

Analiza Ekonomiczna

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
w populacji osób od 6. do 24. miesiąca życia
oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 marca 2021 r.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci
od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia
oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory	15
2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne	17
2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3 Metodyka analizy ekonomicznej	20
3.1 Strategia analityczna.....	20
3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna.....	22
3.3 Perspektywa analizy.....	23
3.4 Horyzont czasowy	23
3.5 Dyskontowanie	23
3.6 Model kosztów-użyteczności	24
3.7 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	27
3.7.1 Charakterystyka modelowanej populacji	27
3.7.2 Wyszczepialność przeciw grypie.....	29
3.7.3 Parametry epidemiologiczne.....	30
3.7.3.1 Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób	30
3.7.3.2 Liczba hospitalizacji i zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób.....	33
3.7.3.3 Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach	36
3.7.3.4 Skuteczność szczepionki QIV przeciw grypie	38
3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia.....	40
3.7.4.1 Utrata użyteczności związana z grypą.....	41
3.7.4.2 Użyteczność w populacji ogólnej.....	42
3.7.5 Koszty	42

3.7.5.1	Koszty szczepionki VaxigripTetra	43
3.7.5.2	Koszty innych szczepionek (analiza minimalizacji kosztów)	44
3.7.5.3	Koszty leczenia grypy	45
3.7.5.3.1	Koszty leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)	45
3.7.5.3.2	Koszty hospitalizacji	46
3.8	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie... ..	47
3.8.1	Analiza podstawowa.....	47
3.8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości / analiza scenariuszy.....	49
3.8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	51
3.9	Walidacja modelu	55
3.9.1	Walidacja wewnętrzna	55
3.9.2	Walidacja konwergencji	55
3.9.3	Walidacja zewnętrzna	55
4	Wyniki analizy podstawowej	55
4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (CUA)	56
4.1.1	Zestawienie kosztów	56
4.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	57
4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (VaxigripTetra vs brak szczepienia)	59
4.3	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	60
4.3.1	Szczepionka VaxigripTetra vs Influvac Tetra	60
4.3.2	Szczepionka VaxigripTetra (refundacja) vs VaxigripTetra (bez refundacji)	61
4.4	Wyniki analizy progowej	62
5	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	64
5.1	Analiza kosztów-użyteczności (CUA).....	64
5.2	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	69
6	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (CUA)	70
7	Dyskusja	73
8	Ograniczenia analizy.....	76
9	Wnioski końcowe	76
10	Załączniki.....	77
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	77
10.2	Struktura ludności wg wieku i płci	77

10.3	Analiza wrażliwości w podziale na grupy wiekowe	80
10.4	Przegląd systematyczny użyteczności.....	88
10.4.1	Cel	88
10.4.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	88
10.5	Przegląd systematyczny badań ekonomicznych	95
10.5.1	Cel	95
10.5.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	95
10.5.3	Źródła danych	95
10.5.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	96
10.5.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	97
	Spis Tabel	103
	Spis Wykresów	105
	Piśmiennictwo	106

Wykaz skrótów

A/H1N1(pdm09)	pandemiczny wirus A/H1N1 z 2009 r. (ang. <i>pandemic A[H1N1]2009 virus</i>)
AKL	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARI	ostre zakażenia dróg oddechowych (ang. <i>acute respiratory infection</i>)
AW	analiza wrażliwości
bd.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
CEA	analiza typu kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza typu minimalizacji-kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	dawka dobową definiowaną (z ang. <i>daily defined dose</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI-3	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health Utilities Index Mark 3</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ILI	choroba grypopodobna (ang. <i>Influenza-like illness</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (ang. <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny

OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy
OTC	leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. <i>over-the-counter drugs</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALD	dni życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life days</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QLAIV	szczepionki żywe czterowalentne (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RSV	wirus RS (ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
SMDM	Towarzystwo Decyzji Medycznych (ang. <i>Society for Medical Decision Making</i>)
TIV	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
VE	skuteczność/efektywność szczepionki (ang. <i>Vaccine Efficacy/Effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>willingness to pay</i>)
WZW A	wirus zapalenia wątroby typu A

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) we wskazaniu czynnego uodpornienia dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, w populacji dzieci (< 2 lat, 5-17 lat) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia (grupa wiekowa <2 lat) oraz od ukończenia 60. miesiąca do 18. roku życia (grupa wiekowa 5-17 lat). Jako podstawowy komparator dla szczepionki VaxigripTetra przyjęto strategię braku szczepienia przeciw grypie, gdyż obecnie w tej populacji

szczepionki przeciw grypie nie są finansowane przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, a wyszczepialność w populacji pediatrycznej jest bardzo niska (ok. 1-2%). Ponadto, mając na uwadze dostępność szczepionek przeciwko grypie w sprzedaży komercyjnej (pełnopłatnie), przeprowadzono także porównanie szczepionki VaxigripTetra ze szczepionkami Influvac Tetra (pełnopłatnie, w grupie wiekowej 5-17 lat) oraz VaxigripTetra (pełnopłatnie, w obu grupach wiekowych 6-23 mies. i 5-17 lat).

Analizę porównawczą szczepionki VaxigripTetra oraz strategii braku zaszczepienia przeciwko grypie przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), obliczając koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania ocenianej interwencji (VaxigripTetra) zamiast komparatora.

Ocenę ekonomiczną szczepionki VaxigripTetra względem szczepionki Influvac Tetra oraz szczepionki VaxigripTetra stosowanej poza wykazem leków refundowanych przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, wykonanego pierwotnie dla warunków kanadyjskich (*Chit 2015*) i adaptowanego do innych krajów (*Uhart 2016*). Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, modyfikowano – w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne, jak również badania odnalezione w ramach

przeглядów literatury – następujące zmienne i dane wejściowe analizy: parametry demograficzne (struktura i trwanie życia w populacji docelowej), parametry epidemiologiczne (liczba wizyt u lekarza, hospitalizacji i zgonów związanych z grypą w „przeciętnym” sezonie epidemicznym; skuteczność szczepionki), parametry kosztowe (koszty szczepionek i koszty leczenia grypy), użyteczności (utrata QALY związana z grypą oraz użyteczność w rozważanej populacji w Polsce), wyszczepialność w populacji docelowej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraconych lat życia¹, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

Liczbę wizyt związanych z grypą oszacowano w oparciu o dane publikowane przez NIZP-PZH w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych, dotyczące zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę (ILI) w Polsce oraz udziału wszystkich przypadków ILI. Należy zaznaczyć, że dane raportowane przez PZH są najprawdopodobniej niepełne (przez co przyjęte oszacowania należy uznać za konserwatywne), co wynika z niskiego poziomu zgłaszania zachorowań do Inspekcji Sanitarnej, jak również z powodu rezygnacji przez wielu chorych z wizyty u lekarza (*Ernst & Young 2013*).

