach lub oczekujący na przeszczep, pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną lub kortykosteroidy z powodu przewlekłych chorób autoimmunologicznych lub zapalnych, zespół nerczycowy.</p>

Nazwa	Kraj	Metodyka	Uwzględnione czynniki ryzyka
Gouveia 2019	Portugalia	Niejasny opis metodyki. Jako źródło podano przypis do publikacji dotyczącej ryzyka IChP w USA.	Umiarkowane: przewlekła choroba dotycząca układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, wątroby, cukrzyca.  Wysokie: pacjenci z obniżoną odpornością, tj. z zaburzeniem funkcjonowania śledziony, choroby nowotworowe (w tym chłoniaki), HIV, przeszczep narządu, niewydolność nerek.
Kuchenbecker 2018	Niemcy	Autorzy powołują się na niepublikowany raport oraz na publikację Pelton 2015 opisującą retrospektywną analizę bazy danych <i>Health Risk Institute</i> z lat 2009-2012 obejmującej 3,4 mln osób (4% populacji Niemiec). Dane z Pelton 2015 dotyczyły innych grup wiekowych niż w Kuchenbecker 2018.	Umiarkowane: przewlekła choroba serca, układu oddechowego (w tym astma, wątroby, cukrzyca, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, napady padaczkowe, palenie, alkoholizm).  Wysokie: Implant ślimakowy, funkcjonalna lub anatomiczna asplenia, HIV, Niewydolność nerek, stosowanie terapii immunosupresyjnej (nowotwory, przeszczep narządu), wrodzone niedobory odporności, choroby dotyczące białych krwinek.
Van Hoek 2012	Anglia	Na podstawie danych z ankiety przeprowadzonej w placówkach POZ w Anglii, obejmujących opieką 60% populacji.	Umiarkowane: przewlekła choroba układu oddechowego (wykluczono pacjentów z astmą), serca, nerek, wątroby, cukrzyca, implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego.  Wysokie: obniżenie odporności z powodu chorób takich jak zakażenie HIV, białaczka, asplenia, lub upośledzenie funkcji śledziony.
Zimmerman 2010	USA	Dane z corocznej ankiety NHIS z lat 2006-2008. Do oszacowania odsetka pacjentów po przeszczepie, dializowanych oraz zakażonych HIV dane pochodziły z innych baz danych.**	Umiarkowane ryzyko: przewlekła choroba serca, układu oddechowego (w tym astma), cukrzyca, niewydolność nerek, przewlekła choroba wątroby, napady padaczkowe, porażenie mózgowe, zaburzenia ruchowe (w tym choroba Parkinsona), stwardnienie rozsiane, udar.

Nazwa	Kraj	Metodyka	Uwzględnione czynniki ryzyka
			<p>Wysokie ryzyko: konieczność dializ, zakażenie HIV, po przeszczepie narządu, nowotwory w trakcie leczenia.</p> <p>Uwaga grupy analizowano osobno, brak możliwości określenia części wspólnej obu grup.</p>
Shea 2014	USA	Dane z lat 2006-2010 z 3 zintegrowanych baz danych obejmujących >35 milionów pacjentów każdego roku	<p>Umiarkowane ryzyko: minimum jedno ze schorzeń wymienionych w ACIP (przewlekła choroba serca, układu oddechowego, wątroby, astma, cukrzyca, palenie, alkoholizm) oraz/lub z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, napadami padaczkowymi, chorobą autoimmunologiczną (reumatologiczne zapalenie stawów, choroba Crohna, toczeń) lub przewlekłe stosowanie kortykosteroidów (powyżej 30 dni w ostatnim roku).</p> <p>Wysokie ryzyko: osoby o osłabionej odporności (niewydolność nerek, choroby układu krwiotwórczego, zakażone HIV, wrodzone zespoły niedoboru odporności, asplenia, stosowanie leków immunosupresyjnych), z implantem ślimakowym.</p>
Wateska 2020	USA	Dane z corocznej ankiety NHIS z 2013-2014 roku. Brak szczegółów dotyczących metodologii, inaczej zdefiniowane grupy wiekowe, konieczne było przeszacowanie wartości, przez co mniejsza wiarygodność oszacowań.	<p>Umiarkowane: przewlekła choroba sercowo-naczyniowa, Przewlekła choroba układu oddechowego (w tym astma), przewlekła choroba wątroby, cukrzyca, alkoholizm.</p> <p>Wysokie: obniżona odporność z powodu HIV, białaczki, chłoniaka, szpiczaka, uogólnionej choroby nowotworowej.</p>
Dirmesropian 2019	Australia	Dane z ankiety oraz z rejestru dla 267 000 osób z regionu Nowej Walii (2006-2008).	Alkoholizm, palenie, przewlekła choroba serca, cukrzyca, astma, przewlekła choroba płuc, wątroby, niewydolność nerek, asplenia, stan obniżonej odporności (w tym nowotwory hematologiczne), inne nowotwory (z wyjątkiem innych nowotworów skóry niż czerniak).

\* na podstawie danych z Zimmerman 2010 i danych z NHIS 2012; \*\* z uwagi na uwzględnienie różnych baz danych odsetek pacjentów z obniżoną odpornością jest sumą odsetków dla poszczególnych czynników ryzyka z tej grupy

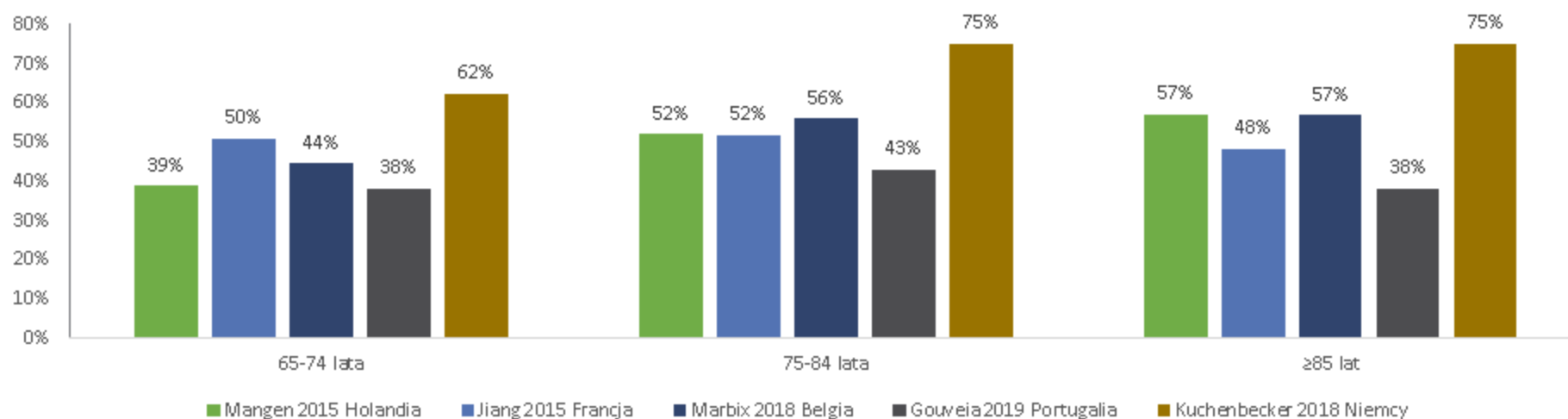


Tab. 6. Porównanie grup ryzyka w badaniu Mangel 2015 i we wnioskowanym wskazaniu.

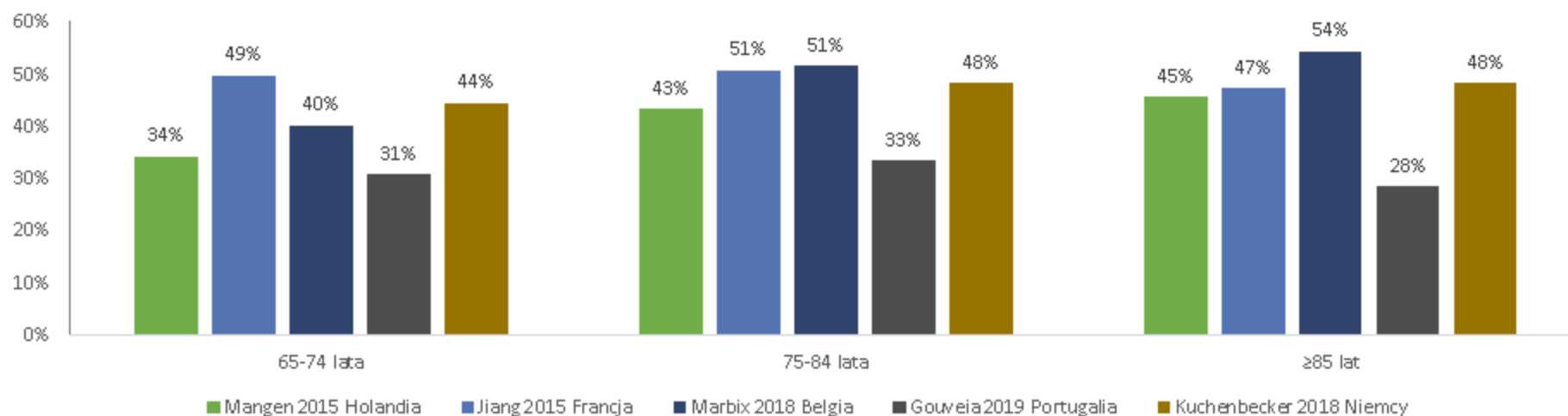
Nazwa	Wnioskowane wskazanie	Mangel 2015
Kraj	Polska	Holandia
Układ sercowo-naczyniowy	przewlekła choroba serca	przewlekła choroba układu krążenia
Układ oddechowy	przewlekła choroba płuc	przewlekła choroba układu oddechowego
Nerki	przewlekła niewydolność nerek	<b>przewlekła choroba nerek</b>
Wątroba	przewlekła choroba wątroby	<b>przewlekła choroba wątroby</b>
Cukrzyca	Cukrzyca	cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny)
Styl życia	-	alkoholizm
Inne	implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego
<b>Obniżona odporność</b>	wrodzona lub nabyta asplenia, anemia sierpowata i inne hemoglobinopatie, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, uogólniony proces nowotworowy, zakażenie HIV, chłoniak Hodgkina, jatrogena immunosupresja, białaczka, szpiczak mnogi, przeszczep narządów	<b>ADS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego</b>

Uwaga: pogrubioną czcionką oznaczono wskazania określone jako grupa wysokiego ryzyka przez autorów badania

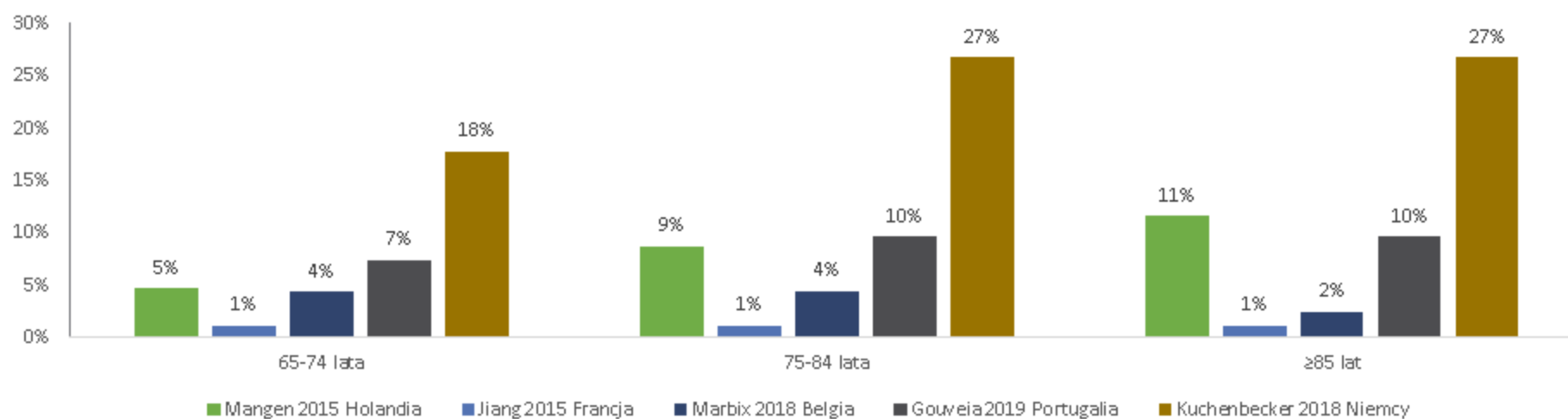
**Ryc. 1. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy.**



**Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy.**



Ryc. 3. Odsetek pacjentów z grupy wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy.



## 2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez wnioskodawcę. Model uwzględnia następujące parametry:

- charakterystykę populacji (liczebność populacji, odsetek populacji z czynnikami ryzyka choroby pneumokokowej);
- zapadalności na inwazyjną postać choroby pneumokokowej (IChP) i pozaszpitalne zapalenie płuc opisywane w dalszej części raportu dla uproszczenia jako zapalenie płuc;
- śmiertelność z powodu choroby pneumokokowej i ogólnej;
- skuteczność szczepionki;
- pokrycie serotypowe dla szczepionki;
- użyteczności;
- koszty.

Wykorzystany model jest kohortowym modelem Markowa. Umożliwia ocenę efektywności kosztowej szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych w podziale na grupy wiekowe. W niniejszej analizie modelowano populację wiekową powyżej 65. r.ż. o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.

Grupę o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej stanowią pacjenci obciążeni chorobami i schorzeniami. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym są to osoby z minimum jednym wymienionym poniżej wskazaniem:

- przewlekłą chorobą serca,
- przewlekłą chorobą wątroby,
- przewlekłą chorobą płuc,
- cukrzycą,
- implantem ślimakowym,
- wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,
- wrodzoną lub nabytą asplenią,
- niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami,
- przewlekłą niewydolnością nerek,
- wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,
- uogólnioną chorobą nowotworową,
- zakażeniem wirusem HIV,
- chorobą Hodgkina,
- jatrogenną immunosupresją,
- białaczką,

- szpiczakiem mnogim,
- przeszczepem narządu łitego.

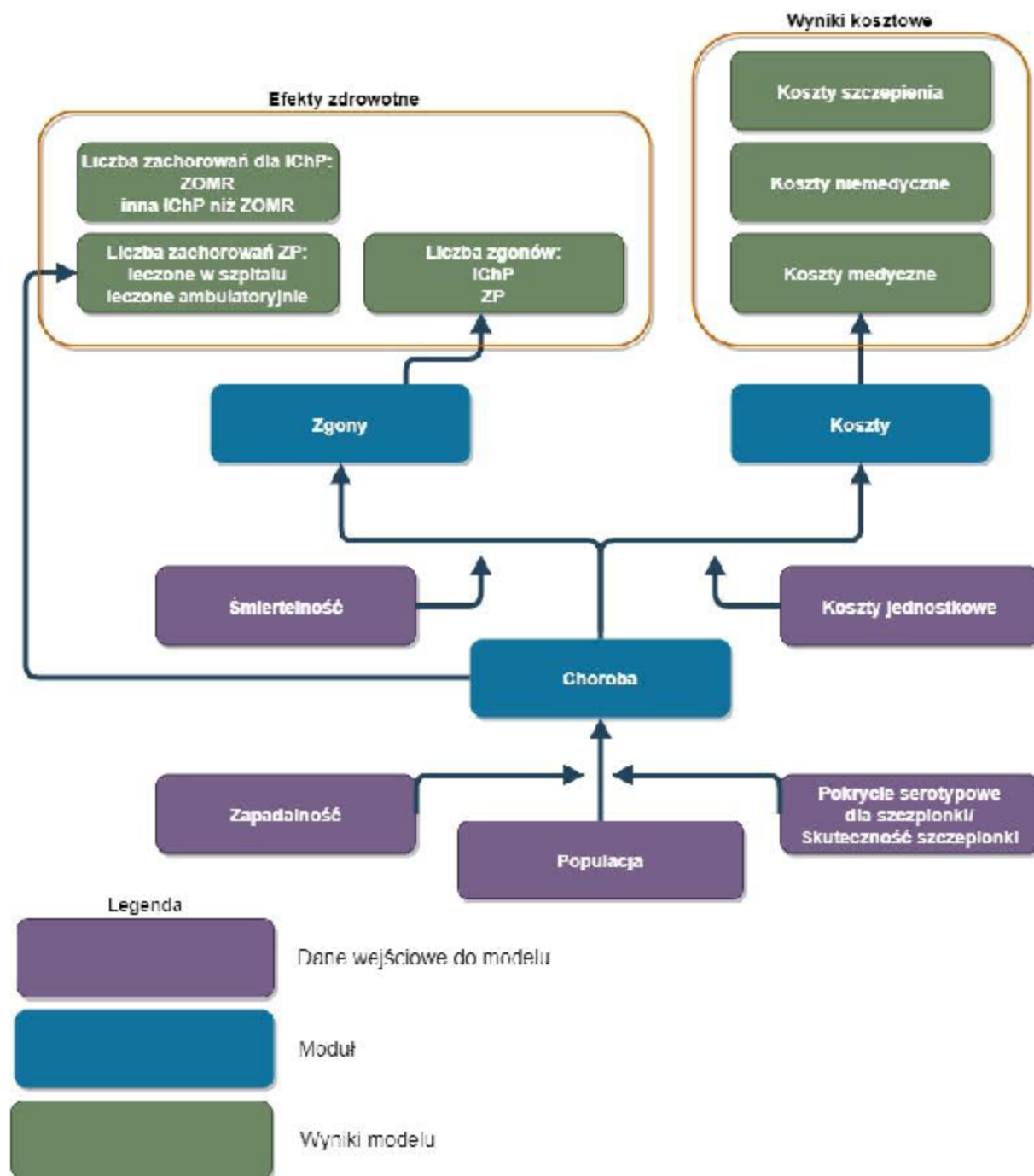
Kohorta jest charakteryzowana (wiek, grupa ryzyka) na początku modelowania. Następnie zgodnie z charakterystyką przypisywane są ryzyka wystąpienia zdarzeń. Kohorta jest modelowana w horyzoncie dożywoćnym podzielonym na roczne cykle.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP):
  - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR);
  - inne postaci IChP niż ZOMR;
- zachorowania na zapalenia płuc (ZP):
  - leczone w szpitalu (ZP z hospitalizacją);
  - leczone ambulatoryjnie;
- zgony:
  - z powodu IChP;
  - z powodu ZP;
  - z innych powodów.

Schemat działania modelu przedstawiono na Ryc. 4. W modelu uwzględniono możliwość zmiany grupy ryzyka, co było związane z wiekiem.

Ryc. 4. Schemat działania modelu



### 2.5.1 Adaptacja modelu dla Polski

W ramach adaptacji modelu wykonano:

- wprowadzenie polskich danych kosztowych;
- poszukiwanie danych dotyczących epidemiologii chorób pneumokokowych oraz rozpowszechnienia ryzyka chorób pneumokokowych w populacji 65+;
- wprowadzenie stóp dyskontowych zgodnych z wytycznymi (AOTMiT 2016);

- zweryfikowanie przyjętych założeń dotyczących skuteczności szczepień;
- wprowadzenie danych dotyczących pokrycia szczepionkowego dla Polski w grupie 65+;
- przegląd użyteczności.

## 2.6 Parametry kliniczne

W modelowaniu wykorzystano dane dotyczące:

- epidemiologii chorób pneumokokowych:
  - IChP w podziale na zapalenia mózgowo-rdzeniowe oraz bakteriemie (inne niż ZOMR IChP);
  - zapalenia płuc w podziale na leczone szpitalnie i ambulatoryjnie;
  - wartości HR ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej w grupie podwyższonego ryzyka względem ryzyka w grupie osób zdrowych (tj. bez podwyższonego ryzyka choroby pneumokokowej);
- dane dotyczące szczepień:
  - skuteczność względem IChP oraz ZP;
  - czas trwania skuteczności;
  - pokrycia serotypowego dla szczepionki;
- śmiertelności:
  - z powodu IChP, ZP;
  - ogólna w populacji generalnej.

### 2.6.1 Epidemiologia

Wprowadzone dane o zapadalności mogą być korygowane przez model o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień wśród dzieci. W Polsce wprowadzono powszechne szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom od początku 2017 roku. Najnowsze dane o zapadalności dla IChP oraz ZP leczonego w szpitalu dotyczą 2019 roku.

Hanquet i wsp. (2018) oszacowali wpływ powszechnej immunizacji dzieci za pomocą PCV-13/PCV-10 na zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat na podstawie danych z międzynarodowego nadzoru epidemiologicznego, finansowanego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpiDnet/I-MOVE+). Dane pochodziły z 13 ośrodków zlokalizowanych w 10 państwach europejskich. Wyniki analizy wskazują, że w krajach w których wprowadzono powszechne szczepienia dzieci tylko szczepionką PCV10 obserwowano 1% zmniejszenia zapadalności na IChP w grupie 65+ (95%CI: -21%; 18%, brak istotności statystycznej). Stąd też w ramach niniejszej analizy zostaną wykorzystane najnowsze dane epidemiologiczne (2019) oraz odstępiono od korekty o efekt pośredni. Uwzględnione dane z 2019 odzwierciedlają zmiany zapadalności związane z powszechnym szczepieniem dzieci w Polsce. Analiza Hanquet 2018 wskazuje, że nie ma podstaw do wykonywania korekty o efekt pośredni. Dane o zapadalności w Finlandii (wprowadzone powszechne szczepienia przeciwko

pneumokokom w 2005 szczepionką PCV10 i brak wcześniejszych szczepień PCV7) wskazują na brak zmniejszenia zapadalności na IChP w grupie 65+ (Hanquet 2018).

### 2.6.1.1 Zapadalność na IChP

Zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) o etiologii pneumokokowej w zależności od wieku oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH z 2019 roku (NIZP-PZH 2019). Liczbę przypadków IChP w zależności od wieku raportuje Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej przez AOTMiT (AOTMiT 2019b) oba rejestry są niedoszacowane względem danych NFZ. Tym samym wartości podawane przez NIZP-PZH oraz KOROUN skorygowano o współczynnik oszacowany na podstawie danych zamieszczonych w AOTMiT 2019b.

**Tab. 7. Współczynnik nie doszacowania danych NIZP-PZH i KOROUN na podstawie danych z AOTMiT 2019b.**

Rok	Liczba zachorowań, NFZ	Liczba zachorowań KOROUN	Liczba zachorowań NIZP-PZH	Współczynnik nie doszacowania względem KOROUN	Współczynnik nie doszacowania względem NIZP-PZH
2014	2367	555	705	4,26	2,86
2015	2502	701	979	3,57	2,06
2016	2212	699	967	3,16	2,08
2017	2373	870	1192	2,73	1,69
2018	2294	1037	1354	2,21	1,49
2019*	1321	-	-	1,70	1,11

\* oszacowanie własne na podstawie trendu liniowanego dopasowanego do danych z lat 2014-2018. Dane opublikowane w AOTMiT 2019b dla 2019 dotyczyły okresu od stycznia do czerwca 2019. Sezonowy rozkład zapadalności nie jest równomierny.

Skorygowane i nieskorygowane wartości zapadalności dla IChP zamieszczono w Tab. 8.

**Tab. 8. Skorygowana i nieskorygowana zapadalność na IChP w 2019 roku dla grupy 65+.**

Postać IChP	Zapadalność na 100 tys. bez korekty	Zapadalność na 100 tys. z korektą
ZOMR	0,605	0,669
Inne IChP niż ZOMR	6,305	11,102

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na IChP w zależności od grupy ryzyka. Model pozwala na zróżnicowanie wp rowadzonej zapadalności ogólnej na zapadalność dla poszczególnych grup ryzyka na podstawie danych z Kyaw 2005 oraz wprowadzonych danych o dystrybucji grup ryzyka (nie korzystano z tej funkcjonalności modelu). Kyaw 2005 to analiza zróżnicowania zapadalności w zależności od grupy ryzyka na podstawie danych z USA. W ramach scenariusza podstawowego podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z Europy. Ostatecznie w analizie wykorzystano dane z Wielkiej Brytanii dla IChP (van Hoek 2012). W ramach scenariusza analizy wrażliwości wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015).



**Tab. 9. Ryzyko względne wystąpienia IChP w zależności od grupy ryzyka według danych z van Hoek 2012 (za Marbaix 2018).**

Grupa wiekowa [lata]	Ryzyko względne		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	1	3,5	7,7
75-84 lata	1	3,5	7,7
≥85 lat	1	3,5	7,7

Przekalkulowane wartości zapadalności wprowadzone do modelu zamieszczono w tabelach poniżej. Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 10 i Tab. 11 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (PCV13\_dorośli\_dane do modelu\_2021\_02\_08 na arkuszu Zap a grupa ryzyka).

**Tab. 10. Zapadalność na ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012.**

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność na 100 tys.		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	0,31	1,09	2,39
75-84 lata	0,25	0,88	1,94
≥85 lat	0,23	0,81	1,77

**Tab. 11. Zapadalność na inną postać IChP niż ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012.**

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność na 100 tys.		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	5,15	18,03	39,67
75-84 lata	4,19	14,65	32,24
≥85 lat	3,82	13,38	29,44

### 2.6.1.2 Zapadalność na ZP leczone w szpitalu

Zapadalność ogólna dla ZP z hospitalizacją w Polsce została oszacowana na podstawie danych przekazanych przez NFZ (NFZ 2019).

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na ZP z hospitalizacją w zależności od grupy ryzyka. Model pozwala na zróżnicowanie wprowadzonej zapadalności ogólnej na zapadalność dla poszczególnych grup ryzyka na podstawie danych z Kyaw 2005 oraz wprowadzonych danych o dystrybucji grup ryzyka (Mangen 2015). Kyaw 2005 to analiza zróżnicowania zapadalności od grupy ryzyka na podstawie danych z USA. Nie korzystano z wbudowanej funkcji modelu. W ramach scenariusza podstawowego podjęto decyzję o wykorzystaniu danych europejskich z Belgii dla ZP (Marbaix 2018). Dane dotyczące ryzyka względnego

opierały się na danych z rejestru placówek POZ (baza INTEG0) i dotyczyła głównie ZP leczonych ambulatoryjnie. W ramach analizy wrażliwości założono ryzyko względne wyznaczone dla IChP (van Hoek 2012). Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 13 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (PCV13\_dorośli\_dane do modelu\_2021\_02\_08 na arkuszu Zap a grupa ryzyka).

**Tab. 12. Ryzyko względne wystąpienia ZP w zależności od grupy ryzyka według danych z Marbaix 2018.**

Grupa wiekowa [lata]	Ryzyko względne		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	1	2,01	6,83
75-84 lata	1	2,64	8,49
≥85 lat	1	2,7	8,57

**Tab. 13. Zapadalność na ZP z hospitalizacją w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej (NFZ 2019) oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012.**

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność na 100 tys.		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	198,12	398,23	1 353,18
75-84 lata	386,78	1 021,09	3 283,72
≥85 lat	343,98	928,75	2 947,91

### 2.6.1.3 Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie

Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie nie jest w Polsce aktywnie monitorowana. Odnaleziono kilka opublikowanych badań dotyczących zapadalności na ZP leczone ambulatoryjnie:

- Tichopad 2013;
- Harat 2016.

Ponadto przeanalizowano dane przekazane przez NFZ dotyczące liczby osób korzystających z POZ z powodu opisanego kodem ICD-10 J12-J18 w 2019 roku.

Odnalezione dane przeanalizowano i porównano w celu wybrania najbardziej wiarygodnych danych do określenia zapadalności na ZP leczone ambulatoryjnie w grupie 65+.

**Tab. 14. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie.**

Badanie	Opis
Harat 2016	Badanie w gminie Chrzanów w 2010-2011 obejmujące wszystkie działające placówki POZ oraz szpital na terenie gminy. Badaniem objęto obszar zamieszkały przez 47 tys. osób. W badaniu wyróżnione zostały dane dotyczące ZP potwierdzonych radiologicznie.
NFZ 2019	Liczba osób, które skorzystały z porady w POZ z powodu opisanego kodem ICD-10 J18-J22 w 2019 roku. Brak danych dotyczących ilu pacjentów zostało skierowanych na leczenie szpitalne.
Tichopad 2013	Zapadalność oszacowana na podstawie danych z 3 ośrodków. Brak szczegółowego opisu metodologii.

Na podstawie opisu metodologii badań za najbardziej wiarygodne badanie uznano badanie Harat 2016.

Odrzucono badanie Tichopad 2013 z uwagi na brak szczegółowego opisu metodyki a także małą liczbę objętych placówek. Zapadalność wskazywana w badaniu Tichopad 2013 wydaje się również zbyt niska. Jest mało wiarygodne by zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie była niższa niż oszacowana na podstawie danych NFZ zapadalność na ZP leczone w szpitalu.

Odrzucono dane NFZ z placówek POZ z uwagi na brak możliwości weryfikacji poprawności przypisywanych kodów ICD-10 przez lekarzy. Ponadto brak jest informacji ilu pacjentów zostało skierowanych na leczenie w szpitalu. Na potrzeby niniejszego porównania założono, że wszyscy pacjenci leczeni w szpitalu zostali skierowani na hospitalizację po odbyciu porady w POZ.

Ponadto badanie Harat 2016 wybrano z uwagi, że raportowało zapalenia płuc potwierdzone radiologicznie, czyli takie względem, których oceniono skuteczność szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w badaniu CAPITA.

Konserwatywnie do analizy wybrano dane z korektą związaną ze zmianą zapadalności w czasie (2019 vs 2010/2011) oraz różnicy między zapadalnością oszacowaną w Chrzanowie a ogólnie w Polsce. Korektę wykonano na podstawie danych NIZP-PZH z badania chorobowości szpitalnej. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

**Tab. 15. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie.**

Badanie	Zapadalność na 100 tys.	Opis założeń
Harat 2016 (bez korekty)	1 120,7	Na podstawie zapadalności ogólnej oszacowanej przez autorów publikacji dla ZP potwierdzonego radiologicznie. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie oszacowano wykorzystując zamieszczoną w publikacji informacją o 40% pacjentów leczonych w szpitalu.
Harat 2016 (z korektą)	933,0	Korekta wynikała ze zmiany zapadalności w grupie 65+ na ZP leczone szpitalnie w Polsce w 2019 względem lat 2010-2011 (NIZP-PZH 2019, NIZP-PZH 2010, NIZP-PZH 2011). Zapadalność w 2019 roku stanowiła 92% zapadalności obserwowanej w latach 2010-2011. Dodatkowa korekta wynikała z różnicy zapadalności między gminą Chrzanów a danymi dla Polski w 2010-2011.
NFZ 2019	1 060,6	Oszacowano jako różnicę zapadalności na podstawie liczby pacjentów z poradą z powodu określonego kodem ICD-10 J12-J18 i zapadalności na ZP leczonego w szpitalu na podstawie danych przekazanych przez NFZ z 2019 roku. Tym samym założono, że pacjenci leczeni w szpitalu byli kierowani na hospitalizację po odbyciu porady w placówce POZ.
Tichopad 2013	442,43	Informacja zamieszczona w publikacji

Dane dotyczące zapadalności w publikacji Harat 2016 przedstawione zostały dla innych grup wiekowych. Dane dopasowano konserwatywnie.

**Tab. 16. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie. Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Harat 2016 i korekty na podstawie danych NIZP-PZH.**

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność na 100 tys.	Komentarz
65-74 lata	786,55	Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 65-69 lat (założenie konserwatywne)
75-84 lata	905,72	Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 70-79 lat (założenie konserwatywne)
≥85 lat	1 169,74	Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 80+ (założenie konserwatywne)

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na ZP z hospitalizacją w zależności od grupy ryzyka. Model pozwala na zróżnicowanie wprowadzonej zapadalności ogólnej na zapadalność dla poszczególnych grup ryzyka na podstawie danych z Kyaw 2005 oraz wprowadzonych danych o dystrybucji grup ryzyka (Mangen 2015). Kyaw 2005 to analiza zróżnicowania zapadalności od grupy ryzyka na podstawie danych z USA. Nie korzystano z wbudowanej funkcji modelu. W ramach scenariusza podstawowego podjęto decyzję o wykorzystaniu danych europejskich z Belgii dla ZP (Marbaix 2018). Dane dotyczące ryzyka względnego opierały się na danych z rejestru placówek POZ (baza INTEGO) i dotyczyła głównie ZP leczonych ambulatoryjnie (Tab. 12). Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 17 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (PCV13\_dorośli\_dane do modelu\_2021\_02\_08 na arkuszu Zap a grupa ryzyka).

**Tab. 17. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangan 2015 i Marbaix 2012.**

Grupa wiekowa [lata]	Zapadalność na 100 tys.		
	Grupa niskiego ryzyka	Grupa umiarkowanego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
65-74 lata	488,95	982,78	3 339,50
75-84 lata	385,75	1 018,38	3 275,01
≥85 lat	443,07	1 196,29	3 797,12

### 2.6.1.4 Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej

Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej jest wykorzystywany w modelu do oszacowania skuteczności szczepienia.

Odsetek przypadków ZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* raportowany w badaniach jest zróżnicowany i waha się od kilku do kilkudziesięciu procent. W publikacji Mandell 2000 opisano wyniki metaanalizy badań obserwacyjnych dotyczących hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wśród dorosłych, przeprowadzanych w latach 1981-1992 na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady, Francji, Finlandii, Szwecji, Izraela i Holandii. Odsetek pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, spowodowanego przez *S. pneumoniae* wahał się pomiędzy badaniami od 5% do 55% i średnio wyniósł 17,3%. Z kolei na podstawie przeglądu systematycznego Said 2013, do którego włączono 35 badań obserwacyjnych przeprowadzonych w krajach rozwiniętych, średni odsetek ZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* wyniósł 27,3% (95% CI: 23,9%; 31,1%). Z kolei w badaniu Welte 2012 uwzględniających tylko badania z Europy odsetek ZP o etiologii był wyższy i wynosił ok. 35%.

W niniejszej analizie założono, że odsetek ZP spowodowanych *S. pneumoniae* będzie wynosił 27,3% (Said 2013). Jest to zgodne z informacją z polskich wytycznych leczenia ZP, które wskazują, że *S. pneumoniae* jest odpowiedzialna za 30-42% zapaleń płuc (Hryniewicz 2016). Przyjęte założenie można uznać za konserwatywne biorąc pod uwagę wartości 35% dla Europy wskazywaną w publikacji Welte 2012.

Odnaleziono jedno polskie badanie zawierające informację o odsetku pneumokokowego zapalenia płuc (Harat 2016). Zgodnie z wynikami badania w 11% przypadków w populacji w wieku ≥ 65 lat potwierdzono infekcję *S. pneumoniae*. Wartość ta jest niedoszacowana. Jak wskazują autorzy badania odsetek przypadków o etiologii pneumokokowej może być zaniżony ze względu na stosowanie antybiotyków u 25% pacjentów na krótko przed włączeniem do badania. Z tego względu odstąpiono od wykorzystania danych z badania Harat 2016 w scenariuszu podstawowym. Dane z badania Harat 2016 wykorzystano w scenariuszu analizy wrażliwości jako scenariusz skrajny. Jako scenariusz maksymalny przyjęto wartość podawaną w polskich wytycznych wynoszącą 42% (Hryniewicz 2016).

## 2.6.2 Skuteczność szczepień

### 2.6.2.1 Skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku

Skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku określono na podstawie danych z badania CAPITA. Zgodnie z danymi skuteczność szczepionki względem IChP i ZP

potwierdzonym radiologicznie wyniosła odpowiednio 75% i 45% z analizie *per protocol*. Wykorzystano dane z analizy *per protocol* z uwagi, że z tej populacji wykluczono pacjentów, u których wystąpiły czynniki chorobowe obniżające odporność. Zgodnie z wynikami badania Klugman 2003 skuteczność jest niższa u osób z grupy wysokiego ryzyka o 22% względem IChP i 35% względem ZP. Stąd też wyniki CAPITA w populacji *per protocol* są bardziej odpowiednie do oszacowania skuteczności w grupie o umiarkowanym ryzyku.

Badanie CAPITA to randomizowane badanie, w którym wzięły udział osoby powyżej 65. r.ż. w tym z chorobami współistniejącymi. Badanie zostało opisane i ocenione pod względem jakości w analizie klinicznej dołączonej do wniosku. Stanowi główne źródło danych dotyczących skuteczności szczepienia PCV13 w grupie docelowej.

Wyniki analizy post hoc z badania CAPITA wskazują na zależność skuteczności szczepień od wieku (van Werkhoven 2015). Tym samym w modelu skuteczność zróżnicowano pomiędzy grupami wiekowymi. W badaniu CAPITA zarejestrowano relatywnie mało zdarzeń w grupie  $\geq 85$ . r.ż. a populacja 85+ stanowiła 3,5% populacji badania CAPITA, z tego względu oszacowanie skuteczności szczepień na podstawie danych tylko z tej grupy nie można uznać za wiarygodne (van Werkhoven 2015). W niniejszej analizie podjęto decyzję o uwzględnieniu efektu wieku za analizą ekonomiczną Mangan 2015. Autorzy tej publikacji wykonali analizę wpływu wieku na skuteczność szczepień w badaniu CAPITA po wykluczeniu mało wiarygodnych danych z grupy 85+. Za opisem w suplemencie Mangan 2015 wpływ wieku oszacowano wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki analizy wykazały zależność od wieku na poziomie 3,7% dla roku a oszacowana w badaniu CAPITA skuteczność (45,56%) zgodnie z modelem odpowiada skuteczności osób w wieku 76,2 lata. Oszacowane parametry nachylenia zastosowano do oszacowania skuteczności. Za Mangan 2015 założono, że skuteczność po 85. r.ż. nie zmniejsza się już znacząco i dla grupy 85+ przyjęto wartość oszacowaną dla 85. r.ż. W analizie wrażliwości konserwatywnie założono liniowy spadek do 0 w 100. r.ż. i oszacowano średnią skuteczność w grupie 85+. Należy mieć na uwadze, że skuteczność jest zależna od wieku, ale nie w całym horyzoncie życia człowieka i nie w takim samym stopniu, np. skuteczność nie jest uzależniona od wieku u młodszych dorosłych. Obserwowane różnice w skuteczności PCV13 w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu CAPITA mogą być związane ze zmniejszeniem aktywności układu immunologicznego wraz z wiekiem. W badaniach dotyczących 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki (PCV7) oraz 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom odnotowano zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej u osób powyżej 75 roku życia w porównaniu z osobami w wieku od 60 do 75 lat (Macintyre 2014). U pacjentów powyżej 75. r.ż. nie obserwuje się często zmniejszonego poziomu przeciwciał i obniżenia zdolności przeciwciał do fagocytozy, choć zmniejszona skuteczność w tej grupie może wynikać ze zmniejszenia funkcji fagocytarnej makrofagów (Solana 2012).