Podobnie, publikowane przez NIZP-PZH liczby zgonów z powodu grypy w Polsce nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa, gdyż jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, przewlekła

niewydolność serca, zawały serca, powikłania nerkowe), a nie samą grypę. Mając na uwadze niską wiarygodność polskich danych dotyczących zwiększonej umieralności związanej z grypą, liczbę zgonów z powodu grypy oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących m.in. z projektu EuroMOMO (model Flu-MOMO), natomiast śmiertelność raportowaną przez PZH testowano w analizie wrażliwości.

Podstawowe oszacowanie skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonej grypy zaczerpnięto z badania klinicznego *Pepin 2019*, głównego badania RCT włączonego do analizy efektywności klinicznej.

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), jak również perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w przeliczeniu na populację dzieci w wieku <2 oraz 5-17 lat, które zgodnie z deklarowaną wielkością dostaw w najbliższych

¹ Ze względu na horyzont czasowy odpowiadający jednemu średniemu sezonowi grypowemu, nie dyskontowano kosztów.

sezonach otrzymają szczepionkę VaxigripTetra w ramach wykazu aptecznego (za odpłatnością 50%), jak również w przeliczeniu na jednego zaszczepionego.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w przeliczeniu na jednego wyszczepionego pacjenta, z uwzględnieniem – zalecanego w charakterystykach produktów leczniczych – podania drugiej dawki szczepionki u części pacjentów w wieku poniżej 9 lat.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

Wyniki

CUA - VaxigripTetra vs brak szczepienia przeciwko grypie; populacja 6-23 mies. oraz 5-17 lat

W wariacie podstawowym analizy, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV) wynosi:

- [redacted] ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P),
- [redacted]

[redacted] z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Analiza wrażliwości [redacted]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo, że szczepionka VaxigripTetra jest kosztowo efektywna względem braku szczepienia, oszacowano na [redacted] z perspektywy wspólnej oraz [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

CMA – VaxigripTetra (refundacja) vs Influvac Tetra (pełnopłatnie); populacja 5-17 lat

Koszt zaszczepienia jednego pacjenta (z uwzględnieniem podania podwójnej dawki u części pacjentów) szczepionką VaxigripTetra [redacted]

CMA – VaxigripTetra (refundacja) vs VaxigripTetra (pełnopłatnie); populacja 6-23 mies. oraz 5-17 lat

Koszt zaszczepienia jednego pacjenta (z uwzględnieniem podania podwójnej dawki u części pacjentów) szczepionką VaxigripTetra dostępną za częściową odpłatnością w ramach wykazu aptecznego [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku 6-23 mies. oraz 5-17 lat jest strategią kosztowo-efektywną względem braku szczepienia przeciw grypie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] jak i z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców [REDACTED]

W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grypę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for*

Disease Control and Prevention w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych (niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszczepialności na grypę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV, z ang. *quadrivalent influenza vaccine*), we wskazaniu czynnego uodpornienia dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml, w populacji dzieci (<2 lat, 5-17 lat) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia (grupa wiekowa <2 lat) oraz od ukończenia 60. miesiąca do 18. roku życia (grupa wiekowa 5-17 lat).

2.2 Oceniana interwencja

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

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

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

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

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

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.

Grupa farmakoterapeutyczna:	Szczepionka przeciw grypie.
Dostępne preparaty	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne:
	Mechanizm działania
	Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. <i>hemagglutination-inhibition</i> - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$ (uznawane za chroniące przed grypą) stwierdzano u $\leq 50\%$ osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.
Właściwości farmakokinetyczne	
	Nie dotyczy.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

<p>Wskazania</p>	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, w ramach zapobiegania grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p style="text-align: center;">Dawkowanie</p> <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach. ▪ Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione. <p style="text-align: center;">Sposób podawania</p> <p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p>

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2021*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Oprócz ocenianego produktu leczniczego, na rynku polskim są obecnie dostępne inne szczepionki czterowalentne: inaktywowana (Influvac Tetra) oraz żywa atenuowana do podania donosowego (Fluenz Tetra). W zakresie wskazań pediatrycznych, szczepionka Fluenz Tetra wskazana jest do stosowania od ukończenia 24. miesiąca życia, natomiast Influvac Tetra zalecany jest od 3 roku życia. W chwili obecnej żadna z dostępnych szczepionek przeciw grypie nie jest objęta refundacją ze środków publicznych w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz 5-17 lat. Jednocześnie, wyszczepialność osób poniżej 18 roku

życia w Polsce jest bardzo niska (ok. 1%). Z tego względu, jako podstawowy komparator dla szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra należy przyjąć **brak szczepienia**.

Ponadto, mając na uwadze dostępność szczepionek przeciwko grypie w sprzedaży komercyjnej (pełnopłatnie), przeprowadzono także porównanie szczepionki VaxigripTetra ze szczepionkami:

- Influvac Tetra (pełnopłatnie) – w grupie wiekowej 5-17 lat
- VaxigripTetra (pełnopłatnie) – w obu grupach wiekowych (6-23 mies. oraz 5-17 lat).

Odstąpiono od porównania szczepionki VaxigripTetra ze szczepionką Fluenz Tetra uznając, że osoby otrzymujące QLAIV wybierają ten rodzaj szczepionki ze względu na jej postać i wygodną (zwłaszcza dla małych dzieci) donosową drogę podania. Należy zauważyć, że obecnie cena szczepionki Fluenz Tetra jest znacząco (ponad dwukrotnie) wyższa od szczepionek inaktywowanych, co oznacza że czynnik ekonomiczny nie odgrywa decydującej roli wśród osób nabywających QLAIV. W związku z powyższym wydaje się, że wprowadzenie częściowej refundacji QIV nie zmieni preferencji świadczeniobiorców stosujących szczepionkę Fluenz Tetra.

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD VaxigripTetra 2021*).

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

W niniejszej analizie wyniki (koszty i efekty zdrowotne) przedstawiano równolegle:

- w łącznej populacji dzieci w wieku <2 oraz 5-17 lat, które zgodnie z deklarowaną wielkością dostaw w najbliższych sezonach otrzymają szczepionkę VaxigripTetra w ramach wykazu aptecznego (za odpłatnością 50%)
- w przeliczeniu na jednego szczepionego.

2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne

Głównym punktem końcowym analizy klinicznej, wykorzystanym w modelowaniu efektywności ocenianej interwencji względem strategii braku szczepienia, była skuteczność szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE), parametr interpretowany jako względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia określonego zdarzenia klinicznego (np. zachorowania, hospitalizacji, zgonu związanego z grypą) po zastosowaniu interwencji (szczepionki przeciw grypie) zamiast kontroli (brak szczepienia przeciw grypie).

Na podstawie założonej skuteczności szczepionki, jak również przyjętych w modelu ekonomicznym wskaźników epidemiologicznych – liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów oraz częstości występowania poszczególnych szczepów w „przeciętnym” sezonie epidemicznym, w modelu ekonomicznym szacowano efekt zdrowotny QIV uzyskany w populacji docelowej osób od 6. do 24. miesiąca oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia, wyrażony liczbą:

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

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności, dla każdej z porównywanych strategii obliczono zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu zdrowotnego w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2016) oraz odpowiadającą minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Analiza porównawcza szczepionki VaxigripTetra z innymi strategiami szczepienia (Influvac Tetra; VaxigripTetra poza wykazem leków refundowanych) nie obejmowała oszacowania efektów zdrowotnych (minimalizacja kosztów).

2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki VaxigripTetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną szczepionka VaxigripTetra jest finansowana systemowo ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (obwieszczenie *MZ 18/02/2021*, cz. A1) w zakresie wskazań refundacyjnych:

- Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce (refundacja od 1 lipca 2018 r.)
- Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) (refundacja od 1 listopada 2020 r.).

Szczepionka VaxigripTetra jest ponadto objęta wykazem leków przysługujących bezpłatnie świadczenio-biorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), tj. osobom powyżej 75 roku życia w ramach programu „Leki 75+” (obwieszczenie *MZ 18/02/2021*, cz. D).

Produkt leczniczy VaxigripTetra został zakwalifikowany do grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie”, obejmującej szczepionki VaxigripTetra oraz Influvac Tetra (nr GTIN 05909991347352). Podstawę limitu w grupie wyznacza aktualnie cena hurtowa produktu VaxigripTetra (*MZ 18/02/2021*).

Aktualnie obowiązujące ceny urzędowe szczepionek objętych grupą 247.0 w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Aktualnie obowiązujące ceny urzędowe szczepionek objętych grupą 247.0 (*MZ 18/02/2021*).

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

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto ¹⁾	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto ²⁾	Cena detaliczna ³⁾	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	■	■	■	■	■	■	■

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

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

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

Wnioskowane warunki finansowania produktu VaxigripTetra podsumowano w tabeli (zob. Tabela 4).

Tabela 4. Wnioskowane warunki finansowania produktu VaxigripTetra.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana
Dawka	0,5 ml
Postać farmaceutyczna	zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	■
Urzędowa cena zbytu	■
Cena hurtowa brutto ²⁾	■
Cena detaliczna	■
Grupa limitowa	Istniejąca: „247.0, Szczepionki przeciw grypie”
Podstawa limitu w grupie	■
DDD	b.d.
Dzienny koszt terapii ³⁾	■
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności	50%
Dopłata świadczeniobiorcy	■
Kwota refundacji NFZ	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

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

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

³⁾ Koszt netto w dniu zaszczepienia.

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną dla produktu VaxigripTetra przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy dla całej populacji, wykonanego z przeznaczeniem do adaptowania w różnych krajach i

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

systemach ochrony zdrowia. Model opublikowano pierwotnie dla warunków kanadyjskich (*Chit 2015*) i adaptowano m.in. dla Hiszpanii, Niemiec, Wielkiej Brytanii, Włoch i Francji (*Uhart 2016*).

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

- Parametry demograficzne – liczebność i strukturę populacji, oczekiwany czas dalszego przeżycia osób od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 6. do 18. roku życia,
- Parametry epidemiologiczne – liczba wizyt u lekarza z powodu grypy, liczba hospitalizacji i zgonów z powodu grypy w „przeciętnym” sezonie epidemicznym; udziały poszczególnych typów wirusa grypy (A/H1N1, A/H3N2, B),
- Skuteczność szczepionki czterowalentnej,
- Parametry kosztowe – koszty szczepionki czterowalentnej oraz koszty leczenia grypy,
- Użyteczności – utrata użyteczności/utrata QALY związana z grypą oraz użyteczność w populacji docelowej w Polsce,
- Liczbę szczepionych osób w wieku od 6-23 miesięcy oraz 5-17 lat (historyczną i prognozowaną),
- Parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania kosztów i przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

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

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (AW). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją (QIV - VaxigripTetra) a komparatorem (brak szczepienia), wykazane w analizie klinicznej (*AKL VaxigripTetra 2021*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu VaxigripTetra względem braku szczepienia uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

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

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

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

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **155 514 zł** (*GUS 30/10/2020*).

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

Ocenę ekonomiczną szczepionki VaxigripTetra względem szczepionki Influvac Tetra oraz szczepionki VaxigripTetra stosowanej poza wykazem leków refundowanych przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, .