**Tab. 18. Skuteczność szczepienia PCV13 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o umiarkowanym ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe.**

Grupa wiekowa	Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP spowodowanym serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP o jakiegokolwiek etiologii*
65-74 lata	██████████	██████████	██████████
75-84 lata	██████████	██████████	██████████
≥85 lat	██████████	██████████	██████████

\* w oszacowaniu założono etiologię pneumokokowego zapalenia płuc w przypadku 27,3% ZP (Said 2013) oraz pokrycie szczepionkowe na poziomie obserwowanym w 2019 dla IChP, tj. 61,8% (KOROUN 2019, patrz rozdział 2.6.2.4)

### 2.6.2.2 Skuteczność szczepionki w grupie wysokiego ryzyka

Kryteria włączenia do badania CAPITA nie obejmowały pacjentów z obniżoną odpornością. Stąd też skuteczność szczepienia w tej grupie pacjentów określono na podstawie badania Klugman 2003. Na podstawie danych z tego badania założono, że skuteczność szczepienia w grupie o obniżonej odporności wynosi 78% skuteczności dla grupy bez obniżonej odporności.

Badanie Klugman 2003 to badanie szczepionki PCV9 uwzględniające grupę dzieci o obniżonej odporności. Wyniki badania wskazują, że skuteczność szczepienia względem IChP wywołanych serotypem szczepionkowym w grupie HIV-pozytywnej stanowi 78% skuteczności zaobserwowanej w grupie HIV-negatywnej. Skuteczność szczepionki względem zapalenia płuc w grupie HIV-pozytywnej stanowiła 65% zaobserwowanej skuteczności w grupie HIV-negatywnej.

Takie założenie pojawia się również w innych analizach ekonomicznych (Mangen 2015, Marbai 2018). Wartości oszacowanej skuteczności zamieszczono w Tab. 19.

**Tab. 19. Skuteczność szczepienia PCV13 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o wysokim ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe.**

Grupa wiekowa	Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP spowodowanego serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP o jakiegokolwiek etiologii
65-74 lata	██████████	██████████	██████████
75-84 lata	██████████	██████████	██████████
≥85 lat	██████████	██████████	██████████

### 2.6.2.3 Czas utrzymywania się skuteczności szczepionki

Za wynikami badania CAPITA, założono, że skuteczność szczepienia nie zmniejsza się w okresie 5 lat od zaszczepienia. W badaniu CAPITA nie zaobserwowano spadku skuteczności szczepień w horyzoncie badania. Średni okres obserwacji w badaniu CAPITA wyniósł 4 lata. Analiza post hoc danych z badania CAPITA potwierdziła brak spadku skuteczności szczepionki w okresie do 5 lat od zaszczepienia (Patterson 2016).

Nie opublikowano danych dotyczących utrzymywania się skuteczności szczepień dla dłuższego horyzontu czasowego. Dane z badania CAPITA nie wskazują na taki spadek, ale w

analizie konserwatywnie założono, że skuteczność szczepienia będzie się zmniejszać w czasie i całkowicie zaniknie po 16 latach od szczepienia. Tempo spadku skuteczności szczepienia określono jak w innej opublikowanej analizie ekonomicznej Mangen 2015, tj. 5%-towy spadek rocznie (względem poprzedzającego roku) w okresie od 6 do 10 lat od szczepienia oraz 10%-towy spadek rocznie (względem poprzedzającego roku) w okresie od 11 do 15 lat od zaszczepienia. Między 15 a 16. rokiem od szczepienia założono 20%-towy spadek. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono skrajny scenariusz zakładający liniowy spadek skuteczności szczepienia po 5 latach a także alternatywny scenariusz zakładający 5%-towy roczny spadek (względem poprzedzającego roku) w okresie od 6 do 16. roku od zaszczepienia.

#### 2.6.2.4 Pokrycie serotypowe dla szczepionki

Pokrycie serotypowe dla szczepionki określono na podstawie danych KOROUN z 2019 roku.

Zgodnie z danymi KOROUN pokrycie szczepionkowe dla PCV13 w grupie 65+ wynosi 61,8%.

#### 2.6.3 Śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność ogólną a także śmiertelność w przebiegu IChP i zapalenia płuc.

##### 2.6.3.1 Śmiertelność IChP

Śmiertelność w przebiegu IChP oszacowano biorąc pod uwagę najlepsze dostępne dane polskie. Wykorzystano dane KOROUN o śmiertelności IChP z 6 ostatnich lat, tj. z 2014-2019 roku (Dane KOROUN). Wykorzystano dane z kilku lat z uwagi na małą częstość zdarzeń, choć śmiertelność jest stała i nie zmienia się znacząco w ostatnich 6 latach (Tab. 20).

Tab. 20. Dane KOROUN dotyczące śmiertelności IChP w Polsce w latach 2014-2019 (Dane KOROUN).

Grupa wiekowa [lata]	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014-2019*
65+	46,5%	46,0%	49,3%	39,7%	48,6%	44,4%	45,8%

\* średnia (oszacowanie własne)

W modelu wyróżniono śmiertelność z powodu ZOMR i IChP innego niż ZOMR. Dane KOROUN podają współczynnik śmiertelności (CFR) dla IChP. Zróżnicowanie śmiertelności IChP na śmiertelność ZOMR i innego IChP niż ZOMR zostało wykonane na podstawie danych z Rumunii przekazanych przez wnioskodawcę. Taka decyzja wynikała z braku odnalezienia polskich danych umożliwiających takie zróżnicowanie. Na podstawie danych z Rumunii wyznaczono stosunek CFR dla ZOMR względem CFR dla posocznicy. Dane z Rumunii były wykorzystane również we wcześniejszym raporcie HTA złożonym do Agencji dla szczepionki Prevenar 13 stosowanej w populacji pediatrycznej (AOTMiT 2014a, AOTMiT 2019a).

CFR dla ZOMR i posocznicy w Polsce wyznaczono wykorzystując następującą zależność:

$$CFR_{ogólne} = \frac{x \cdot ZAP_{posocz} + Ratio \cdot x \cdot ZAP_{zomr}}{ZAP_{posocz} + ZAP_{zomr}}, \text{ gdzie}$$

$x = CFR_{posocznicy}$ ,  $CFR_{ogólne}$  - CFR ogólne z danych KOROUN,  $ZAP_{posocz}$  - zapadalność na posocznicę w Polsce w 2017,  $ZAP_{zomr}$  - zapadalność na ZOMR w Polsce w 2017,  $Ratio$  - stosunek  $CFR_{zomr} / CFR_{posocznicy}$  w Rumunii



Powyżej opisana metoda oszacowania została wykorzystana w poprzedniej analizie ekonomicznej dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2014a, AOTMiT 2019a). Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 21 a szczegóły oszacowania w dokumencie MS Excel dołączonym do wniosku.

**Tab. 21. Śmiertelność IChP, ZOMR i posocznicy oszacowana na podstawie danych KOROUN i danych z Rumunii.**

Grupa wiekowa [lata]	IChP	ZOMR	Inne IChP niż ZOMR
65+	45,75%	84,1%	43,4%

### 2.6.3.2 Śmiertelność zapalenia płuc

Śmiertelność zapalenia płuc leczonego w szpitalu oszacowano wykorzystując dane przekazane przez NFZ (NFZ 2019). Do oszacowania śmiertelności uwzględniono dane z 4 JGP w ramach, których może być leczone zapalenie płuc, tj. D17, D18, D47 i D48.

**Tab. 22. Śmiertelność zapalenia płuc leczonego w szpitalu. Oszacowanie na podstawie danych NFZ z 2019 roku (NFZ 2019).**

Grupa wiekowa	Śmiertelność
65-74 lata	10,9%
≥75. r.ż.	20,2%

Porównano liczbę zgonów, które wystąpiły w czasie hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z liczbą zgonów z powodu zapalenia płuc raportowaną przez GUS. Dane GUS wskazują na znacznie większą liczbę zgonów z powodu zapalenia płuc (GUS 2020b). Aby uwzględnić dane o śmiertelności ZP raportowane przez GUS założono, że dodatkowe zgony raportowane przez GUS będą dotyczyły pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Oszacowanie wykonano dla danych z 2018 roku z uwagi na brak raportowania danych GUS dla 2019 roku. Śmiertelność odniesiono do wprowadzonej do modelu zapadalności na ZP leczone ambulatoryjnie (oszacowanie własne na podstawie Harat 2016).

Wartości dla grup wiekowych występujących w modelu zamieszczono w Tab. 17 a szczegółowe oszacowanie w dokumencie MS Excel dołączonym do wniosku.

**Tab. 23. Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie na podstawie danych GUS i danych NFZ z 2019 i 2018 roku (NFZ 2019, Statystyka JGP, GUS 2020b).**

Grupa wiekowa [lata]	Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie
65-74 lata	3,5%
≥75 lat	22,0%

### 2.6.3.3 Ogólna śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność ogólną. Wartości wprowadzone do modelu oszacowano na podstawie danych GUS dla 2019 roku (GUS 2019). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w dokumencie MS Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 24. Śmiertelność ogólna w populacji na podstawie danych GUS dla 2019 roku.

Grupa wiekowa	Roczna śmiertelność w przeliczeniu na 100 osób
65-74 lata	2,3
75-84 lata	5,2
85+	14,6

## 2.7 Koszty

### 2.7.1 Koszt szczepionki

Koszt szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach refundacji aptecznej zgodnie z ustawą refundacyjną [REDACTED]

Tab. 25. Cena na szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Cena zbytu netto [zł]	Cena detaliczna [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
227,13	276,51	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.7.2 Koszt leczenia IChP

#### 2.7.2.1 ZOMR

Koszt pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) oszacowano w oparciu o założenia wykonane w raporcie dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2019a), tj.:

- pacjenci z ZOMR są leczeni w warunkach szpitalnych, według procedury JGP A57: Choroby zapalne układu nerwowego, gdyż nie zidentyfikowano innych grup, w których raportowane byłyby ZOMR o etiologii pneumokokowej;
- 56,8% hospitalizowanych z ZOMR wymaga pobytu na OIT; średnia długość pobytu na OIT wynosi 6,5 dnia (Beutels 2006, str. 20, Table 1, Vergison 2006),
- ze względu na brak danych o średniej punktacji TISS wśród pacjentów z ZOMR wymagających leczenia na OIT, w oparciu o skalę TISS-28 i hipotetyczne procedury wykonywane w tej grupie pacjentów, założono, że średnia punktacja TISS-28 wyniesie 30 punktów.

Ostateczny koszt leczenia pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oszacowano na 10 643,71 zł. Dane zamieszczono w Tab. 26. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

**Tab. 26. Zestawienie kosztów leczenia ZOMR (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, Zarządzenie 184/2019/DSOZ).**

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy/procedury	Koszt osobodnia*	Koszt [zł]
1	A57	5.51.01.0001057	Choroby zapalne układu nerwowego	-	4 546,00
2	-	5.53.01.0003030	Leczenie w OAIT dla dorosłych - ocena wg skali TISS-28 - 30 pkt	1 651,60	6 097,71†
Koszt leczenia ZOMR					10 643,71

† koszt po założeniu, że 56,8% hospitalizowanych z ZOMR wymaga pobytu na OIT a średnia długość pobytu na OIT wynosi 6,5 dnia

### 2.7.2.2 IChP innej niż ZOMR

Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR oszacowano jako koszt leczenia bakteriemii/posocznicy.

Koszty leczenia posocznicy pneumokokowej oszacowano w oparciu o następujące założenia:

- wszyscy pacjenci z posocznicą pneumokokową leczeni są w warunkach szpitalnych, według procedury JGP S56: Posocznica o ciężkim przebiegu, gdyż nie zidentyfikowano innej grupy, w której raportowane byłyby posocznice pneumokokowe;
- 5,82% hospitalizowanych z posocznicą wymaga pobytu na OIT, a średnia długość pobytu na OIT wynosi 0,57 dnia (patrz Tab. 22; dane z obserwacji 342 chorych z IChP - Beutels 2006, Vergison 2006),
- ze względu na brak danych o średniej punktacji TISS wśród pacjentów z posocznicą pneumokokową wymagających leczenia na OIT, w oparciu o skalę TISS-28 i hipotetyczne procedury wykonywane w tej grupie pacjentów, założono, że średnia punktacja TISS-28 wyniesie 30 punktów.

Ostateczny koszt leczenia szpitalnego posocznicy pneumokokowej oszacowano na 8 320,79 zł. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej zamieszczono w Tab. 27. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

**Tab. 27. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, Zarządzenie 184/2019/DSOZ).**

Lp.	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy/procedury	Koszt osobodnia*	Koszt [zł]
1	S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	-	8 266,00
2	-	5.53.01.0003030	Leczenie w OAIT dla dorosłych - ocena wg skali TISS-28 - 30 pkt	1 651,60	54,79†
Koszt leczenia posocznicy					8 320,79

† koszt po założeniu, że 5,82% hospitalizowanych z posocznicą wymaga pobytu na OIT, a średnia długość pobytu na OIT wynosi 0,57 dnia (patrz Tab. 28);

**Tab. 28. Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006/ Beutels 2006, Table 1, str. 20).**

	% IChP	% IChP o charakterze innym niż ZOMR	Długość hospitalizacji (dni)	Odsetek wymagających OIT wśród hospitalizowanych	Odsetek wymagających OIT wśród IChP o charakterze innym niż ZOMR	Długość pobytu w OIT
Posocznica	1,50%	1,72%	14,4	80%	1,38%	13,7
Bezogniskowa bakteremia	52,90%	60,67%	8,1	0,60%	0,36%	1
Pneumonia krwiopochodna	24,60%	28,21%	8,9	2,50%	0,71%	5
Pneumonia krwiopochodna powiktana ropniakiem opłucnej	5,30%	6,08%	17,9	50%	3,04%	11
Inne	2,90%	3,33%	14,4	10%	0,33%	2
Średnio w IChP o innym niż ZOMR charakterze	87,20%	100,00%			5,82%	0,57 (średnia ważona)

### 2.7.3 Zapalenie płuc leczone w szpitalu

Koszt leczenia szpitalnego oszacowano na podstawie danych przekazanych przez NFZ (NFZ 2019, Zarządzenie 4/2021/DSOZ). Zidentyfikowano 4 grupy JGP, w ramach których odbywa się leczenie zapalenia płuc pacjentów dorosłych, tj. D17, D18, D47 i D48.

Zestawienie kosztów zamieszczono w Tab. 29. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 29. Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w warunkach szpitalnych.

Kod grupy	Nazwa grupy	Udział w hospitalizacji*	Koszt grupy [zł]†
Grupa wiekowa 65-74 lata			
D17	D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA	2%**	5 314,00
D18	ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	51%	4 252,00
D47	ZAPALENIE PŁUC Z PW	12%	2 370,00
D48	ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	35%	1 602,00
Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 65-74 lat			3 116,61
Grupa wiekowa ≥75. r.ż.			
D17	D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA	1%**	5 314,00
D18	ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	50%	4 252,00
D47	ZAPALENIE PŁUC Z PW	19%	2 370,00
D48	ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	30%	1 602,00
Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 75+			3 102,43

\* dane z 2019 przekazane przez NFZ; † wycena grupy z zarządzenia 4/2021/DSOZ; \*\* uwzględniono 32,04% wystąpień o etiologii J85.1 Ropień płuca z zapaleniem płuc (Statystyka JGP)

## 2.7.4 Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie

Koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc u dorosłych, bez względu na etiologię, oszacowano biorąc pod uwagę, że chorzy będą wymagali średnio 2 porad u lekarza rodzinnego i terapii antybiotykowej (Tab. 32). Przyjęto, że koszt porad wynosi 0 zł ze względu na rozliczanie kosztów podstawowej opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną niezależną bezpośrednio od liczby udzielonych pacjentowi porad.

Koszty antybiotykoterapii oszacowano w oparciu o wytyczne leczenia przygotowane na zlecenie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (Hryniewicz 2016). Dane z wytycznych uzupełniono o informacje z ChPL, jednak informacje w wytycznych były traktowane jako główne źródło danych. Zalecenia dotyczące dawek oraz substancji czynnej oraz czasu trwania antybiotykoterapii zamieszczono w Tab. 30. Oszacowanie jest zbieżne z oszacowaniem opisanym w raporcie złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2019a). Szczegóły oszacowania zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

Szacunki kosztów leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w najstarszej grupie wiekowej - powyżej 65. r.ż. oszacowano w empirycznym badaniu kosztów 100 pacjentów w wieku podeszłym (Jahnz-Różyk 2010). Koszt ten wyniósł 185,98 zł. W badaniu nie wyróżniono perspektywy płatnika. Szacunkowe dane dotyczące kosztów leczenia ambulatoryjnego osób starszych z zapaleniem płuc ≥50. r.ż. opublikowano również w badaniu Tichopad 2013. Oszacowanie zamieszczone w Tichopad 2013 bazowało na danych z Jahnz-Różyk 2010. W badaniu nie przedstawiono dokładnie metodyki szacowania kosztów oraz perspektywy analizy. Tym samym danych z badania Tichopad 2013 oraz Jahnz-Różyk 2010 nie wykorzystano w analizie podstawowej z perspektywy NFZ. Wprowadzone do modelu koszty są konserwatywne względem kosztów oszacowanych w publikacjach. Dane z badania Jahnz-Różyk 2010 wykorzystano w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej.

Tab. 30. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii (Hryniewicz 2016).

Grupa wiekowa	Zalecenia
dorośli (w tym pacjenci powyżej 15. roku życia)	W pierwszym rzucie leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych zalecane jest zastosowanie antybiotyku skutecznego wobec <i>Streptococcus pneumoniae</i> , przede wszystkim amoksycyliny 3 x 1 g doustnie lub ampicyliny w dawce 4 x 1 g dożylnie. Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego.

Tab. 31. Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w zależności od wieku (MZ 2021b, DGL 2020a, DGL 2020b).

Grupa wiekowa [lata]	Antybiotykoterapia		Założenia	Komentarz
	Koszt z perspektywy płatnika [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]		
65+	14,26	19,26	Amoksycylina w dawce zgodnej z wytycznymi, tj. 3x 1g przez 7 dni	Amoksycylina jest najskuteczniejszym antybiotykiem względem <i>S. pneumoniae</i> - główny patogen zapalenia płuc

Tab. 32. Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie.

Perspektywa	Koszt leczenia [zł]	Źródło
Perspektywa NFZ	14,26	Tab. 31
Perspektywa wspólna	185,98	Jahnz-Różyk 2010

## 2.8 Użyteczności

Model wymagał wprowadzenia wartości bazowych użyteczności. Wartości użyteczności pochodziły z publikacji Golicki 2015 (Tab. 33).

Tab. 33. Użyteczności bazowe dla osób zdrowych dla grup wiekowych występujących w modelu na podstawie Golicki 2015.

Grupa wiekowa [lata]	Użyteczność
65-74 lata	0,815
75+	0,730

Wystąpienie choroby wiązało się ze zmniejszeniem użyteczności stanu zdrowia. Wartości użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu użyteczności. Zaktualizowano przegląd użyteczności opisany w raporcie HTA dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji dzieci (AOTMiT 2019a) z uwagi na brak w strategii wyszukiwania ograniczenia do populacji pediatrycznej. Nie odnaleziono nowych danych opublikowanych od daty ostatniego przeglądu stąd też pozostano przy założeniach opisanych w raporcie AOTMiT 2019a. Poniżej opisano przyjęte założenia.

Wartość zmniejszenia użyteczności dla poszczególnych chorób została określona po przeanalizowaniu odnalezionych publikacji: przeglądu systematycznego użyteczności (Shiri 2019) oraz innych analiz ekonomicznych dotyczących szczepionek przeciw pneumokokom (rozdział 2.14.2). Podczas wyboru zestawu użyteczności kierowano się zasadami zachowania jak największej wiarygodności i spójności wybranych użyteczności. W miarę możliwości w pierwszej kolejności brano pod uwagę publikacje raportujące użyteczności dla więcej niż jednego stanu zdrowia z modelu.

Analiza dostępnych danych wykazała, że zestaw opisany w Tab. 34 będzie najbardziej odpowiedni do oszacowania wpływu szczepień na jakość życia. Wartości te były tożsame z zestawami wykorzystywanymi w najnowszych opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>. Takie podejście pozwala zachować spójność postrzegania zmniejszenia użyteczności z powodu chorób pneumokokowych w środowisku naukowym zajmującym się oceną efektywności kosztowej szczepień przeciw pneumokokom. Podsumowując wykorzystywany zestaw użyteczności można uznać za wiarygodny i odpowiedni do oceny efektywności kosztowej szczepień w świetle obecnie dostępnych danych.

**Tab. 34. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania chorób uwzględnionych w modelu.**

Je dnostka chorobowa/powikłanie	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Posocznica	0,0079	Bennett 2000
ZOMR	0,0232	Bennett 2000
Zapalenie płuc z hospitalizacją	0,0060	Melegaro 2004
Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie	0,0040	Melegaro 2004

W raporcie dla Synflorix<sup>®</sup> złożonym do AOTMiT odnaleziono zestaw użyteczności dla chorób uwzględnionych w modelu (AOTMiT 2014b). Zestaw ten pochodzi z analizy złożonej w 2013 roku i zawiera wartości użyteczności bez wskazania publikacji źródłowych, co uniemożliwia weryfikację. Przegląd systematyczny użyteczności został oceniony przez analityków jako prawidłowy. Tym samym zestaw ten wykorzystano w analizie wrażliwości niniejszej analizy. Wartościami wymienionymi w Tab. 35 zastąpiono wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym.

**Tab. 35. Zestaw użyteczności z raportu dla Synflorix<sup>®</sup> wykorzystany w analizie wrażliwości (AOTMiT 2014b).**

Je dnostka chorobowa/powikłanie	Zmniejszenie użyteczności
Posocznica	0,0186
ZOMR	0,0342
Zapalenie płuc z hospitalizacją	0,0115
Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie	0,0070

W przeglądzie Shiri 2019 opisano publikację Galante 2011 raportującą użyteczności dla stanów zdrowia z modelu wyznaczone metodą EQ-5D. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej opierającej się na tych wartościach. Aby oszacować zmniejszenie użyteczności na epizod konieczne były założenia dotyczące czasu trwania epizodu. W oparciu o wartości użyteczności dla populacji brytyjskiej oraz wykonane założenia przygotowano zestaw

użyteczności do wprowadzenia do modelu (Tab. 36). Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

Zestaw ten wykorzystano w analizie wrażliwości. W badaniu Galante 2011 wzięła udział mała grupa badana (73 osoby) z Argentyny. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności wyznaczone za pomocą brytyjskiego zestawu norm populacyjnych.

**Tab. 36. Zestaw użyteczności na podstawie publikacji Galante 2011.**

Stan zdrowia	Użyteczność dla populacji Wielkiej Brytanii (średnia)	Zmniejszenie względem wartości bazowej w Polsce†	Liczba dni trwania choroby	Oszacowane zmniejszenie użyteczności na epizod	Komentarz
ZOMR	-0,3300	1,112	13	0,0396	Liczba dni jak w statystykach JGP za 2019 dla grupy 61+*
Posocznica	-0,2950	1,077	12	0,0354	
ZP z hospitalizacją	0,0350	0,747	9	0,0184	
ZP leczone ambulatoryjnie	0,5080	0,274	9	0,0067	Liczba dni jak dla zapalenia płuc leczonego szpitalnie (założono, że leczenie trwa tyle samo, choć sama choroba ma lżejszy przebieg)

\* wykorzystano dane dla grupy 61+ z uwagi na brak danych dla grupy 65+, co nie stanowi dużego ograniczenia, gdyż mediana liczby dni hospitalizacji dla większości JGP nie różniła się pomiędzy grupą 61-80 lat a 81+; † wartość użyteczności to średnia ważona użyteczności wprowadzonych do modelu (patrz Tab. 33), wagę oszacowano na podstawie liczebności populacji

## 2.9 Zestawienie parametrów modelu

**Tab. 37. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego.**

Parametr	Założenie/Wartość
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Perspektywa	NFZ, wspólna
Horyzont analizy	Dożywni (do 100.r.ż.)
Podział na grupy wiekowe	65-74 lata, 75-84 lata, ≥85 lat
Liczebność populacji	Według danych GUS z 2019, Tab. 2
Dystrybucja grup ryzyka (niskiego, umiarkowanego, wysokiego ryzyka) Tab. 5	Według danych z Mangen 2015 (Tab. 3)
Zapadalność na ZOMR w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względne go między grupami ryzyka (van Hoek 2012) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 10
Zapadalność na IChP inne niż ZOMR w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względne go między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz



Parametr	Założenie/Wartość
	dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 11
Zapadalność na ZP leczone w szpitalu w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie danych przekazanych przez NFZ dla 2019 roku, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 13.
Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie danych z badania Harat 2016, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 17.
Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej	27,3% według Said 2013
Skuteczność względem IChP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka	Na podstawie danych z badania CAPITA. Skuteczność zróżnicowana względem wieku Dane z analizy Mangen 2015
Skuteczność względem ZP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka	Na podstawie danych z badania CAPITA. Skuteczność zróżnicowana względem wieku Dane z analizy Mangen 2015
Skuteczność względem IChP w grupie wysokiego ryzyka	78% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003
Skuteczność względem ZP w grupie wysokiego ryzyka	65% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003
Czas utrzymywania się skuteczności szczepień	5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat i 20% od 15 do 16 lat od zaszczepienia za Mangen 2015
Pokrycie serotypowe dla szczepionki	61,8% na podstawie danych KOROUN z 2019 roku Założono, że pokrycie serotypowe szczepionki dla zapaleń płuc jest takie samo jak pokrycie serotypowe szczepionki dla IChP. Nie odnaleziono polskich danych o pokryciu serotypowym dla zapaleń płuc.
Śmiertelność IChP	Na podstawie danych KOROUN oraz danych z Rumunii, według metodyki opisanej w AOTMIT 2014a, AOTMIT 2019a. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 21
Śmiertelność ZP leczonego szpitalnie	Na podstawie danych przekazanych przez NFZ z 2019 roku. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 22
Śmiertelność ZP leczonego ambulatoryjnie	Na podstawie danych GUS o zgonach z powodu ZP oraz danych o zgonach w szpitalu z danych NFZ. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 23
Śmiertelność ogólna	Na podstawie danych GUS z 2019 roku. Wyniki oszacowań zamieszczono w Tab. 24
Koszt szczepionki	

Parametr	Założenie/Wartość
Koszt leczenia ZOMR	10 643,71 zł
Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR	8 320,79 zł
Koszt leczenia szpitalnego ZP	Grupa 65-74 lata: 3 116,61 zł Grupa ≥75 lat: 3 102,43 zł
Koszt leczenia ambulatoryjnego ZP	Perspektywa NFZ: 14,26 zł Perspektywa wspólna: 185,98 zł
Użyteczność stanu zdrowia	Grupa 65-74 lata: 0,815 Grupa ≥75 lat: 0,730
Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZOMR	0,0232
Zmniejszenie użyteczności wynikające z IChP innej niż ZOMR	0,0079
Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZP leczonego w szpitalu	0,0060
Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZP leczonego ambulatoryjnie	0,0040

## 2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 51 838 zł. Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY.

## 2.11 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze dla niepewnych parametrów i przyjętych założeń.

Przedmiotem analizy wrażliwości będą przyjęte założenia odnośnie dystrybucji grup ryzyka, zapadalności na IChP i ZP, skuteczności szczepień w tym czasie utrzymywania się skuteczności, użyteczności i stóp dyskontowych.

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 38.

Tab. 38. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Nr scenariusza	Zmiany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1*	Dystrybucja grup ryzyka	Za Mangen 2015	Za Marbaix 2018	Nie opublikowano danych dla Polski stąd też wprowadzenie innego zestawu danych ma na celu sprawdzenia wpływu tego parametru na wyniki analizy i określenie czy to ograniczenie ma istotny wpływ na wyniki analizy.
2*	Zapadalność na IChP	Wartości skorygowane (Tab. 8)	Wartości bez korekty	Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez AOTMiT obserwowano niedoszacowanie liczby przypadków IChP w bazie KOROUN oraz NIZP-PZH. Nie są znane współczynniki niedoszacowania dla 2019 roku. Zostały one estymowane na podstawie obserwacji z lat wcześniejszych. Stąd też w ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz z wykorzystaniem danych bez korekty zakładając, że w 2019 roku niedoszacowanie nie miało miejsca.
3*	Zróżnicowanie zapadalności na IChP w zależności od grup ryzyka	Wartości za van Hoek 2012	Wartości oszacowane na podstawie danych z Mangen 2015	Z uwagi na brak polskich danych do zróżnicowania zapadalności na IChP wykorzystano dane europejskie z Wielkiej Brytanii. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015), co ma na celu sprawdzenie wpływu tego parametru na wyniki analizy i określenie czy to ograniczenie ma istotny wpływ na wyniki analizy.
4*	Zróżnicowanie zapadalności na ZP w zależności od grup ryzyka	Wartości za Marbaix 2018	Wartości oszacowane na podstawie danych z Mangen 2015	Z uwagi na brak polskich danych do zróżnicowania zapadalności na ZP wykorzystano dane europejskie z Belgii. W ramach analizy wrażliwości zastosowano zestaw danych z Mangen 2015. Analiza ma na celu sprawdzenie wpływu tego parametru na wyniki analizy i określenie czy to ograniczenie ma istotny wpływ na wyniki analizy.

Nr scenariusza	Zmiany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
5*	Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie	Harat 2016 z korektą	Harat 2016 bez korekty	Wykonano scenariusz na wartościach bez korekty
6a,* 6b*	Odsetek ZP o etiologii pneumokokowej	27,3%	11% (6a) 42% (6b)	Wartość w scenariuszu podstawowym pochodziła z metaanalizy wielu badań. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z polskiego badania Harat 2016. W badaniu Harat 2016 odsetek ZP o etiologii pneumokokowej jest niski względem wartości wskazywanych w polskich wytycznych (Hryniewicz 2016). Jak wskazują sami autorzy badania odsetek ten jest zanizony wskazując wcześniejszą antybiotykoterapię jako jeden z możliwych powodów takiego wyniku w populacji badanej. Jako wartość maksymalną przyjęto wartość wskazywaną w polskich wytycznych Hryniewicz 2016.
7*	Skuteczność szczepienia w grupie 85+	Zgodnie z założeniami przyjętymi w innej analizie ekonomicznej (Mangen 2015) przyjęto, że w populacji 85+ skuteczność będzie się utrzymywała na poziomie obserwowanym dla 85 latków	Założenie, że skuteczność spada z takim samym tempem jak obserwowana w grupie osób 65-85 lat	W analizie wrażliwości krzywą przedłużono i założono, że skuteczność nadal będzie się zmniejszać
8a,* 8b*	Czas utrzymywania się skuteczności szczepień	5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat i 20% od 15 do 16. roku od zaszczepienia (za Mangen 2015)	liniowy spadek skuteczności szczepienia po 5 latach (8a) 5% roczny spadek od 5 do 16 lat od szczepienia (8b)	Brak badań dotyczących utrzymywania się efektu szczepień w populacji docelowej. Dane z badania CAPITA potwierdzają brak spadku skuteczności szczepień w okresie 5 lat od zaszczepienia. Założenia o utrzymywaniu się efektu szczepień są założeniami arbitralnymi za publikacją Mangen 2015. Skrajne scenariusze pozwalają na sprawdzenie wpływu tego ograniczenia na wyniki analizy.

Nr scenariusza	Zmiany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
9a, 9b	Spadek użyteczności związany z chorobami	Według Bennett 2000 i Melegaro 2004	Zestaw z raportu AOTMiT 2014b dla szczepionki Synflorix (9a) Zestaw z publikacji Galante 2011 wraz z założeniami opisanymi w AOTMiT 2019a (9b)	Użyteczności według Bennett 2000 i Melegaro 2004 były wykorzystywane w wielu opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących efektywności szczepień przeciwko pneumokokom. W analizie wrażliwości wykorzystano inny zestaw w celu sprawdzenia wpływu zmiany tego parametru na wyniki analizy.
10	Stopy dyskontowe	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów i kosztów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie ma szczególnie duży wpływ na technologie medyczne przynoszące zysk zdrowotny przez całe życie pacjenta
11a, 11b	Koszty leczenia chorób	Jak w rozdziale 2.7	11a +20% 11b -20%	Sprawdzenie jak zmiana kosztów leczenia chorób wpłynie na efektywność kosztową szczepienia
12a, 12b	Populacja	Cała populacja wnioskowana	12a - analiza w podgrupie 65-74 lata 12b - analiza w podgrupie 75+	Sprawdzenie wyników w podgrupach wchodzących w skład populacji wnioskowanej
13*	Skuteczność szczepionki względem ZP i odsetek ZP o etiologii pneumokokowej	Skuteczność szczepionki względem ZP na podstawie danych z badania CAPITA, odsetek ZP o etiologii pneumokokowej z badań z krajów rozwiniętych ujętych w publikacji Said 2013	Skuteczność szczepionki względem ZP na podstawie badania obserwacyjnego McLaughlin 2018 i odsetek ZP o etiologii pneumokokowej z badań europejskich ujętych w publikacji Welte 2012	W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z badania obserwacyjnego, które oceniało skuteczność szczepień w praktyce klinicznej. Wykorzystano również informację o odsetku ZP o etiologii pneumokokowej z badań z terenu Europy. Konserwatywnie założono, że skuteczność względem ZP będzie wynosić 70,1% dla grupy 65-74 lat. Średnia wieku w badaniu McLaughlin 2018 wynosiła 76 lat. Zmniejszenie skuteczności w następnych grupach wiekowych będzie analogiczne do obserwowanego w badaniu CAPITA. Założono, że skuteczność w grupie wysokiego ryzyka będzie stanowić 65% skuteczności w grupie o umiarkowanym ryzyku. Jest to założenie konserwatywne z uwagi, że w badaniu McLaughlin 2018 odsetek osób z grupy

Nr scenariusza	Zmiany parametr/założenie	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
				wysokiego ryzyka wynosił ok. 46%. Można obserwować, że odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy regionami świata. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie dane z publikacji Said 2013. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wyniki w oparciu o dane z regionu, tj. Europy.

\* dane wejściowe do modelu zamieszczono w arkuszu „Dane wejściowe AW” pliku excel dołączonym do wniosku

## 2.12 Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 10 000 symulacji. Listę uwzględnionych parametrów oraz rozkład zmienności określono w poniższej tabeli. Szczegóły zamieszczono w dokumencie elektronicznym.

**Tab. 39. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.**

Parametr	Rozkład
Zapadalność na choroby (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)	Beta
Skuteczność szczepienia PCV13 (dla IChP i ZP)	Beta
Zmiana skuteczności szczepienia PCV13 w grupie wysokiego ryzyka względem grupy umiarkowanego ryzyka (dla IChP i ZP)	Beta
Użyteczność stanu zdrowia	Jednostajny
Spadek użyteczności związany z chorobą (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)	Jednostajny
Śmiertelność (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)	Beta
Koszty medyczne (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)	Log-normalny

## 2.13 Dyskontowanie

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

## 2.14 Walidacja

### 2.14.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

### 2.14.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dotyczące opłacalności stosowania szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji 65+ z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na choroby pneumokokowe.

Metodykę i wyniki analiz opisano w Tab. 40.

Spośród odnalezionych analiz jedną przeprowadzono wykorzystując model kohortowy. W dwóch najnowszych analizach, założenia dotyczące skuteczności były oparte w głównej mierze na wynikach badania CAPITA. W analizie Rozenbaum 2010 założenia dotyczące skuteczności były arbitralne z uwagi na brak publikacji wyników badania CAPITA w 2010. Wszystkie analizy wskazują na efektywność kosztową szczepienia. Wartość ICUR dla scenariusza podstawowego nie przekroczyła 18 tys. EUR za QALY.

Tab. 40. Zestawienie założeń odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model, komparator	Horizont czasowy	Populacja	Metodologia
Rozenbaum 2010	Holandia	Wyeth Pharmaceuticals	Model decyzyjny, szczepienia PCV13 vs brak szczepień (83% wyszczepialność w grupie o podwyższonym ryzyku)	5-letni	65+, 65+ z grup ryzyka	Arbitralne założenia co do skuteczności szczepionki na poziomie 60% (z uwagi na brak wyników badania CAPITA). Stopa dyskontowa 1,5% dla efektów i 4% dla kosztów. ICUR dla grupy podwyższonego ryzyka wyniósł 8 547 euro/QALY i 22 152 euro/QALY w przypadku uwzględnienia efektu pośredniego wynikającego z powszechnych szczepień dzieci PCV7.
Mangen 2015	Holandia	Pfizer	Model probabilistyczny, brak szczepienia	dożywotni	65-74 lata z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka jako główna analiza. Przedstawiono wyniki dla grupy 65+ z grup ryzyka oraz inaczej zdefiniowane populacje docelowe	Skuteczność szczepienia oparta na badaniu CAPITA. Założenia dotyczące skuteczności szczepienia takie same jak w niniejszej analizie. Stopa dyskontowa 1,5% dla efektów i 4% dla kosztów. ICUR wyniósł 5 730 euro/QALY dla pacjentów 65+ z grup ryzyka.
Marbaix 2018	Belgia	Pfizer	Model kohortowy, brak szczepienia (58% wyszczepialność)	dożywotni	65-84 lata z grup ryzyka	Skuteczność szczepienia oparta na badaniu CAPITA. Założenia dotyczące skuteczności szczepienia takie same jak w niniejszej analizie. Stopa dyskontowa 1,5% dla efektów i 3% dla kosztów. ICUR wyniósł 17 126 euro/QALY



### **2.14.3 Walidacja zewnętrzna**

W analizie wykorzystano dane z badania CAPITA, którego okres obserwacji wyniósł ok. 4 lata. Analiza post hoc z badania CAPITA wykazała brak utraty skuteczności przez 5 lat od szczepienia. Ponadto dane nie wskazywały na utratę skuteczności (Patterson 2016).