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla produktu VaxigripTetra we wnioskowanym wskazaniu (w populacji dzieci w wieku 6-23 mies. i 5-17 lat), nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których

mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

3.3 Perspektywa analizy

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

3.4 Horyzont czasowy

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

W modelu kosztów-użyteczności (porównanie z brakiem szczepienia) oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne występujące w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego), uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą, lata życia. Przyjęcie horyzontu rocznego pozwoliło na odzwierciedlenie sezonowości grypy. Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy, długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów epidemicznych jest mało wiarygodna, w związku z czym założenie dłuższego horyzontu niż roczny nie zwiększałoby wiarygodności oszacowań w analizie ekonomicznej.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono poprzez porównanie wyłącznie kosztów szczepienia, tj. w horyzoncie sezonu grypowego.

3.5 Dyskontowanie

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

3.6 Model kosztów-użyteczności

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

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

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

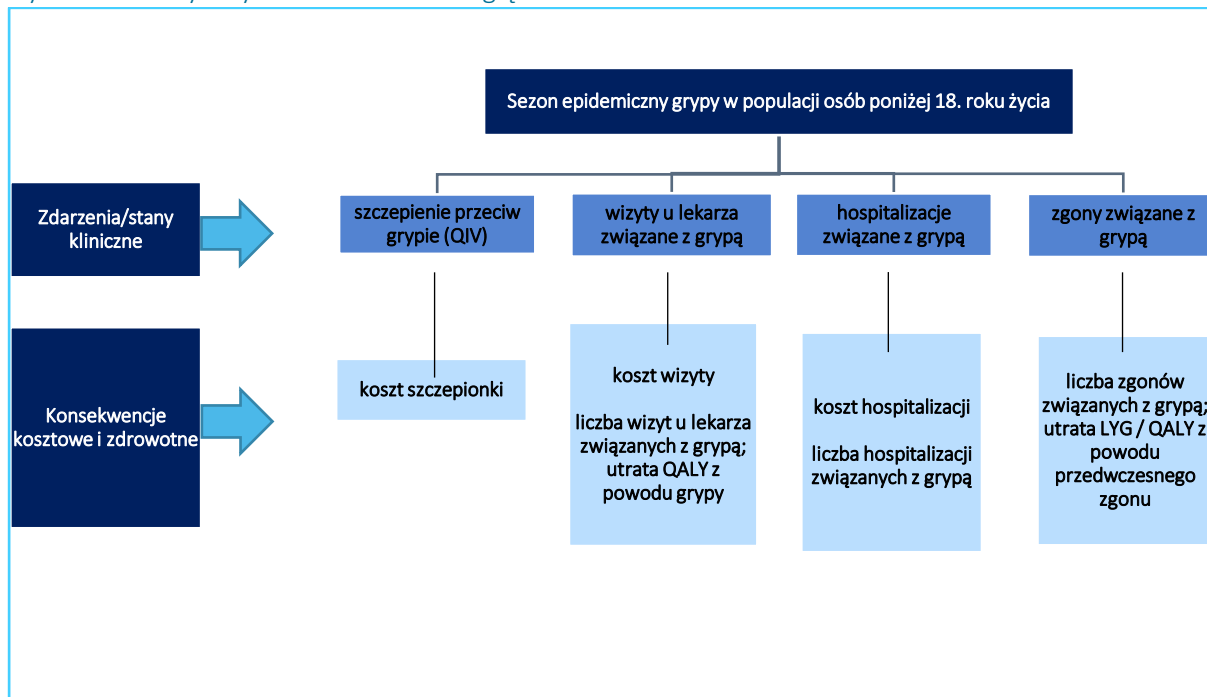
W modelu porównywane są koszty i wyniki zdrowotne występujące w okresie jednego „przeciętnego” sezonu epidemicznego, tj. sezonu z uśrednionymi wartościami parametrów epidemiologicznych (wskaźników zachorowalności / hospitalizacji / zgonów, rozkładu typów wirusa) obserwowanymi w pięciu ostatnich sezonach grypy (od 2015/2016 do 2019/2020 dla danych PZH oraz od 2013/2014 do 2017/2018 dla danych EuroMOMO). Uśrednienie wskaźników rozpowszechnienia grypy i jej powikłań z kilku sezonów pozwoliło na ograniczenie błędu oszacowania wynikającego z dużej zmienności sezonowej zachorowalności, śmiertelności związanej z gripą oraz rozkładu typów wirusa krążących w środowisku. W świetle braku możliwości wiarygodnej prognozy rozpowszechnienia grypy w następnych sezonach, zastosowane podejście uznano za racjonalne i bardziej wiarygodne od wnioskowania na podstawie pojedynczego (np. ubiegłego) sezonu.

W oszacowaniach epidemiologicznych pominięto dane PZH z sezonu 2020/2021, gdyż w momencie przeprowadzenia analizy sezon grypowy nie był zakończony. Ponadto, spadek liczby rejestrowanych zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę od roku 2020 jest najprawdopodobniej związany z

wystąpieniem pandemii wirusa SARS-CoV-2, która mogła się przyczynić do zmniejszenia liczby zgłaszanych przypadków podejrzeń grypy wskutek utrudnienia w dostępie do opieki zdrowotnej.

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

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.



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

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

Szczepienie przeciw grypie, występujące u określonego odsetka chorych z ramienia QIV, wiąże się z kosztem zaszczepienia. Całkowity koszt szczepionki w populacji docelowej stanowi iloczyn jednostkowego kosztu szczepienia oraz liczby zaszczepionych w sezonie epidemicznym.