## 3 Wyniki

### 3.1 Scenariusz podstawowy

(Tab. 41). Współczynnik efektywności kosztowej z perspektywy NFZ w scenariuszu bez RSS wynosi ok. 26 tys. zł/QALY, po uwzględnieniu RSS zmniejsza się [redacted]. Wartość ICUR jest większa z perspektywy wspólnej i wynosi 55 tys. zł/QALY i [redacted] i odpowiednio dla scenariusza bez RSS i z RSS. Wyniki scenariusza podstawowego nie przekraczają wartości progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 155 514 zł/QALY. Oszacowane ceny progowe są znacznie większe niż cena wnioskodawcy (Tab. 42).

Na rycinach przedstawiono oszacowanie liczby zachorowań i liczbę zgonów w horyzoncie dożywnym dla braku szczepienia oraz biorąc pod uwagę zaszczepienie całej populacji docelowej (patrz Ryc. 5, Ryc. 6, Ryc. 7, Ryc. 8, Ryc. 9). Zaszczepienie całej populacji docelowej pozwoliłoby na uniknięcie 1,6 tys. przypadków IChP, 13,0 tys. przypadków ZP z hospitalizacją i 18,4 tys. przypadków ZP leczonego ambulatoryjnie oraz 3,1 tys. zgonów.

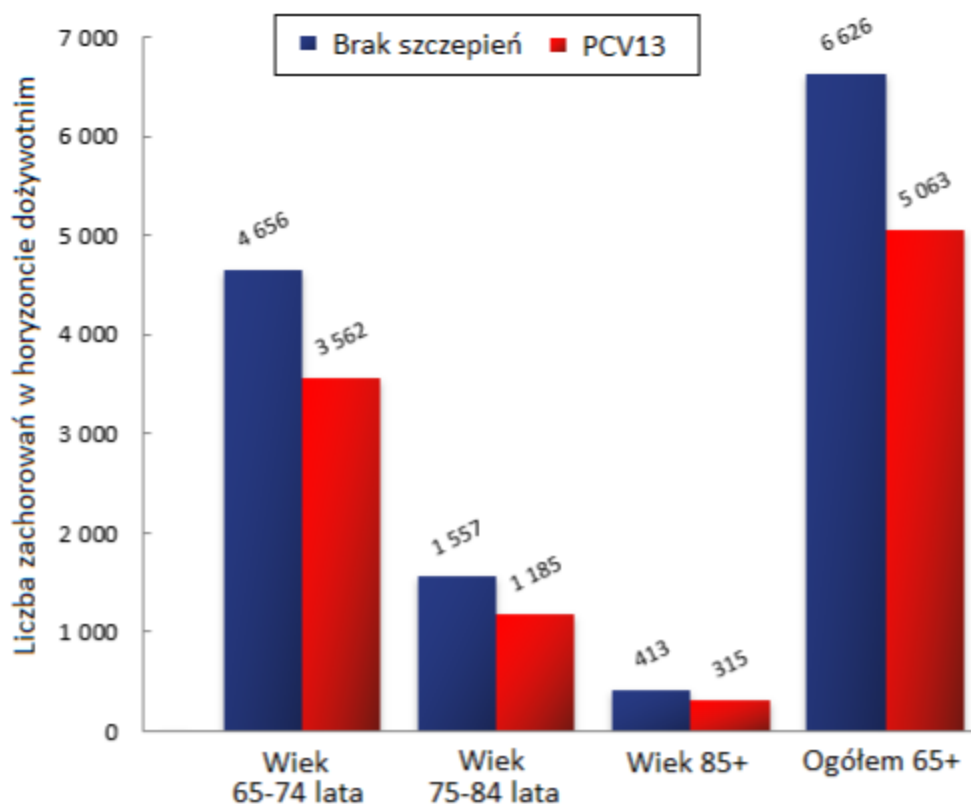
Tab. 41. Wyniki scenariusza podstawowego.

Efekty zdrowotne na osobę [QALY]			Koszt całkowity na osobę [zł]			ICUR [zł/QALY]
PCV13	Brak szczepień	Różnica	PCV13	Brak szczepień	Różnica	
Perspektywa NFZ, scenariusz bez RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	26 144,06
Perspektywa NFZ, scenariusz z RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna, scenariusz bez RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	55 106,41
Perspektywa wspólna, scenariusz z RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

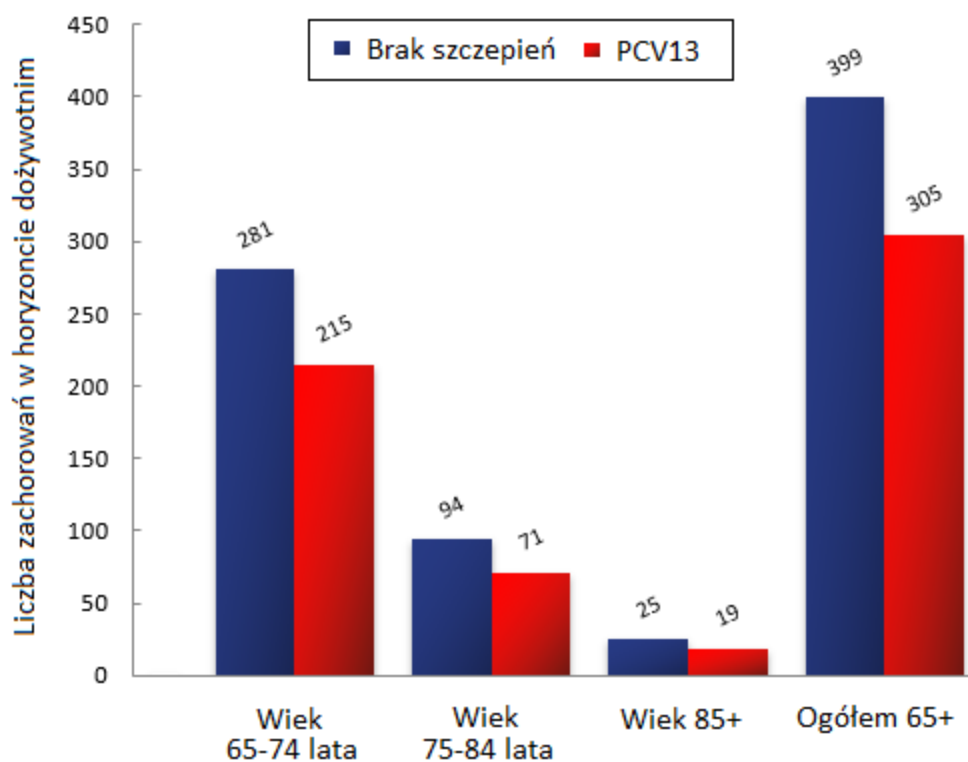
Tab. 42. Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.

Perspektywa	Scenariusz	Cena progowa [zł]
NFZ	bez RSS	[redacted]
NFZ	RSS	[redacted]
Wspólna	bez RSS	[redacted]
Wspólna	RSS	[redacted]

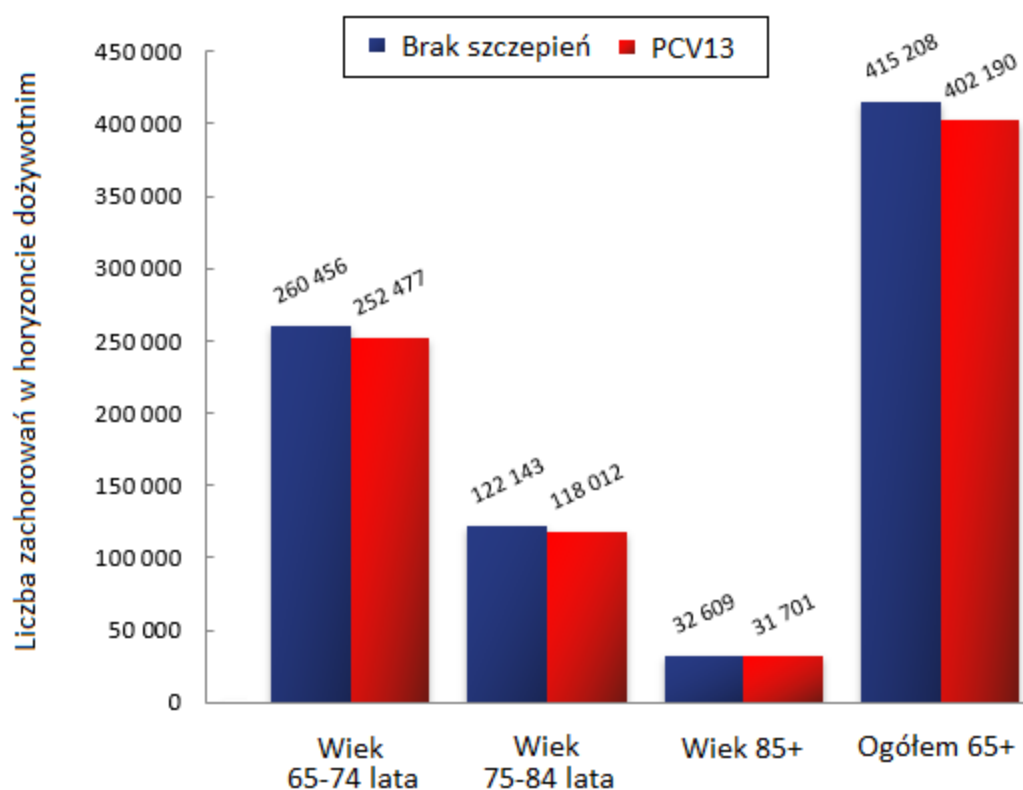
Ryc. 5. Wyniki analizy dla IChP innego niż ZOMR.



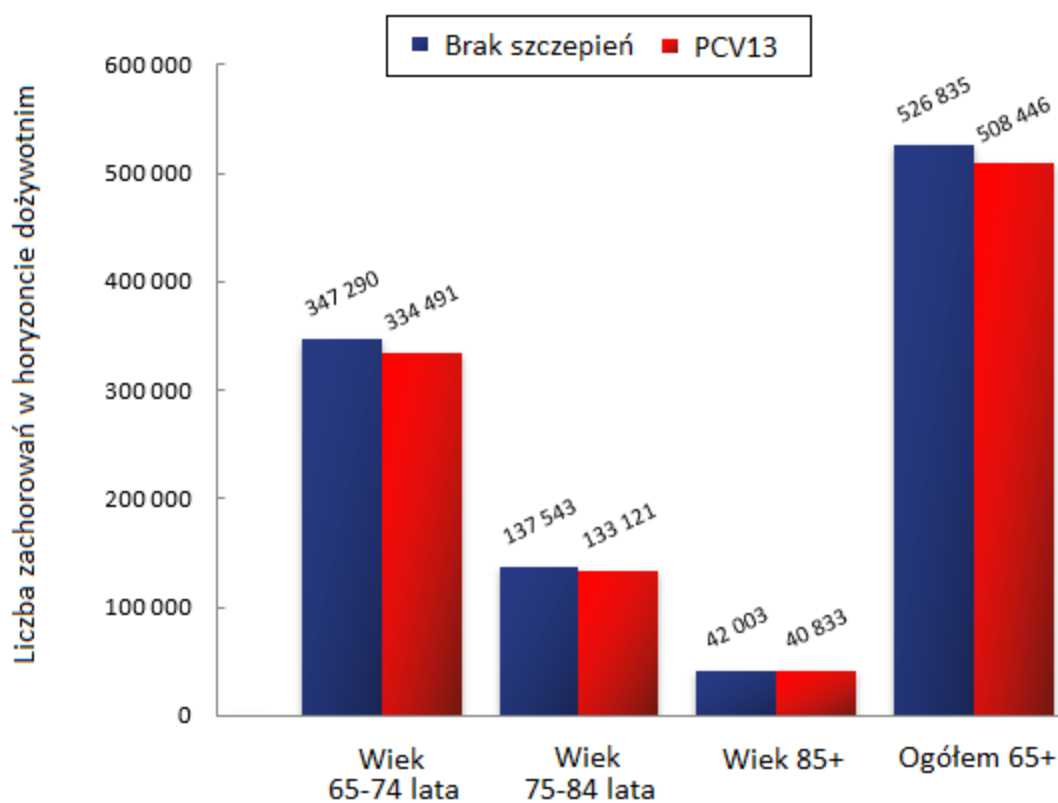
Ryc. 6. Wyniki analizy dla ZOMR.



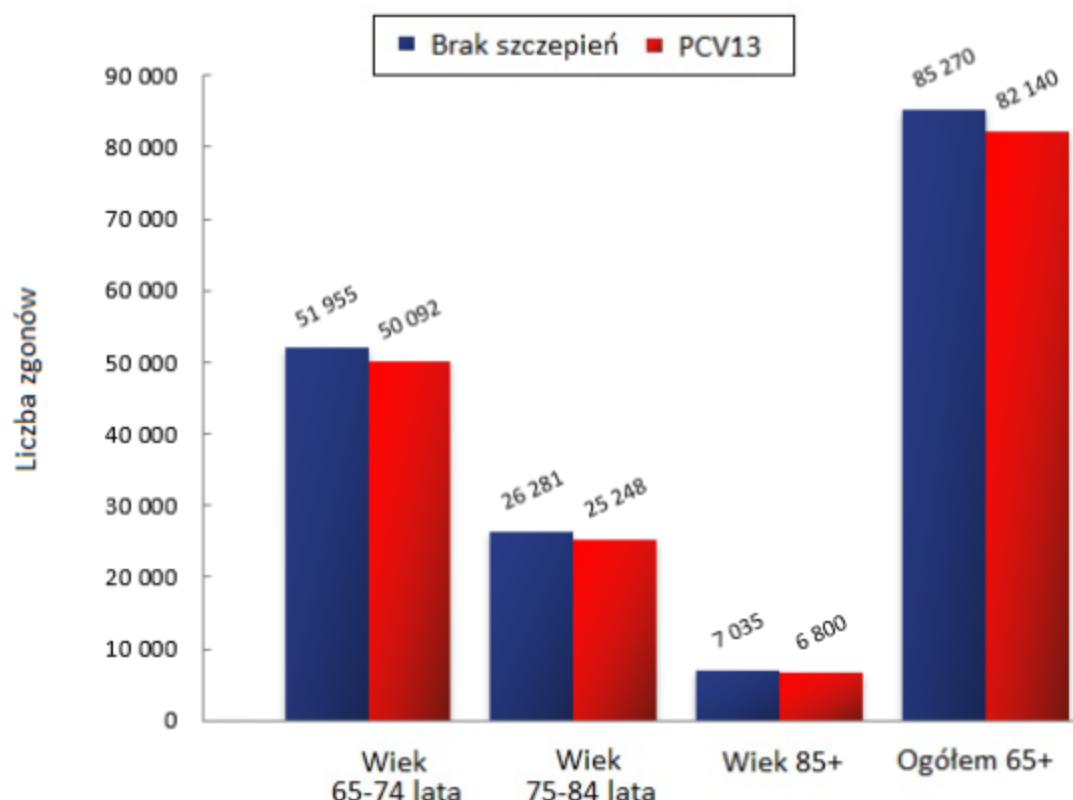
Ryc. 7. Wyniki analizy dla ZP leczonych w szpitalu.



Ryc. 8. Wyniki analizy dla ZP leczonych ambulatoryjnie.



Ryc. 9. Wyniki analizy dla zgonów.



## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Analiza scenariuszowa

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana odsetka zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej na odsetek raportowany w badaniu Harat 2016 (zmiana ICUR o +90%, patrz Tab. 43). Należy jednak ostrożnie interpretować wyniki tej analizy z uwagi na fakt, że autorzy badania Harat 2016 wskazywali, że odsetek w ich badaniu jest zaniżony. Jako jeden z możliwych powodów tak niskiego odsetka ZP o etiologii pneumokokowej wskazano stosowanie przed przeprowadzeniem badania antybiotykoterapii. Scenariusz ten można uznać za bardzo konserwatywny. Mimo to wartości ICUR w tym scenariuszu nie przekraczają wartości progu efektywności kosztowej.

Uwzględnienie wyników dotyczących skuteczności szczepienia w zapobieganiu ZP z praktyki klinicznej (McLaughlin 2018) oraz odsetka ZP o etiologii pneumokokowej w Europie z Welte 2012 prowadzi do zwiększenia efektywności kosztowej szczepienia. Wartość ICUR w tym scenariuszu zmniejsza się o ok. 45% względem scenariusza podstawowego.

Pozostałe testowane parametry miały relatywnie mały wpływ na wyniki analizy (<35%) i nie zmieniają wniosków analizy o efektywności szczepienia w grupie docelowej. W ramach analizy wrażliwości wykonano również scenariusz 12a i 12b pokazujące wyniki w podgrupach wiekowych populacji docelowej. Składany wniosek dotyczy całej populacji 65+ z podwyższonym ryzykiem chorób pneumokokowych. Wyniki tej analizy wskazują, że największa

efektywność kosztowa dotyczy osób z grupy 65-84 lata, co jest związane ze zmniejszaniem się skuteczności szczepienia wraz z wiekiem, ale również w wyniku krótszego przewidywanego dalszego życia osób powyżej 85. r.ż. Tylko w grupie 85+ i tylko z perspektywy wspólnej wartość ICUR przekracza próg efektywności kosztowej.

Tab. 43. Wyniki analizy wrażliwości.