U pacjentów wymagających wizyty u lekarza z powodu grypy naliczano utratę użyteczności związaną z chorobą. Całkowitą utratę QALY w populacji docelowej obliczano jako iloczyn utraty QALY przypadającej na jeden epizod grypy oraz liczby wizyt z powodu grypy w sezonie epidemicznym. Prognozowana roczna liczba wizyt jest zależna od skuteczności interwencji oraz odsetka zaszczepionych (a zatem różna dla

każdej z porównywanych strategii: QIV i brak szczepienia), co wynika ze zmniejszenia liczby zachorowań wskutek zastosowania szczepienia, wyrażonej parametrem skuteczności klinicznej szczepionki (VE , z ang. *vaccine efficacy*) interpretowanym jako względna (%) redukcja liczby epizodów u osoby zaszczepionej (względem osoby niezaszczepionej). Przyjmując, że liczebność populacji docelowej wynosi N , liczba wizyt na 100 tys. osób w populacji nieszczepionej jest równa w , odsetek zaszczepionych w populacji wynosi VC , a skuteczność szczepionki w zmniejszaniu liczby wizyt związanych z grypą – VE , oczekiwaną liczbę wizyt W w populacji docelowej można obliczyć jako

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

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

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

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

Oczekiwaną liczbę zgonów w populacji docelowej obliczano analogicznie jak w przypadku wizyt i hospitalizacji. Prognozowana dla każdego scenariusza (interwencji) liczba zgonów posłużyła następnie do obliczenia utraty lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wyniku przedwczesnego zgonu. W tym celu wyznaczono oczekiwaną dalszą długość trwania życia – całkowitą i skorygowaną o jakość (QALY) – przypadającą na jednego pacjenta z populacji docelowej (od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia). Następnie, mnożąc zdyskontowane średnie dalsze lata życia (QALY) przez liczbę zgonów z powodu grypy w populacji docelowej, uzyskano całkowitą utratę lat życia (QALY) w populacji związanej z grypą. Różnica utraconych lat życia (QALY) między komparatorem (brak szczepienia) a interwencją wyznaczała efekt szczepionki czterowalentnej wynikający ze zmniejszenia śmiertelności związanej z grypą, w postaci zyskanych lata życia (LYG) i zyskanych QALY. Ostatecznie, całkowity efekt

netto ocenianej interwencji stanowił sumę QALY zyskanych w wyniku zmniejszonej zachorowalności (liczby wizyt) oraz zmniejszonej umieralności związanej z gripą.

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

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

Zdarzenia /stany kliniczne	Liczba pacjentów			Konsekwencje zdrowotne (QALY)	Koszty [zł]
	Szczepieni przeciw grypie	Nieszczepieni przeciw grypie	Populacja docelowa - łącznie		
Szczepienie	$\text{liczba zaszczepionych} = VC$ (odsetek zaszczepionych) \times liczebność populacji docelowej	$\text{liczba nieszczepionych} = (1-VC)$ (odsetek nieszczepionych) \times liczebność populacji docelowej	$\text{liczebność populacji docelowej} =$ liczba zaszczepionych + liczba nieszczepionych	-	$\text{koszt szczepienia} = \text{liczba}$ zaszczepionych \times koszt jednostkowy szczepienia
Wizyty związane z gripą	$\text{liczba wizyt (zaszczepieni)} = VE$ (skuteczność szczepionki) \times współczynnik zapadalności u nieszczepionych (liczba/100 tys.) \times liczba zaszczepionych	$\text{liczba wizyt (nieszczepieni)} =$ współczynnik zapadalności u nieszczepionych (wizyty/100 tys.) \times liczba nieszczepionych	$\text{liczba wizyt} = \text{liczba wizyt}$ (zaszczepieni) + liczba wizyt (nieszczepieni)	$\text{utrata QALY z powodu grypy} =$ liczba wizyt \times utrata QALY na 1 epizod	$\text{koszt wizyt} = \text{liczba wizyt} \times \text{koszt}$ jednostkowy wizyty
Hospitalizacje związane z gripą	$\text{liczba hospitalizacji (zaszczepieni)} = VE$ (skuteczność szczepionki) \times współczynnik hospitalizacji u nieszczepionych (liczba/100 tys.) \times liczba zaszczepionych	$\text{liczba hospitalizacji}$ (nieszczepieni) = współczynnik hospitalizacji u nieszczepionych (liczba/100 tys.) \times liczba nieszczepionych	$\text{liczba hospitalizacji} = \text{liczba}$ hospitalizacji (zaszczepieni) + liczba hospitalizacji (nieszczepieni)	-	$\text{koszt hospitalizacji} = \text{liczba}$ hospitalizacji \times koszt jednostkowy hospitalizacji
Zgony związane z gripą	$\text{liczba zgonów (zaszczepieni)} = VE$ (skuteczność szczepionki) \times współczynnik zgonów u nieszczepionych (liczba/100 tys.) \times liczba zaszczepionych	$\text{liczba zgonów (nieszczepieni)} =$ współczynnik zgonów u nieszczepionych (liczba/100 tys.) \times liczba nieszczepionych	$\text{liczba zgonów} = \text{liczba zgonów}$ (zaszczepieni) + liczba zgonów (nieszczepieni)	$\text{utrata QALY z powodu zgonu} =$ liczba zgonów \times zdyskontowana oczekiwana długość życia \times użyteczność w populacji docelowej	-
Łączne koszty i wyniki w populacji docelowej				$\text{utrata QALY} = \text{utrata QALY z}$ powodu grypy + utrata QALY z powodu zgonu	$\text{koszt} = \text{koszt szczepienia} + \text{koszt}$ wizyt + koszt hospitalizacji

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

3.7 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

3.7.1 Charakterystyka modelowanej populacji

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

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

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

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

może być utrudniona, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej dla chorób zakaźnych są zwyczajowo prezentowane w przeliczeniu na szerszą populację (np. całą populację docelową lub populację która otrzyma szczepienie). Należy przy tym zaznaczyć, że podejście to nie wpływa na oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen progowych ocenianej interwencji. Wyniki niniejszej analizy przedstawiono w przeliczeniu na populację dzieci, która – zgodnie z deklarowanymi przez wnioskodawcę dostawami szczepionki VaxigripTetra w najbliższych sezonach – otrzyma szczepionkę VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych w aptece. Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie wpływu na budżet (*BIA VaxigripTetra 2021*), liczba dzieci z rozważanej populacji docelowej, która otrzyma szczepionkę VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych, wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęcie, że modelowaną populację stanowią osoby zaszczepione, sprowadza się do porównania strategii pełnej (100%) wyszczepialności ze strategią braku szczepienia. Dodatkowo w wersji elektronicznej modelu wprowadzono możliwość prezentacji wyników w przeliczeniu na całą populację docelową dzieci w wieku <2 i 5-17 lat w Polsce (5,6 mln osób w podgrupach wiekowych < 2 lat [560 tys. osób] oraz od 5 do 17 lat [5 mln osób]; *GUS 2020a* oraz Rozdział 10.2, Tabela 37) z jednoczesnym założeniem jedynie częściowej wyszczepialności).

Średni wiek osoby z populacji docelowej (0,7 roku w podgrupie wiekowej < 2 lat oraz 11 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat) obliczono w oparciu o aktualną strukturę wiekową ludności w Polsce, przedstawioną w opracowaniu informacji statystycznych Głównego Urzędu Statystycznego, dotyczących stanu i struktury oraz ruchu naturalnego w przekroju terytorialnym w 2020 r. ([*GUS 2020a*]; zob. Rozdział 10.2, Tabela 37). Parametr ten wykorzystano następnie do obliczenia przeciętnego dalszego trwania życia (i w konsekwencji średniej utraty lat życia z powodu zgonu) osoby z populacji docelowej. W tym celu, z publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny tablic trwania życia (najbardziej aktualne dane na 2019 r.) odczytano przeciętne dalsze trwanie życia u kobiet i mężczyzn, którzy dożyli średniego wieku w populacji docelowej (78 lat w podgrupie wiekowej < 2 lat oraz 68 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat). Oczekiwane lata dalszego życia, wynoszące odpowiednio 81,75 lat (kobiety) i 74,07 lat (mężczyźni) w podgrupie wiekowej < 2 lat oraz 72,12 lat (kobiety) i 64,43 lat (mężczyźni) w podgrupie

wiekowej od 5 do 17 lat, zważono strukturą płci w populacji docelowej wg danych GUS za 2020 r. (51,4% płci męskiej i 48,6% płci żeńskiej w wieku poniżej 2 lat oraz 51,3% płci męskiej i 48,7% płci żeńskiej w podgrupie wiekowej 5-17 lat; zob. także Rozdział 10.2, Tabela 38).

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

Tabela 5. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej z wyszczególnieniem podgrup wiekowych < 2 lat i 5-17 lat.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji (docelowej / szczepionych w ramach wykazu aptecznego)		
Liczebność populacji docelowej, w tym:	wiek < 2 lat:	
	wiek 5-17 lat:	
Płeć żeńska	wiek < 2 lat:	
	wiek 5-17 lat:	
Płeć męska	wiek < 2 lat:	
	wiek 5-17 lat:	
Przeciętne dalsze trwania życia		
Średni wiek w populacji docelowej	wiek < 2 lat:	0,68
	wiek 5-17 lat:	10,92
Przeciętne dalsze trwanie życia *	wiek < 2 lat:	77,80
	wiek 5-17 lat:	68,17

* obliczone dla średniego wieku osoby z populacji docelowej (0,7 roku w podgrupie wiekowej < 2 lat oraz 11 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat), jako średnie dalsze trwania życia kobiet (81,75 lat w podgrupie wiekowej < 2 lat i 72,12 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat) i mężczyzn (74,07 lat w podgrupie wiekowej < 2 lat i 64,43 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat) ważone strukturą płci (51,4% - męska i 48,6% - żeńska w wieku poniżej 2 lat oraz 51,3% - męska i 48,7% - żeńska w podgrupie wiekowej 5-17 lat).

3.7.2 Wyszczepialność przeciw grypie

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

- wykorzystane w modelu historyczne wskaźniki zachorowalności na grypę dotyczyły populacji częściowo zaszczepionej, w związku z czym wyznaczenie wskaźników zachorowalności w hipotetycznych populacjach: nieszczepionej oraz całkowicie zaszczepionej wymagało założenia poziomu wyszczepialności dla szczepionki, występującego w sezonach z których zaczerpnięto dane epidemiologiczne (2015/2016 i późniejsze),

- jak wspomniano w Rozdziale 3.6, model umożliwia porównanie strategii z założeniem częściowej wyszczepialności populacji docelowej.

Dane dotyczące historycznego poziomu wyszczepialności przeciw grypie u osób w wieku od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18 roku życia w Polsce zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl (OPZG 2020). Dla grupy poniżej 2 lat przyjęto dane z podgrupy wiekowej 0-4 lat, a dla przedziału wiekowego 5-17 lat – dane z podgrupy wiekowej 5-14 lat. Wyszczepialność w tych podgrupach wiekowych (0-4 i 5-14 lat) w sezonach od 2015/2016 do 2019/2020 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w grupie wiekowej od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18 roku życia w sezonach 2015/2016-2019/2020 w Polsce (OPZG 2020).

Przedział wiekowy/Sezon:	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	Średnia*
0-4 lat	0,73%	0,74%	0,76%	0,83%	1,04%	0,82%
5-14 lat	1,31%	1,31%	1,30%	1,39%	1,39%	1,34%

* średnia wyszczepialność ważona liczebnością populacji osób w wieku 0-4 lat oraz 5-14 lat w Polsce w danym sezonie – na podstawie roczników demograficznych GUS).

Zgodnie z zakresem danych epidemiologicznych PZH użytych w analizie podstawowej (sezony od 2015/2016 do 2019/2020), historyczną wyszczepialność przyjęto na poziomie średniej z 5 sezonów, tj. 0,82% w podgrupie wiekowej 0-4 lat oraz 1,34% w podgrupie wiekowej 5-14 lat. Odsetki te wykorzystano do oszacowania wskaźników zachorowalności dla strategii braku zaszczepienia.

Jak wspomniano w Rozdziale 3.7.1, modelowanie w analizie podstawowej przeprowadzono dla liczebności populacji, która – zgodnie z deklarowaną wielkością dostaw – otrzyma szczepionkę VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych, wyszczepialność w rozważonej populacji ustawiono na poziomie 100% (porównanie strategii pełnego zaszczepienia względem braku szczepienia).

3.7.3 Parametry epidemiologiczne

3.7.3.1 Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób

Za punkt wyjścia do oszacowania liczby wizyt z powodu grypy w sezonie epidemicznym posłużyły dane o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę w Polsce, publikowane przez NIZP-PZH w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>). Dane PZH pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki

ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz dane przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach PZH wykazywana jest grypa (rozpoznana klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji. Ponieważ dane PZH uwzględniają zachorowania zgłaszane do lekarza, w dalszych obliczeniach założono, że raportowana zachorowalność jest tożsama z liczbą wizyt u lekarza.