Scenariusz	Perspektywa	Czy RSS	PCV13 QALY na osobę	Brak szczepień QALY na osobę	Różnica QALY na osobę	PCV13 koszt całkowity na osobę [zł]	Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł]	Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]	Zmiana względem sc. podstawowego
1	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	25 861,19	■	-1,1%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	54 535,28	■	-1,0%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	29 778,40	■	13,9%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	62 383,88	■	13,2%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	25 528,92	■	-2,4%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	53 871,76	■	-2,2%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	22 041,16	■	-15,7%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	46 903,07	■	-14,9%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	26 118,63	■	-0,1%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	55 020,66	■	-0,2%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6a	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	48 816,39	■	86,7%

Scenariusz	Perspektywa	Czy RSS	PCV13 QALY na osobę	Brak szczepień QALY na osobę	Różnica QALY na osobę	PCV13 koszt całkowity na osobę [zł]	Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł]	Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]	Zmiana względem sc. podstawowego
6a	Wspólna	bez RSS							100 433,52		82,3%
6b	NFZ	bez RSS							17 907,86		-31,5%
6b	Wspólna	bez RSS							38 638,94		-29,9%
7	NFZ	bez RSS							27 778,98		6,3%
7	Wspólna	bez RSS							58 303,03		5,8%
8a	NFZ	bez RSS							27 632,35		5,7%
8a	Wspólna	bez RSS							58 088,01		5,4%
8b	NFZ	bez RSS							26 077,96		-0,3%
8b	Wspólna	bez RSS							54 974,50		-0,2%
9a	NFZ	bez RSS							25 927,95		-0,8%



Scenariusz	Perspektywa	Czy RSS	PCV13 QALY na osobę	Brak szczepień QALY na osobę	Różnica QALY na osobę	PCV13 koszt całkowity na osobę [zł]	Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł]	Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]	Zmiana względem sc. podstawowego
9a	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	54 650,89	■	-0,8%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9b	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	25 765,25	■	-1,4%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9b	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	54 307,94	■	-1,4%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	17 360,52	■	-33,6%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	37 136,73	■	-32,6%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	25 544,77	■	-2,3%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	54 471,90	■	-1,2%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	26 743,35	■	12,3%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	55 740,92	■	11,5%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12a	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	20 341,74	■	-22,2%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12a	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	43 246,58	■	-21,5%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Perspektywa	Czy RSS	PCV13 QALY na osobę	Brak szczepień QALY na osobę	Różnica QALY na osobę	PCV13 koszt całkowity na osobę [zł]	Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł]	Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]	Zmiana względem sc. podstawowego
12b	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	38 155,67	■	45,9%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12b	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	79 657,86	■	44,6%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	NFZ	bez RSS	■	■	■	■	■	■	14 208,55	■	-45,7%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	Wspólna	bez RSS	■	■	■	■	■	■	31 242,53	■	-43,3%
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

### **3.2.2 Analiza probabilistyczna**

Wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wniosek o efektywności kosztowej szczepienia w populacji docelowej (Tab. 44). Szczepienie było efektywne kosztowo w 100% symulacji dla perspektywy NFZ i 99% symulacji z perspektywy wspólnej.

Tab. 44. Wyniki analizy probabilistycznej.

Ćwiartka	$\Delta$ koszty	$\Delta$ QALY	ICUR	ICUR vs próg	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS		Perspektywa wspólna bez RSS	
					Liczba symulacji	% symulacji	Liczba symulacji	% symulacji	Liczba symulacji	% symulacji	Liczba symulacji	% symulacji
Dolna prawa	$\Delta$ koszty < 0	$\Delta$ QALY > 0	Domina- cja PCV13	-	220	2%	169	2%	107	1%	99	1%
Górna prawa	$\Delta$ koszty > 0	$\Delta$ QALY > 0	ICUR > 0	ICUR < próg	9780	98%	9831	98%	9870	99%	9877	99%
Dolna lewa	$\Delta$ koszty < 0	$\Delta$ QALY < 0	ICUR > 0	ICUR < próg	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Górna prawa	$\Delta$ koszty > 0	$\Delta$ QALY > 0	ICUR > 0	ICUR > próg	0	0%	0	0%	23	<1%	24	<1%
Dolna lewa	$\Delta$ koszty < 0	$\Delta$ QALY < 0	ICUR > 0	ICUR > próg	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Górna lewa	$\Delta$ koszty > 0	$\Delta$ QALY < 0	Domina- cja braku szcze- pień	-	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Komentarz: w tabeli przedstawiono wyniki 4 PSA (4 ostatnie kolumny), wiersze oznaczają możliwe warianty wyników analizy w zależności od różnicy w kosztach, różnicy w QALY, i wartości ICUR poniżej lub powyżej progu efektywności kosztowej. W kolumnie pierwszej zamieszczono informację w jakiej ćwiartce wykresu wyników symulacji ( $\Delta$ efektów i  $\Delta$ kosztów) znajdują się opisane w wierszu wyniki.

## 4 Ograniczenia

Podobnie jak każda analiza ekonomiczna także i ta posiada ograniczenia. Ograniczenia wynikają w głównej mierze z braku polskich danych do parametryzacji modelu.

Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych pozwalających z różnicować zapadalność na IChP i ZP w zależności od grupy ryzyka. Na potrzeby modelu wykorzystano dane z innych krajów Europy, tj. w scenariuszu podstawowym z Wielkiej Brytanii (van Hoek 2012 za Marbaix 2018) i Belgii (Marbaix 2018) a w analizie wrażliwości z Holandii (Mangen 2015).

Nie odnaleziono również polskich danych dotyczących rozpowszechnienia grup ryzyka. W analizie wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015). Opis grup ryzyka w Mangen 2015 jest najbardziej zbliżony do wnioskowanego wskazania. Użycie danych z innego państwa europejskiego, zamiast z Polski, nie stanowi dużego ograniczenia - odsetek osób stanowiących grupę podwyższonego ryzyka jest podobny w analizowanych krajach.

U niektórych pacjentów po przebyciu IChP pojawiają się powikłania neurologiczne lub utrata słuchu. W modelu nie uwzględniono tych zdarzeń, ich wpływu na QALY oraz koszty medyczne, co jest założeniem konserwatywnym.

Źródłem danych o skuteczności szczepienia PCV13 jest badanie CAPITA. Dane z tego badania pozwalają na stwierdzenie braku spadku skuteczności w okresie 5 lat od szczepienia. Nie są dostępne dane dotyczące utrzymywania się skuteczności w dłuższym horyzoncie analizy. Stąd też w modelowaniu przyjęto arbitralne założenia o 5% rocznym spadku skuteczności od 5. do 10. roku od zaszczepienia, 10% rocznie od 10. do 15. roku od zaszczepienia i 10% w 16. roku od zaszczepienia. Założono brak skuteczności po 16 latach od szczepienia.

## 5 Dyskusja

Szczepienia przeciw pneumokokom rekomendowane są osobom, które mają osłabiony układ odpornościowy, są przewlekle chore (np. chorym na cukrzycę, choroby serca i płuc, przewlekłe choroby wątroby i niewydolność nerek, a także osobom nadużywającym alkoholu, palaczom) oraz osobom powyżej 50 roku życia. Szczepienia przeciw pneumokokom w wyżej wymienionych grupach są wskazane w Programie Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PSO 2021). Obecnie szczepienie osób dorosłych nie jest refundowane. Szczepienie przeciw pneumokokom pozwala zapobiegać m.in. zapaleniom płuc.

Zapalenie płuc jest rodzajem infekcji dróg oddechowych i odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce (MPZ 2018). Zapalenie płuc może dotknąć każdego (Hoare 2006), choć niektóre populacje są bardziej narażone - dotyczy to osób powyżej 65 roku życia oraz osób z pewnymi przewlekłymi schorzeniami (Shea 2014). W 2019 roku ok. 50% hospitalizacji osób dorosłych z powodu zapalenia płuc wystąpiła w grupie 65+ (NFZ 2019). Wśród przypadków o zidentyfikowanym czynniku zakaźnym, najczęstszą przyczyną zapalenia płuc w Europie są bakterie *Streptococcus pneumoniae* (Welte 2012). *S. pneumoniae* to także wiodący czynnik zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Ogólny współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, wyliczony dla zakażeń ze znanym zejściem, był najwyższy u pacjentów powyżej 65 r.ż. (Dane KOROUN). Czynnikiem, który może utrudniać leczenie jest fakt, że pneumokoki są oporne na działanie antybiotyków (Dane KOROUN). Biorąc pod uwagę powyższe szczepienia to najskuteczniejszy sposób zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki. W niniejszej analizie do oceny efektywności kosztowej szczepień przeciw pneumokokom wykorzystano model kohortowy uwzględniający najistotniejsze postacie choroby pneumokokowej dla osób starszych, tj. zapalenie płuc (ZP) oraz inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP).

Podobnie jak w innych modelach ekonomicznych zapalenia płuc modelowano w podziale na ZP z hospitalizacją oraz ZP leczone ambulatoryjnie. IChP analizowano jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) lub inną postać IChP niż ZOMR (bakteriemia). W modelu nie uwzględniono relatywnie rzadkich, ale kosztocłonnych powikłań IChP. Jest to jedno z ograniczeń analizy, ale jednocześnie założenie konserwatywne w kontekście braku danych dotyczących kosztów leczenia powikłań.

Do modelu wprowadzono polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności ogólnej na IChP i ZP. Wykorzystano dane z innych krajów europejskich do zróżnicowania zapadalności w zależności od grupy ryzyka z uwagi na brak polskich danych w tym obszarze. Do zróżnicowania zapadalności IChP wykorzystano dane brytyjskie (van Hoek 2012 za Marbaix 2018), natomiast do zróżnicowania zapadalności na ZP - dane belgijskie (Marbaix 2018). Zastąpienie brytyjskich i belgijskich danych danymi z Holandii zmniejszyło wartość ICUR, wskazując na większą efektywność kosztową szczepień niż w scenariuszu podstawowym.

Niniejsza analiza ekonomiczna a także odnalezione analizy ekonomiczne (Mangen 2015 i Marbaix 2018) określają skuteczność szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> na podstawie wyników badania CAPITA. W badaniu CAPITA wzięły udział osoby z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka określani jako osoby bez obniżonej odporności. Zgodnie z wcześniej przeprowadzonymi badaniami skuteczność szczepienia jest niższa u osób z obniżoną odpornością (Klugman 2003). Dane z badania Klugman 2003 pozwoliły na określenie skuteczności szczepienia u osób z zaburzoną odpornością względem osób bez takich zaburzeń. Badanie Klugman 2003, choć

przeprowadzone wśród dzieci pozwala na określenie relacji skuteczności u osób z obniżoną odpornością względem skuteczności w grupie bez obniżonej odporności.

Analiza danych z badania CAPITA wskazuje na brak zaniku skuteczności szczepionki w okresie 5 lat od zaszczepienia (Patterson 2016). Z uwagi na brak danych dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w dłuższej niż 5 lat perspektywie, założenia dotyczące utrzymywania się skuteczności muszą być arbitralne. W niniejszej analizie przyjęto założenie o utrzymywaniu się efektu szczepień przez 5 lat, następnie założono 5% roczny spadek w okresie 5-10 lat od zaszczepienia, 10% roczny spadek w okresie 10-15 lat roku od zaszczepienia i 20% w 16. roku od zaszczepienia. Założono, że skuteczność szczepienia całkowicie zanika po 16 latach od zaszczepienia. Opisane założenia są tożsame z przyjętymi w odnalezionych analizach ekonomicznych (Mangen 2015, Marbaix 2018). Zmiany założeń dla tego parametru nie zmieniają znacząco wyników analizy (-0,3% do +6%) i nie wpływają na wniosek z analizy o efektywności szczepienia szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup>.

Odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy badaniami i zależy od wielu czynników, m.in. od stosowania antybiotykoterapii przed badaniem, metody badawczej. Z uwagi na dużą różnorodność otrzymywanych wyników w badaniach najbardziej wiarygodne jest wykorzystanie wartości z publikacji podsumowujących wyniki wielu badań obserwacyjnych. Do oszacowania skuteczności szczepionki względem ZP o jakiegokolwiek etiologii wykorzystano dane dotyczące odsetka przypadków ZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* raportowany w badaniu Said 2013. Oszacowany w badaniu Said 2013 odsetek wynoszący 27,3% jest wynikiem meta-analizy 35 badań obserwacyjnych z krajów rozwiniętych. Polskie wytyczne Hryniewicz 2016 wskazują, że odsetek ZP o etiologii pneumokokowej jest wyższy i wynosi od 30 do 42%. Średnia z europejskich badań ujętych w publikacji Welte 2012 wskazuje na odsetek ZP o etiologii pneumokokowej na poziomie 35%. Odnaleziono jedno polskie badanie zawierające informację o odsetku pneumokokowego zapalenia płuc (Harat 2016). Zgodnie z wynikami badania w 11% przypadków w populacji w wieku  $\geq 65$  lat potwierdzono infekcję *S. pneumoniae*. Dane z badania Harat 2016 są zaniżone, na co zwracają uwagę autorzy badania. W publikacji Harat 2016 podkreślono, że znacząca grupa pacjentów przed badaniem etiologii ZP przeszła antybiotykoterapię. Z tego względu odstąpiono od wykorzystania danych z badania Harat 2016 w scenariuszu podstawowym. Przyjęte założenie o odsetku ZP o etiologii pneumokokowej według danych z Said 2013 można uznać za konserwatywne biorąc pod uwagę wartość 35% dla Europy wskazywaną w publikacji Welte 2012 oraz informacje z polskich wytycznych.

Choć raportowany odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy opublikowanymi badaniami to niepodważalnym jest fakt, że *S. pneumoniae* jest głównym patogenem odpowiedzialnym za zapalenie płuc (Hryniewicz 2016, Said 2013, Welte 2012). Stąd też szczepionka PCV13 jest istotnym elementem profilaktyki zapalenia płuc w populacji docelowej obciążonej umiarkowanym lub wysokim ryzykiem zakażeń pneumokokowych.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów związanych z poradą lekarza POZ z uwagi, że są one rozliczane na zasadzie rocznej stawki kapitałowej i nie zależą bezpośrednio od liczby udzielanych porad. Należy jednak podkreślić, że po zaszczepieniu populacji docelowej należy się spodziewać zmniejszenia liczby porad związanych z zapaleniami płuc, co wpłynie pozytywnie na poprawę dostępności do lekarza POZ w sezonie największej zachorowalności na choroby przenoszone drogą kropelkową. Profilaktyka za pomocą szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> pozwala na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu chorób pneumokokowych a tym

samym zmniejsza obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Jest to szczególnie ważne w czasie trwania pandemii, kiedy zachowanie wydolności systemu opieki szpitalnej jest jednym z najważniejszych celów podejmowanych działań.

W modelu nie korygowano zapadalności o ewentualny efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci. W Polsce powszechne szczepienia PCV10 wśród dzieci zostały wprowadzone w 2017 roku. Obecnie dostępne dane epidemiologiczne dotyczą 2019 roku. Jest to 3. rok od rozpoczęcia powszechnych szczepień dzieci. Ewentualny efekt pośredni powinien być uwzględniony w danych epidemiologicznych. Analiza przeprowadzona na danych z krajów, które wprowadziły masowe szczepienia PCV10 wskazuje na brak efektu pośredniego na zapadalność IChP, ZP w populacji osób starszych (Hanquet 2018). Stąd też ostatecznie odstąpiono od korekty zapadalności w grupie 65+ o ewentualny efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że szczepienie szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup> wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Koszt uzyskania 1 QALY wyniósł [REDAKTOWANE]. Jest to wartość mniejsza niż próg efektywności kosztowej wynoszący 155 514 zł/QALY. Wniosek o efektywności kosztowej szczepień nie zmienia się, mimo zmiany założeń i wartości parametrów analizy. W ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ założeń dotyczących różnicowania zapadalności w zależności od grup wiekowych, skuteczności szczepionki, użyteczności i kosztów. Dodatkowo wykonano analizę w podgrupach. Wyniki tej analizy wskazują, że największa efektywność kosztowa dotyczy osób z grupy 65-74 lata. Mniejsza efektywność w starszej grupie wiekowej jest związana ze zmniejszaniem się skuteczności szczepienia wraz z wiekiem, ale również w wyniku krótszego przewidywanego dalszego życia osób powyżej 75. r.ż. Z uwagi na mniejszą liczebność grupy 75+ wartość ICUR dla całej populacji docelowej jest bliższa wartości obserwowanej dla grupy 65-74 lata. Zgodnie z przekazanymi danymi sprzedażowymi w 2020 roku większy odsetek zaszczepionych obserwowano w grupie 65-75 lata niż w populacji 85+.

Wyniki scenariusza podstawowego potwierdzają efektywność kosztową szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>. Wartość ICUR w scenariuszu podstawowym stanowiła [REDAKTOWANE] progu efektywności kosztowej, tym samym profilaktykę szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji docelowej można uznać za wysocą efektywną. Wyniki badania RCT CAPITA zostały potwierdzone w badaniu obserwacyjnym McLaughlin 2018. Analiza wrażliwości w oparciu o dane z badania obserwacyjnego oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie (35%, Welte 2012) wskazuje na większą efektywność szczepienia PCV13 w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. Podsumowując przyjęte założenia w scenariuszu podstawowym można uznać za konserwatywne szczególnie w zakresie istotnych parametrów dla wyników analizy, jakim jest odsetek ZP o etiologii pneumokokowej. Potwierdza to wiarygodność wniosku o wysokiej efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja Polski będzie się zmniejszać i starzeć. Przewidywany przez GUS spadek liczby mieszkańców Polski w ciągu najbliższych 25 lat wyniesie 2,8 miliona, przez co populacja Polski zmniejszy się do 36 milionów (GUS 2019b). Obecnie emeryci stanowią ok. 20% społeczeństwa. Zgodnie z prognozą wzrośnie mediana wieku, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużać się będzie średnia długość życia (GUS 2019b). Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnącą rolę populacji 65+ w społeczeństwie. Starzejąca się populacja stawia społeczne, gospodarcze i kulturowe wyzwania jednostkom, rodzinom, społeczeństwom i społeczności globalnej (UNPF 2012). W tym kontekście koncepcja zdrowego



starzenia się - proces rozwijania i podtrzymywania sprawności, która pozwala cieszyć się dobrym zdrowiem w starszym wieku, staje się coraz ważniejsza, a strategie zdrowia coraz częściej mają na celu prewencję zamiast leczenia.


Podczas szacowania efektywności szczepienia w analizie ekonomicznej z uwagi na metodykę analizy nie sposób uwzględnić innych, trudnomierzalnych korzyści wynikających ze szczepienia. W czasie pandemii koronawirusa istotna jest szczególnie profilaktyka chorób układu oddechowego, a tym samym zapobieganie niepotrzebnym hospitalizacjom osób starszych czy osób z chorobami przewlekłymi - unikanie ryzyka zakażenia SARS-COV-2 w szpitalu. Podczas pandemii COVID-19 WHO jak i polskie Ministerstwo Zdrowia nadało priorytetowe znaczenie szczepieniom przeciwko grypie i pneumokokom w grupach szczególnie podatnych na zachorowanie (WHO 2020, MZ 2020). Szczepienia przeciw pneumokokom oraz grypie należy upowszechniać w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 60 roku życia i przewlekle chorych, ponieważ przewlekłe choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc. W związku z doniesieniami o zakażeniach bakteryjnych i wirusowych u chorych z COVID-19, Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka Wydziału Nauk Medycznych PAN zwraca uwagę na konieczność kontynuacji obowiązkowych szczepień ochronnych oraz objęcia szczepieniami osoby z grup ryzyka, które szczególnie narażone na ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV-2 (PAN 2020). Bakterie *S. pneumoniae* to nadal najczęstsza przyczyna bakteryjnego zapalenia płuc związanego z zachorowaniem na grypę i najczęstszy (35%) patogen wykrywany u pacjentów hospitalizowanych z grypą (Klein 2016). Pogrypowe bakteryjne zapalenie płuc stanowi główną przyczynę chorobowości i umieralności w okresie epidemii/pandemii grypy (Morris 2017).

Choroby pneumokokowe mogą stanowić śmiertelne zagrożenie dla osób starszych oraz z grup ryzyka. Śmiertelność to 46% dla IChP oraz od 3,5% dla ZP leczonego ambulatoryjnie do 20% u osób >75. r.ż. leczonych w szpitalu (patrz rozdział 2.6.3). Pozaszpitalne zapalenie płuc istotnie i długoterminowo oddziałuje na jakość życia, a długoterminowe prognozy są gorsze dla pacjentów z pneumokokowym zapaleniem płuc w porównaniu z innymi postaciami zapalenia płuc (Welte 2012).

Biorąc pod uwagę powyższe istnieje wyraźna potrzeba zwiększania świadomości i poziomu wiedzy wśród populacji 65+ na temat korzyści ze szczepień przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc. Wprowadzenie do refundacji szczepionki Prevenar 13 upowszechniłoby profilaktykę chorób pneumokokowych w grupie dorosłych najbardziej narażonych na powikłania tych chorób.

## 6 Wnioski

Zastosowanie szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) oraz zapalenie płuc (ZP) a tym samym zapobiega zgonom z powodu IChP i ZP.

Podanie szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztowej jest znacznie poniżej progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 155 514 zł/QALY. Wartość ICUR z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym z uwzględnieniem RSS stanowi  wartości progu efektywności kosztowej.

Biorąc pod uwagę powyższe wprowadzenie do refundacji szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> byłoby efektywną kosztowo strategią zwiększania dostępności do profilaktyki chorób penumokokowych w grupie dorosłych powyżej 65. r.ż. najbardziej narażonych na powikłania tych chorób.

## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> w populacji osób dorosłych powyżej 65. roku życia.

- MEDLINE (PubMed): do 08.01.2021;
- EMBASE do 08.01.2021.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 45, Tab. 46). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 10).

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

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	populacja dorosłych powyżej 65.r.ż. o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej
<i>Rodzaj interwencji:</i>	szczepienie PCV13
<i>Komparator</i>	brak szczepień
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 47) opisano w rozdziale 2.14.2. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 48.

**Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 08.01.2021.**

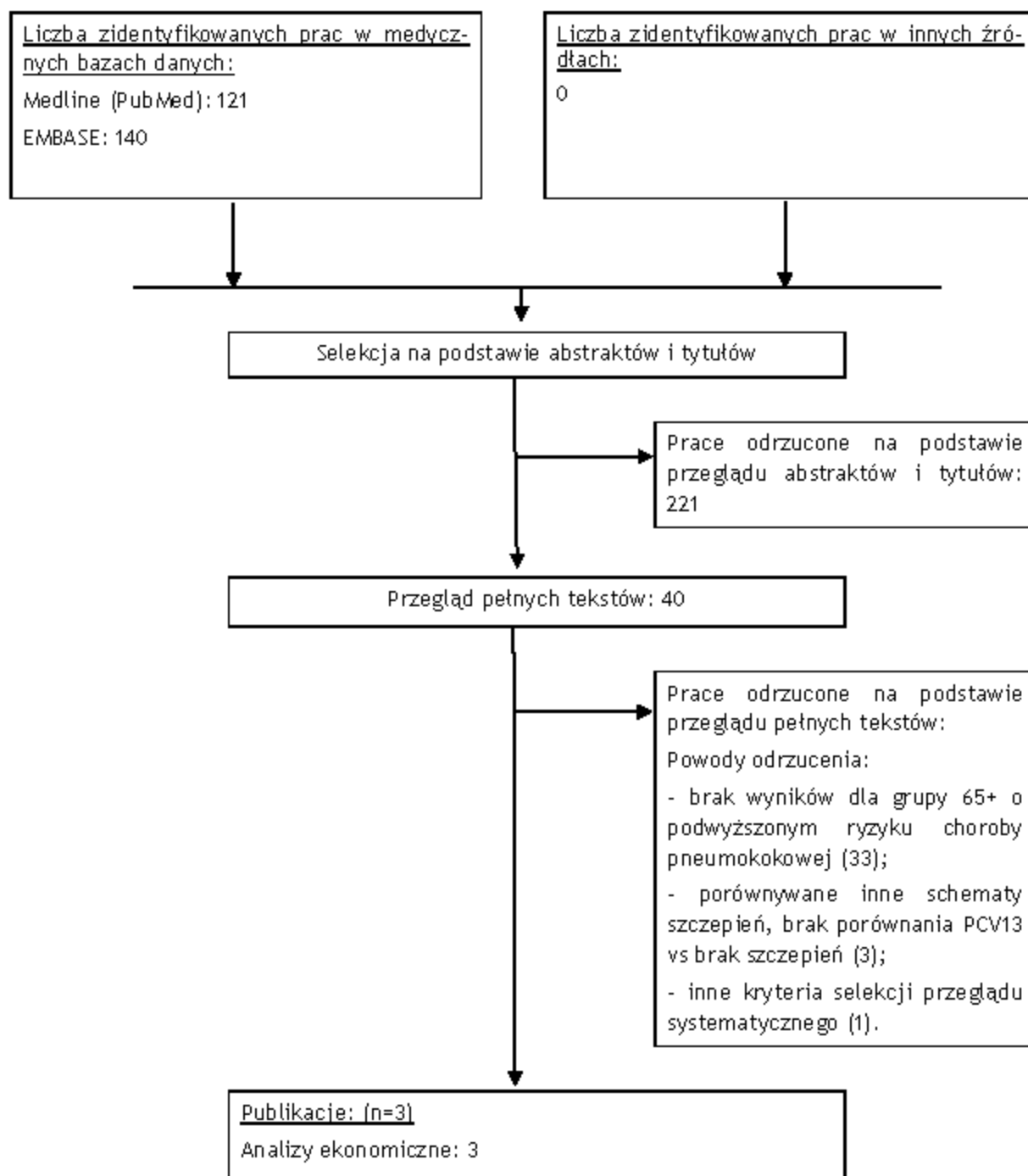
1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2 969
2	„Quality of Life”[Mesh]	202 501
3	„Value of Life”[Mesh]	5 729
4	„Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	12 764
5	„Models, Economic”[Mesh]	15 375
6	„Markov Chains”[Mesh]	14 673
7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	2 896
8	„Decision Trees”[Mesh]	1 136
9	economic*[Text Word]	698 446
10	cost*[Text Word]	738 237
11	costing*[Text Word]	5 273
12	costly[Text Word]	37 266
13	costed[Text Word]	394
14	price*[Text Word]	39 056
15	pricing*[Text Word]	5 783
16	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 474
17	„quality of life”[Text Word]	346 603
18	qol*[Text Word]	40 648
19	hrqol*[Text Word]	18 279
20	„Quality adjusted life year”*[Text Word]	1 899
21	qaly*[Text Word]	11 197
22	cba[Text Word]	27 077
23	cea[Text Word]	23 634
24	cua[Text Word]	1 486
25	utilit*[Text Word]	217 371
26	markov*[Text Word]	29 965
27	„monte carlo”[Text Word]	59 008
28	„decision tree”[Text Word]	7 985
29	„decision model”[Text Word]	1 858
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1 825 725
31	13-valent pneumococcal vaccine	950
32	prevenar13	961
33	Prevenar 13	974
34	prevnar 13	977
35	13-valent	1 365
36	pcv-13	218
37	thirteen-valent	28
38	pcv13	1 579
39	“13-valent pneumococcal vaccine” [Supplementary Concept]	924

40	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39)	2 127
41	#30 and #40	298
42	#41 z wykorzystaniem filtrów: Adult: 19+ years, Aged: 65+ years, 80 oraz over: 80+ years (publikacje spełniające warunki któregokolwiek filtru)	121

**Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 08.01.2021.**

1	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	648 088
2	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	533 372
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	241
4	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	26 522
5	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	12 744
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	264 802
7	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	676 108
8	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	45 333
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 058
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	62 168
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 205
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	378 702
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	26 161
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	26 488
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	19 492
16	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	11 517
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	31 200
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 224
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	256 270
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	24 033
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	34 789
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	143 124
23	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	75 915
24	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	6 703
25	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 092 709
26	'13-valent pneumococcal vaccine':ab,ti,kw AND [embase]/lim	83
27	'prevenar13':ab,ti,kw AND [embase]/lim	33
28	'prevenar 13':ab,ti,kw AND [embase]/lim	60
29	'prevnar 13':ab,ti,kw AND [embase]/lim	75
30	'13-valent':ab,ti,kw AND [embase]/lim	1 771
31	'pcv-13':ab,ti,kw AND [embase]/lim	344
32	'thirteen-valent':ab,ti,kw AND [embase]/lim	41
33	'pcv13':ab,ti,kw AND [embase]/lim	2 206
34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	2 826
35	#25 AND #34	558
36	#35 AND ([aged]/lim OR [very elderly]/lim)	140

Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



**Tab. 47. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Referencja
Mangen 2015	Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. <i>European Respiratory Journal</i> 46(5), 1407-1416. 2015.
Marbaix 2018	Marbaix, S., Peetermans, W. E., Verhaegen, J., Annemans, L., Sato, R., Mignon, A., Atwood, M., and Weycker, D. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. <i>PLoS ONE</i> 13(7), e0199427. 2018.
Rozenbaum 2010	Rozenbaum, M. H. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged 65 years in the Netherlands. <i>Clinical Therapeutics</i> 32(8), 1517-1532. 2010.

**Tab. 48. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.**

Referencja	Powód odrzucenia
Atwood M, Beausoleil L, Breton MC, Laferriere C, Sato R, Weycker D. Cost-effectiveness of alternative strategies for use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Canadian adults. <i>Can J Public Health</i> 2018;109(5-6):756-768.	Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Biagini L, Pezzani M, Rojas R, Fuentealba F. Cost-Utility Study of PCV13 Versus PPSV23 in Adults in Chile. <i>Value Health Reg Issues</i> 2018;17:194-201.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej. Język hiszpański
Blommaert A. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. <i>Vaccine</i> 2016;34(18):2106-2112.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2013;9(3):699-706.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Chen C. The role of timeliness in the cost-effectiveness of older adult vaccination: a case study of pneumococcal conjugate vaccine in Australia. <i>Vaccine</i> 2018;36(10):1265-1271.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Chen C, Beutels P, Wood J et al. Retrospective cost-effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination program in Australia. <i>Vaccine</i> 2018;36(42):6307-6313.	Porównywane inne schematy szczepień. Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Chen J, O'Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States. <i>Adv Ther</i> 2014;31(4):392-409.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej. Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Cho, B.-H. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. <i>Vaccine</i> 31(50), 6011-6021. 5-12-2013.	Brak porównania PCV13 vs brak szczepień. Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Choi, M.-J. Cost-effectiveness analysis of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent pneumococcal polysaccharide	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym



Referencja	Powód odrzucenia
vaccine in an adult population in south Korea. Human Vaccines and Immunotherapeutics 14(8), 1914-1922. 2018	ryzyku choroby pneumokokowej. Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Cho B-H. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. Vaccine 2013;31(50):6011-6021.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Choi M-J. Cost-effectiveness analysis of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in an adult population in south Korea. Human Vaccines and Immunotherapeutics 2018;14(8):1914-1922.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Feldman C. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults. PLoS ONE 2020;15(1 Article Number).	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Gouveia M, Jesus G, InĂs M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus "no vaccination" and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Hum Vaccin Immunother 2019;15(4):850-858.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Jiang Y. A public health and budget impact analysis of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014;14(6):901-911.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej. Analiza wpływu na budżet.
Jiang Y. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014;14(6):913-927.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. Hum Vaccin Immunother 2015;11(9):2188-2197.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej. Analiza wpływu na budżet.
Kuchenbecker U. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. PLoS ONE 2018;13(5 Article Number).	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS et al. Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation. Hum Vaccin Immunother 2014;10(2):492-497.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Mennini FS. Budget impact of pneumococcal vaccination in adults and elderly in Italy Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in italia. Global and Regional Health Technology Assessment 2015;2(1):43-52.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
OrdĂez JE, Orozco JJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent in older adults in Colombia. BMC Infect Dis 2014;14:172.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.

Referencja	Powód odrzucenia
Pradas R. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. <i>BMC Infectious Diseases</i> 2013;13(1 Article Number).	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Rodríguez González-Moro JM. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2016;36(1):41-53.	Brak porównania PCV13 vs brak szczepień. Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej
Rozenbaum MH, Van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. <i>BMJ</i> 2012;345:e6879.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Sanduzzi A. Impact of 13valent vaccine for prevention of pneumococcal diseases in children and adults at risk: Possible scenarios in campania region. <i>Infectious Disorders - Drug Targets</i> 2019;19(4):403-408.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Sevilla JP, Stawasz A, Burnes D, Agarwal A, Hacibedel B, Helvacioğlu K, Sato R, Bloom DE. Indirect costs of adult pneumococcal disease and the productivity-based rate of return to the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults in Turkey. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Aug 2;16(8):1923-1936.	Analiza dotyczy tylko kosztów pośrednich oraz ogólnie grupy 65+. Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej
Smith KJ. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 2012;307(8):804-812.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej. Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Smith KJ, Nowalk MP, Raymund M, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. <i>Vaccine</i> 2013;31(37):3950-3956.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK. Modeling of cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination strategies in U.S. older adults. <i>Am J Prev Med</i> 2013;44(4):373-381.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Stoecker C. Cost-effectiveness of continuing pneumococcal conjugate vaccination at age 65 in the context of indirect effects from the childhood immunization program. <i>Vaccine</i> 2020;38(7):1770-1777.	Porównywane inne schematy szczepień. Brak porównania PCV13 vs brak szczepień.
Thorrington D, van RL, Knol M et al. Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands. <i>PLoS ONE</i> 2018;13(2):e0192640.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Treskova M, Scholz SM, Kuhlmann A. Cost Effectiveness of Elderly Pneumococcal Vaccination in Presence of Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Childhood Vaccination: Systematic Literature Review with Focus on Methods and Assumptions. <i>Pharmacoeconomics</i> 2019;37(9):1093-1127.	Inny kryteria selekcji publikacji.
Van Hoek AJ. Cost-effectiveness of vaccinating immunocompetent 65 year olds with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England. <i>PLoS ONE</i> 2016;11(2 Article Number).	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.

Referencja	Powód odrzucenia
Wateska AR. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Policies and Uptake Programs in US Older Populations. Journal of the American Geriatrics Society 2020;68(6):1271-1278.	Brak porównania PCV13 vs brak szczepień. Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ et al. An intervention to improve pneumococcal vaccination uptake in high risk 50-64 year olds vs. expanded age-based recommendations: an exploratory cost-effectiveness analysis. Hum Vaccin Immunother 2019;15(4):863-872.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50 years. Vaccine 2012;30(36):5437-5444.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.
Willem L, Blommaert A, Hanquet G et al. Economic evaluation of pneumococcal vaccines for adults aged over 50 years in Belgium. Hum Vaccin Immunother 2018;14(5):1218-1229.	Brak porównania PCV13 vs brak szczepień. Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej
Wolff E. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly in Sweden. Vaccine 2020;38(32):4988-4995.	Brak wyników dla grupy 65+ o podwyższonym ryzyku choroby pneumokokowej.

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Zaktualizowano przegląd użyteczności wykonany na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>. Wykluczono zapytania dotyczące zapalenia ucha środkowego (AOTMiT 2019a). Przeszukiwanie wykonano od daty odcięcia wskazanej w przeglądzie opublikowanym w raporcie AOTMiT 2019a, poprzedzonej przez ok. 3 miesięczny okres przesunięcia publikacji, tj. od 30.08.2019. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeszukano następującą bazę danych pod kątem użyteczności dotyczących stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (choroba pneumokokowa, zapalenie płuc):

- MEDLINE (PubMed) od 30.08.2019 do 18.01.2021.

Ponadto wykonano przegląd użyteczności bazowych w bazie MEDLINE (PubMed) dla populacji polskiej.

- MEDLINE (PubMed) do 22.04.2021.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania (Tab. 50) została zaprojektowana przez jednego badacza ( ) a następnie sprawdzona przez drugiego badacza ( ). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ( ). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 11).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa (Tab. 52), jeśli spełniały kryteria przedstawione w Tab. 49.

**Tab. 49. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

<i>Stan publikacji</i>	W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych użyteczności Aktualnych, tj. opublikowanych w ostatnich 5 latach W przypadku braku takich publikacji zostaną przejrane badania pierwotne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

**Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności chorób w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 18.01.2021.**

1	utilit*[Title/Abstract]	217 936
2	disutilit*[Title/Abstract]	501
3	EQ5D[Title/Abstract]	7 345
4	"EQ-5D"[Title/Abstract]	8 708
5	QALY[Title/Abstract]	9 292
6	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5)	230 343
7	pneumococcal [Title/Abstract]	23 014
8	pneumonia [Title/Abstract]	126 575
9	IPD [Title/Abstract]	3 814
10	meningitis [Title/Abstract]	55 173
11	bacteremia [Title/Abstract]	24 874
12	(#7 or #8 or #9 or #10 or #11)	215 426
13	(#6 and #12)	2 161
14	(#6 and #12) Filters: Systematic Review	59
15	(#6 and #12) Filters: Systematic Review, from 2019/8/30	10

**Tab. 51. Strategia wyszukiwania użyteczności bazowych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 23.04.2021.**

1	utilit*[Title/Abstract]	223 206
2	EQ5D[Title/Abstract]	7 559
3	"EQ-5D"[Title/Abstract]	9 192
4	#1 or #2 or #3	230 579
5	polish[Title/Abstract]	17 391
6	poland[Title/Abstract]	26 676

7	#5 or #6	38 830
8	#4 and #7	228
9	general[Title/Abstract]	1 001 459
10	norms[Title/Abstract]	32 555
11	#9 or #10	1 030 584
12	#11 and #8	31

**Tab. 52. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności chorób pneumokokowych.**

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
Shiri 2019*	Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. Value Health. 2019 Nov;22(11):1329-1344.