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

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

Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę w Polsce w ostatnim sezonie grypowym (2019/2020) wyniosła 927 tys. przypadków w grupie wiekowej poniżej 0-4 lat (współczynnik 48 466,28 na 100 tys. osób) oraz 869 tys. przypadków w grupie wiekowej 5-14 lat (współczynnik 21 969,56 na 100 tys. osób). W przypadku średniej z 5 ostatnich sezonów grypowych (od 2015/2016 do 2019/2020), liczba ta wynosiła odpowiednio: 1 mln przypadków w grupie wiekowej poniżej 0-4 lat (współczynnik 48 285,70 na 100 tys. osób) oraz 1 mln przypadków w grupie wiekowej 5-14 lat (współczynnik 25 971,89 na 100 tys. osób).

Oszacowanie liczby przypadków grypy prawdziwej (wywołanej przez wirusa grypy typu A i B) spośród wszystkich zgłoszonych do PZH przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę wykonano na podstawie danych z tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH dotyczących analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi celem laboratoryjnego potwierdzenia przyczyny zachorowania o charakterze grypy. Odsetek wyników dodatnich (tj.

odsetek zbadanych próbek, u którego potwierdzono obecność wirusa grypy typu A lub B), przedstawiono dla ostatniego sezonu (2019/2020) oraz ostatnich pięciu sezonów (od 2015/2016 do 2019/2020). Średni odsetek wyników dodatnich na obecność zakażenia wirusami grypy typu A i B w sezonie 2019/2020 oszacowano w podgrupie 0-4 lat na 51,49% oraz w podgrupie 5-14 lat na 57,91%. Średni wynik liczby przypadków grypy z ostatnich pięciu sezonów, to 47,66% w podgrupie 0-4 lat oraz 54,53% w podgrupie 5-14 lat. Szczegóły dotyczące odsetków potwierdzonych przypadków zakażenia wirusem grypy zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7. Odsetek potwierdzonych laboratoryjnie przypadków zakażeń wirusem grypy w poszczególnych sezonach.

Sezon	Odsetek potwierdzonych laboratoryjnie zakażeń wirusem grypy w podgrupie wiekowej	
	0-4 lat	5-14 lat
2015/2016	45,17%	46,91%
2016/2017	43,32%	54,91%
2017/2018	44,76%	59,40%
2018/2019	57,19%	61,16%
2019/2020	51,49%	57,91%
Średnia w sezonie	47,66%	54,53%

Raportowane przez PZH liczby zachorowań na grypę lub choroby grypopodobne (ILI) oraz szacowane liczby przypadków zakażeń wirusem grypy A i B w przeliczeniu na 100 tys. osób w populacji, odpowiednio dla podgrup wiekowych od 6. do 23. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia, obliczone jako iloczyn zapadalności na ILI oraz procentowego udziału zakażeń wirusem grypy typu A lub B wśród pacjentów z ILI, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba wizyt związanych z grypą lub chorobą grypopodobną łącznie (ILI) oraz grypą (zakażenie wirusem grypy typu A i B) w poszczególnych sezonach.

Sezon	Liczba wizyt na 100 tys. osób			
	łącznie grypa i podejrzenia grypy (ILI)		W tym: grypa (wywołana wirusem grypy typu A lub B)	
	0-4	5-14	0-4	5-14
2015/2016	50 458,2	25 374,7	22 793,8	11 903,1
2016/2017	57 842,2	27 135,7	25 058,9	14 899,5
2017/2018	25 262,9	30 730,3	11 307,0	18 254,8
2018/2019	59 399,0	24 649,2	33 972,7	15 075,6
2019/2020	48 466,3	21 969,6	24 953,8	12 723,5
Średnia w sezonie	48 285,7	25 971,9	23 010,7	14 163,0

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

W analizie założono, że przypadki zgłaszane do lekarza stanowią 42% wszystkich chorych (*Bayer 2014*), co oznacza, że na każdą wizytę z powodu grypy przypada 1,38 przypadków niekonsultowanych, zarówno w przypadku zachorowań u dzieci poniżej 2 lat jak i dzieci i młodzieży od 5 do 17 lat. Ponieważ jednak u chorych niezgłaszających się do lekarza uwzględniano w modelu jedynie koszty leków (które w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 0 zł), nie naliczając konserwatywnie m.in. utraty użyteczności, parametr ten nie wpływał na wyniki w analizie podstawowej.

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

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

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

Ocenę rzeczywistej liczby hospitalizacji i zgonów z powodu grypy utrudnia również fakt, że w szpitalach bardzo rzadko wykonuje się badania laboratoryjne w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy np. u chorych z zapaleniem płuc; ponadto, w momencie wystąpienia wtórnych powikłań grypy, stanowiących faktyczną przyczynę zgonu / hospitalizacji, zakażenie jest już często niewykrywalne.

Mając na uwadze bardzo niską wiarygodność danych NIZP-PZH, liczbę zgonów z powodu grypy u osób od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO. Oszacowania EuroMOMO zostały także wskazane przez Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii dr I. Paradowską-Stankiewicz jako najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących śmiertelności związanej z grypą. EuroMOMO (www.euromomo.eu) jest siecią, powołaną we współpracy z Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Światową Organizacją Zdrowia (WHO) w celu cotygodniowego monitorowania umieralności z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski). Począwszy od 2013 r., w ramach sieci EuroMOMO realizowany jest nowy projekt dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z grypą (z ang. *excess influenza-attributable mortality*) w Europie, w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO. Narzędzie FluMOMO umożliwia oszacowanie dodatkowej liczby zgonów (w przeliczeniu na 100 tys. osób w danej grupie wiekowej) spowodowanych wirusem grypy, w oparciu o szereg danych wejściowych, w tym cotygodniowej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, aktywności grypy w tym okresie oraz zmian temperatury powietrza.