\* Publikacja zakwalifikowana w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego (AOTMiT 2019a)

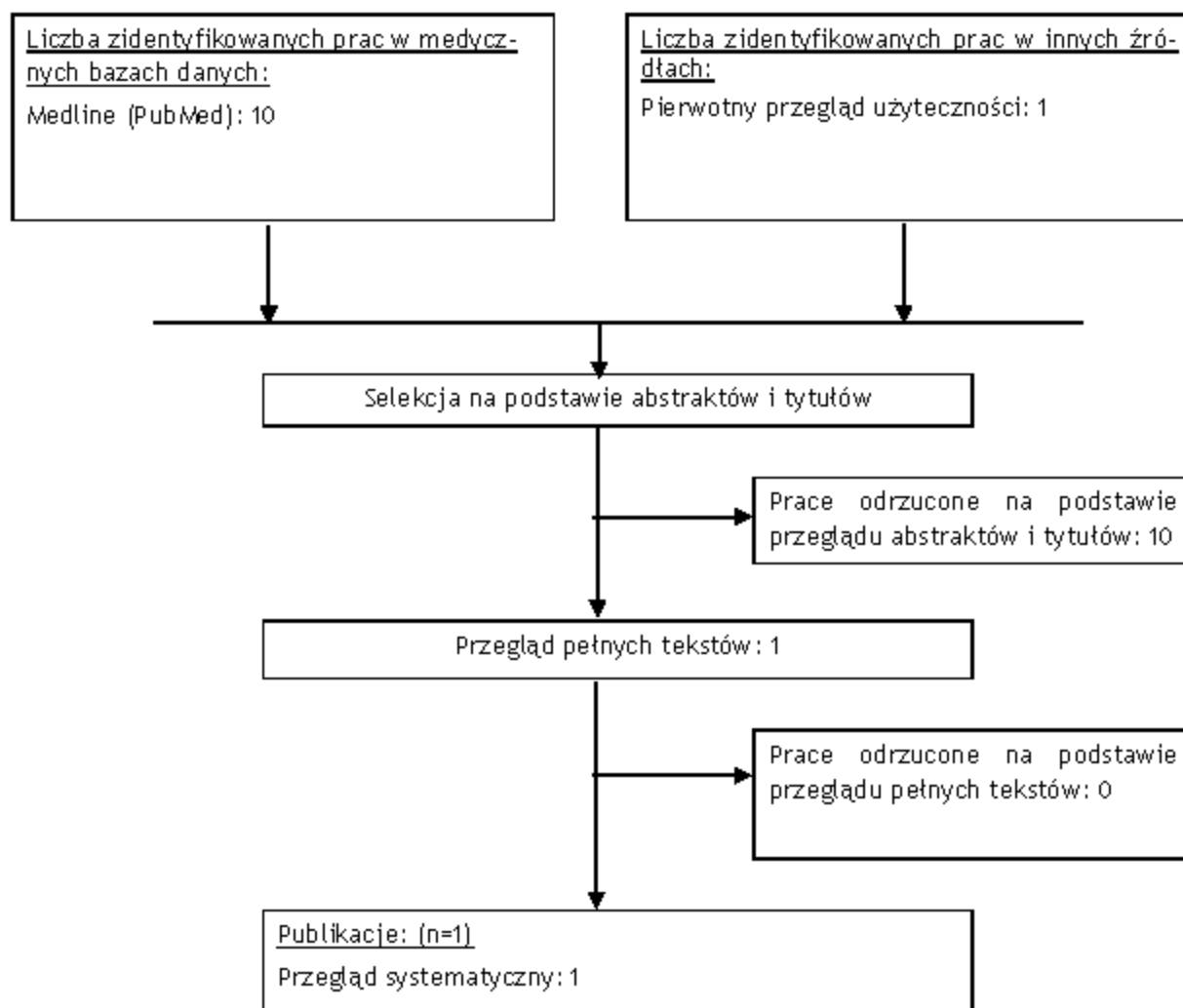
**Tab. 53. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych.**

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
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).

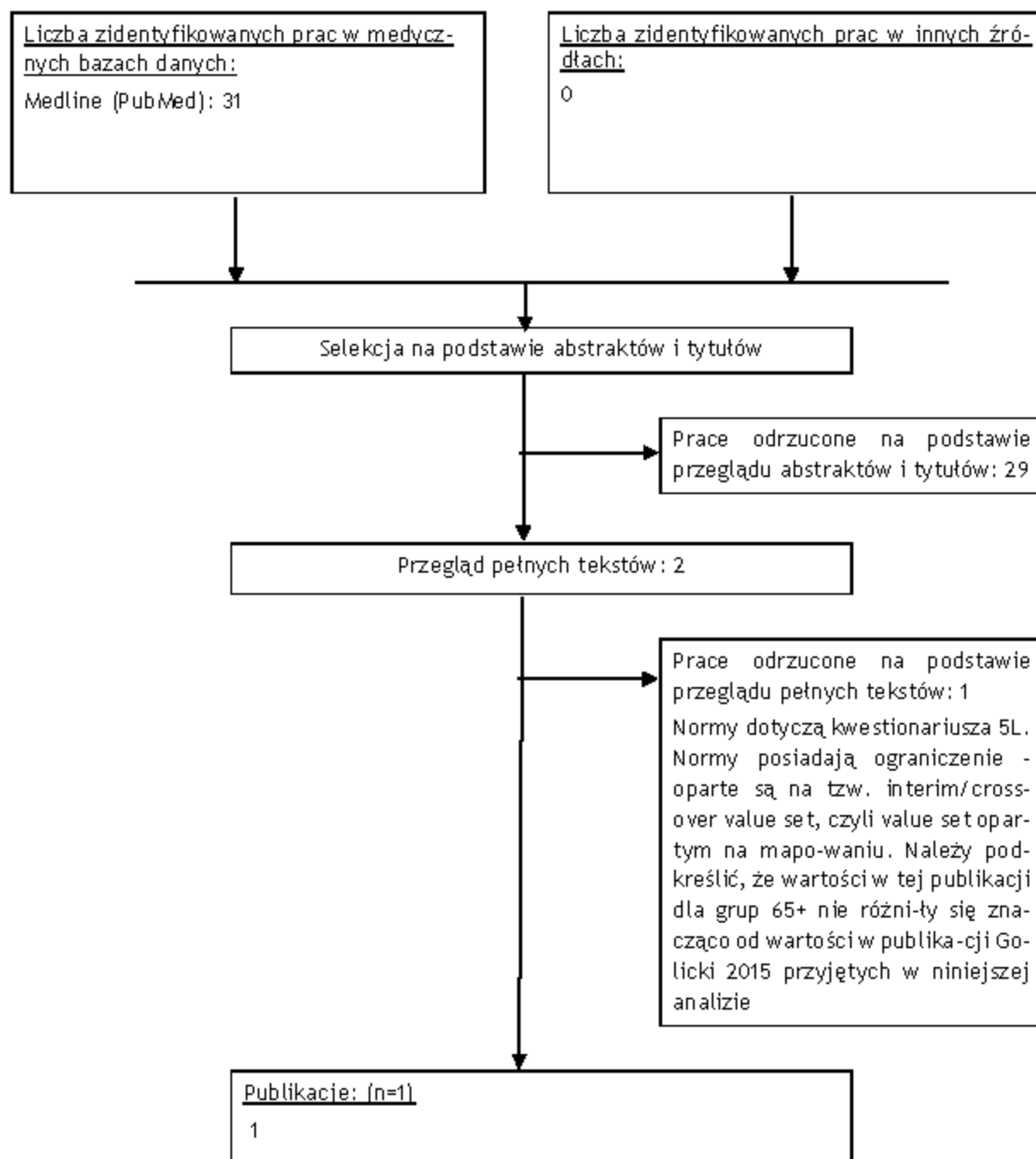
**Tab. 54. Zestawienie publikacji odrzuconych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych.**

Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402.	Normy dotyczą kwestionariusza 5L. Normy posiadają ograniczenie - oparte są na tzw. interim/cross-over value set, czyli value set opartym na mapowaniu. Należy podkreślić, że wartości w tej publikacji dla grup 65+ nie różniły się znacząco od wartości w publikacji Golicki 2015 przyjętych w niniejszej analizie

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności chorób pneumokokowych (diagram PRISMA).



Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności populacyjnych (diagram PRISMA).



## 7.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 2.</b> Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21.04.2021
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2.4, 2.6, 2.7, 2.8, 0
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
<b>§ 5.3</b> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b> Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Uwzględniono



Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii.</li> </ul>	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych.</li> </ul>	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.</li> </ul>	-
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.13
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu systematycznego w aneksie 7.1 i 7.2.
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. ....	17
Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. ....	17
Ryc. 3. Odsetek pacjentów z grupy wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. ....	18
Ryc. 4. Schemat działania modelu .....	21
Ryc. 5. Wyniki analizy dla IChP innego niż ZOMR. ....	50
Ryc. 6. Wyniki analizy dla ZOMR.....	50
Ryc. 7. Wyniki analizy dla ZP leczonych w szpitalu.....	51
Ryc. 8. Wyniki analizy dla ZP leczonych ambulatoryjnie. ....	51
Ryc. 9. Wyniki analizy dla zgonów.....	52
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA) . ....	70
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności chorób pneumokokowych (diagram PRISMA).....	77
Ryc. 12. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności populacyjnych (diagram PRISMA) . ....	78

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	9
Tab. 2. Liczebność populacji 65+ w Polsce na podstawie danych GUS 2020a oraz oszacowana populacja docelowa na podstawie dystrybucji grup ryzyka z publikacji Mangen 2015 .....	10
Tab. 3. Dystrybucja grup ryzyka w zależności od grupy wiekowej według Mangen 2015. ....	12
Tab. 4. Dystrybucja grup ryzyka w zależności od grupy wiekowej według Mangen 2015 w grupach podwyższonego ryzyka (grupa umiarkowanego i wysokiego ryzyka z pominięciem grupy niskiego ryzyka, tj. dane wprowadzone do modelu) .....	12
Tab. 5. Odsetek pacjentów z grupy 65+ z grup ryzyka. ....	13
Tab. 6. Porównanie grup ryzyka w badaniu Mangen 2015 i we wnioskowanym wskazaniu. ....	16
Tab. 7. Współczynnik niedoszacowania danych NIZP-PZH i KOROUN na podstawie danych z AOTMiT 2019b. ....	23
Tab. 8. Skorygowana i nieskorygowane zapadalność na IChP w 2019 roku dla grupy 65+. ..	23
Tab. 9. Ryzyko względne wystąpienia IChP w zależności od grupy ryzyka według danych z van Hoek 2012 (za Marbaix 2018). ....	24
Tab. 10. Zapadalność na ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012. ....	24
Tab. 11. Zapadalność na inną postać IChP niż ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012. ....	24
Tab. 12. Ryzyko względne wystąpienia ZP w zależności od grupy ryzyka według danych z Marbaix 2018. ....	25
Tab. 13. Zapadalność na ZP z hospitalizacją w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej (NFZ 2019) oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012. ....	25
Tab. 14. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie. ....	26
Tab. 15. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie. ....	27
Tab. 16. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie. Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Harat 2016 i korekty na podstawie danych NIZP-PZH. ....	27
Tab. 17. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012. ....	28
Tab. 18. Skuteczność szczepienia PCV13 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o umiarkowanym ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe. ....	30
Tab. 19. Skuteczność szczepienia PCV13 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o wysokim ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe. ....	30
Tab. 20. Dane KOROUN dotyczące śmiertelności IChP w Polsce w latach 2014-2019 (Dane KOROUN) .....	31

Tab. 21. Śmiertelność IChP, ZOMR i posocznicy oszacowana na podstawie danych KOROUN i danych z Rumunii. ....	32
Tab. 22. Śmiertelność zapalenia płuc leczonego w szpitalu. Oszacowanie na podstawie danych NFZ z 2019 roku (NFZ 2019). ....	32
Tab. 23. Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie na podstawie danych GUS i danych NFZ z 2019 i 2018 roku (NFZ 2019, Statystyka JGP, GUS 2020b). ....	32
Tab. 24. Śmiertelność ogólna w populacji na podstawie danych GUS dla 2019 roku. ....	33
Tab. 25. Cena szczepionki Prevenar 13 <sup>®</sup> na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. ....	33
Tab. 26. Zestawienie kosztów leczenia ZOMR (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, Zarządzenie 184/2019/DSOZ) ....	34
Tab. 27. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, Zarządzenie 184/2019/DSOZ). ....	34
Tab. 28. Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006/ Beutels 2006, Table 1, str. 20). ....	35
Tab. 29. Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w warunkach szpitalnych. ....	36
Tab. 30. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii (Hryniewicz 2016). ....	37
Tab. 31. Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w zależności od wieku (MZ 2021b, DGL 2020a, DGL 2020b). ....	37
Tab. 32. Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie. ....	37
Tab. 33. Użyteczności bazowe dla osób zdrowych dla grup wiekowych występujących w modelu na podstawie Golicki 2015. ....	37
Tab. 34. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania chorób uwzględnionych w modelu. ....	38
Tab. 35. Zestaw użyteczności z raportu dla Synflorix <sup>®</sup> wykorzystany w analizie wrażliwości (AOTMiT 2014b) ....	38
Tab. 36. Zestaw użyteczności na podstawie publikacji Galante 2011. ....	39
Tab. 37. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego. ....	39
Tab. 38. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. ....	42
Tab. 39. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej. ....	46
Tab. 40. Zestawienie założeń odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	47
Tab. 41. Wyniki scenariusza podstawowego. ....	49
Tab. 42. Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego. ....	49
Tab. 43. Wyniki analizy wrażliwości. ....	54
Tab. 44. Wyniki analizy probabilistycznej. ....	59
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 08.01.2021. ....	67
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 08.01.2021. ....	69
Tab. 47. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	71

Tab. 48. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	71
Tab. 49. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	75
Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności chorób w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 18.01.2021. ....	75
Tab. 51. Strategia wyszukiwania użyteczności bazowych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 23.04.2021. ....	75
Tab. 52. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności chorób pneumokokowych.....	76
Tab. 53. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych. ....	76
Tab. 54. Zestawienie publikacji odrzuconych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych. ....	76
Tab. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). ....	79

## Bibliografia

- AK 2021** ██████████ Szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań. Analiza kliniczna. Warszawa 2021.
- AOTMiT 2014a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 059/2014. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/059/AW/059\\_AW\\_OT\\_4350\\_9\\_Prevenar%2013\\_pneumokoki\\_CUA\\_2014.05.15.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/AW/059_AW_OT_4350_9_Prevenar%2013_pneumokoki_CUA_2014.05.15.pdf) [dostęp: 2019.11.12].
- AOTMiT 2014b** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 351/2013. [http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/351/AW/351\\_AW\\_OT\\_4350\\_33\\_Synflorix®\\_Pneumokoki\\_AE\\_2014.02.13.pdf](http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix®_Pneumokoki_AE_2014.02.13.pdf) [dostęp: 2019.11.14].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2019a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 191/2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/191/AW/7\\_AW\\_OT\\_4320\\_17\\_2019\\_AE\\_Pfizer.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/AW/7_AW_OT_4320_17_2019_AE_Pfizer.pdf) dostęp: 2021.01.15
- AOTMiT 2019b** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej wyboru szczepionki przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/191/RPT/OT.4320.17.2019\\_szczepionka%20pneumokoki\\_Synflorix\\_Prevenar13\\_28.01\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/RPT/OT.4320.17.2019_szczepionka%20pneumokoki_Synflorix_Prevenar13_28.01_BIP.pdf) dostęp: 2021.01.15.
- APD 2021** ██████████ Szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
- Bennett 2000** Bennett JE, Sumner W, 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Jan;154(1):43-8.
- Beutels 2006** Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C [D/2006/10.273/53].
- Dane KOROUN** Dane zamieszczone na stronie KOROUN z lat 2014-2019. <https://koroun.nil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/> dostęp: 2021.01.15.
- DGL 2020a** Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142> dostęp: 2021.03.08.
- DGL 2020b** Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-listopad 2020 <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=141> dostęp: 2021.02.05.
- Dirmesropian 2019** Dirmesropian S, Liu B, Wood JG, MacIntyre CR, McIntyre P, Karki S, Jayasinghe S, Newall AT. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. Epidemiol Infect. 2019 Jan;147:e118.
- Galante 2011** Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, Kind P. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S60-4.

- 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).
- Gouveia 2019** Gouveia M, Jesus G, Inês M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus "no vaccination" and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):850-858.
- GUS 2019** GUS. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> dostęp: 2021.01.15.
- GUS 2020a** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html#archive> [dostęp: 2021.01.08]
- GUS 2020b** GUS. Rocznik demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> dostęp: 2021.01.15.
- Hanquet 2018** Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, Mereckiene J, Knol M, Wijnje BA, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Mørfeldt E, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, van der Ende A, Vestheim DF, Munoz-Almagro C, Latasa P, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Whittaker R, Pastore Celentano L, Savulescu C; SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019 May;74(5):473-482.
- Harat 2016** Harat R, Alexander R, Gray S, et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanów County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(2):95-103.
- Hryniewicz 2016** Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- Jahnz-Różyk 2010** Jahnz-Różyk K. [Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland]. *Pol Merkur Lekarski.* 2010 Jul;29(169):37-40.
- Jiang 2015** Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2188-97.
- Klugman 2003** Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
- Kuchenbecker 2018** Kuchenbecker U, Chase D, Reichert A, Schiffner-Rohe J, Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. *PLoS One.* 2018 May 24;13(5):e0197905.
- Kyaw 2005** Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005 Aug 1;192(3):377-86.
- Macintyre 2014** Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One* 2014; 9:e94578.
- McLaughlin 2018** McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for

- Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
- Mandell 2000** Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis.* 2000 Aug;31(2):383-421.
- Mangen 2015** Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, van Deursen AM, van der Ende A, Grobbee DE, Sanders EA, Sato R, Verheij TJ, Vissink CE, Bonten MJ, de Wit GA. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2015 Nov;46(5):1407-16.
- Marbaix 2018** Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. *PLoS One.* 2018 Jul 6;13(7):e0199427.
- Melegaro 2004** Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
- MZ 2021a** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2021b** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
- NFZ 2019** Dane NFZ dot. zapaleń płuc w Polsce w 2019 roku. Przekazane w dniu 04.01.2021 przez p. Dariusza Dziełaka, Dyrektora Departamentu Analiz i Innowacji NFZ, w odpowiedzi na wniosek z dnia 17.12.2020 roku. Znak pisma: DAil.0123.105.2020; 2021.1424.BEKO.
- NFZ 2020a** <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=131> dostęp: 2020.12.15
- NFZ 2020b** Informator o zawartych umowach <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> dostęp: 2020.08.01
- NFZ 2020c** Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. [https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv\\_6543.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv_6543.html) dostęp: 2020.12.07.
- NICE DSU 2017** NICE Decision Support Unit, Partitioned survival analysis TSD - NICE Decision Support Unit. <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tds/> dostęp: 2020.04.15.
- NIZP-PZH 2010** NIZP-PZH 2010. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2010szac.htm> dostęp: 2021.01.15.
- NIZP-PZH 2011** NIZP-PZH 2011. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2011szac.htm> dostęp: 2021.01.15.
- NIZP-PZH 2019** NIZP-PZH 2019. [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch\\_2019.pdf](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf) dostęp: 2021.01.15.
- Patterson 2016** Patterson S, Webber Ch, Patton M, Drews W, Huijts SM, Bolkenbaas M, Gruber WC, Scott DA, Bonten MJM. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology* 5 (2016) 92-96.
- PSO 2021** Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 [http://dzien-nikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/117/akt.pdf](http://dzien-nikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf) dostęp: 2021.01.15.



- Rozenbaum 2010** Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(8):1517-32.
- Said 2013** Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ò, Murdoch DR, Nuernberger E, Paolini R, Perelló R, Sniijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
- Shea 2014** Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024.
- Shiri 2019** Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. *Value Health*. 2019 Nov;22(11):1329-1344.
- Solana 2012** Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012; 24:331-41.
- Statystyka JGP Tichopad 2013** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> dostęp: 2020.12.16.  
Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, Jahnz-Rozyk K, Prymula R, Solovič I, Kolek V. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8(8):e71375.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Van Hoek 2012** van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):17-24.
- van Verkhoven 2015** van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1835-8.
- Vergison 2006** Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A; Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Epi-demiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006;118(3):e801-9.
- Wateska 2020** Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, Smith KJ. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Policies and Uptake Programs in US Older Populations. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Jun;68(6):1271-1278.
- Welte 2012** Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):71-9
- Zarządzenie 4/2021/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 184/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.

**Zimmerman  
2010**

Zimmerman RK, Lauderdale DS, Tan SM, Wagener DK. Prevalence of high-risk indications for influenza vaccine varies by age, race, and income. *Vaccine*. 2010 Sep 7;28(39):6470-7.