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

Na chwilę obecną w ramach projektu FluMOMO oszacowano umieralność związaną z grypą w Europie w sezonach od 2013/2014 do 2017/2018 (*Nielsen 2019*). W celu zachowania spójności z zakresem sezonów uwzględnionych w oszacowaniu wskaźników zachorowań i hospitalizacji z PZH, w analizie podstawowej wykorzystano uśrednione współczynniki śmiertelności od sezonu 2015/2016 włącznie, tj. z ostatnich trzech sezonów, dla których udostępnione są takie informacje (brak dostępnych informacji dla

sezonów 2018/2019 oraz 2019/2020), oszacowane oddzielnie dla grup wiekowych 0-4, 5-14 a następnie uśrednione z trzech sezonów (Tabela 9).

Tabela 9. Współczynnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. Nielsen 2019).

Sezon/Przedział wiekowy	0-4 lat	5-14 lat
2013/2014	0,69	0,22
2014/2015	0,69	0,22
2015/2016	0,69	0,22
2016/2017	1,05	0,11
2017/2018	0,14	0,11
Średnia (3 sezony)	0,63	0,15

Współczynniki zgonów oszacowane analogicznie w oparciu o liczby zgonów raportowane przez PZH testowano w ramach analizy wrażliwości.

Liczbę hospitalizacji / 100 tys. osób w grupie poniżej od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia oszacowano oparciu o dane NIZP-PZH. Dane dot. liczby hospitalizacji z powodu ILI są dostępne jedynie ogółem (łącznie we wszystkich grupach wiekowych) oraz dzieci (0-14 lat). Zgodnie z raportem NIZP-PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku”, liczba skierowań do szpitala z powodu grypy i podejrzenia zachorowań na grypę w 2019 roku wyniosła 18 198 ogółem, w tym 10 379 u dzieci (0-14 lat) (PZH 2019). Ze względu na brak bardziej szczegółowego rozkładu założono, że wskaźnik hospitalizacji jest jednakowy w grupach 6-23 mies. oraz 5-17 lat i równy wskaźnikowi hospitalizacji w populacji 0-14 lat wg PZH. Jako że liczby hospitalizacji raportowane przez PZH obejmują wszystkie przypadki ILI, tj. zarówno grypę jak i podejrzenia zachorowań na grypę, założono, że udział grypy prawdziwej w łącznej liczbie hospitalizacji z powodu ILI będzie równy odsetkowi potwierdzeń laboratoryjnych grypy w danym sezonie epidemicznym. Innymi słowy w analizie podstawowej (uśrednione dane z pięciu sezonów) przyjęto, że liczba hospitalizacji związanych z grypą prawdziwą będzie stanowić 47,66% (w podgrupie 0-4 lat) oraz 54,53% (w podgrupie 5-14 lat) wszystkich hospitalizacji z powodu ILI, tj. zgodnie z założonym odsetkiem wyników dodatnich na obecność zakażenia wirusami grypy typu A i B w populacji w podanych przedziałach wiekowych w sezonie 2019/2020.

Tabela 10. Kalkulacja współczynnika hospitalizacji z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. danych PZH).

Sezon/Przedział wiekowy	Wskaźnik hospitalizacji w powo- du ILI		Odsetek laboratoryjnych potwier- dzeń grypy		Wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy prawdziwej	
	0-14 lat	5-14 lat	0-4 lat	5-14 lat	0-4 lat	5-14 lat
2013/2014	168,3	168,3	45,17%	46,91%	76,03	78,95
2014/2015	165,6	165,6	43,32%	54,91%	71,74	90,92

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Sezon/Przedział wiekowy	Wskaźnik hospitalizacji w powodu ILI		Odsetek laboratoryjnych potwierdzeń grypy		Wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy prawdziwej	
	0-14 lat	5-14 lat	0-4 lat	5-14 lat	0-4 lat	5-14 lat
2015/2016	117,9	117,9	44,76%	59,40%	52,76	70,03
2016/2017	154,9	154,9	57,19%	61,16%	88,60	94,74
2017/2018	171,5	171,5	51,49%	57,91%	88,28	99,30
Średnia	155,6	155,6	47,66%	54,53%	74,17	84,87

Zestawienie współczynników przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Współczynniki hospitalizacji i śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.) – analiza podstawowa.

Parametr	0-4 lat	5-14 lat	Źródło
Wskaźnik hospitalizacji (na 100 tys.)	74,17	84,87	Na podst. danych PZH (średnia z sezonów 2015/2016 do 2019/2020)
Wskaźnik śmiertelności (na 100 tys.)	0,63	0,15	Na podst. danych EuroMOMO (średnia z sezonów 2015/2016 do 2017/2018)

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

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

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

Liczbę występowania szczepów wirusa grypy A i B wśród laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy w ostatnich pięciu sezonach (2015/2016-2019/2020) w poniższej tabeli.

VaxigripTetra®

czterowalenta inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Tabela 12. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).

Sezon/Parametr	Typ A	Typ B	Typ A, podtyp	
			H1N1	H3N2
2015/2016	43	328	272	2
2016/2017	439	6	0	173
2017/2018	156	505	46	7
2018/2019	60	4	272	15
2019/2020	229	17	65	27
Ogółem	927	860	655	224

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

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

Tabela 13. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).

Sezon/Parametr	Typ A	Typ B	Typ A, podtyp	
			H1N1	H3N2
2015/2016	49,15%	50,85%	99,27%	0,73%
2016/2017	99,03%	0,97%	0,00%	100,00%
2017/2018	29,27%	70,73%	86,79%	13,21%
2018/2019	98,86%	1,14%	94,77%	5,23%
2019/2020	94,97%	5,03%	70,65%	29,35%
Ogółem	67,74%	32,26%	74,52%	25,48%

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

Należy zaznaczyć, że rozkład występowania poszczególnych podtypów wprowadzono w modelu globalnym przede wszystkim na potrzeby porównania ze szczepionkami trójwalentnymi (które na chwilę obecną nie są już w praktyce stosowane). Ponadto, rozkład ten może wpływać na wyniki analizy (również w porównaniu z brakiem szczepienia) w sytuacji, gdy założona skuteczność szczepionki jest różna dla poszczególnych typów wirusa. W analizie podstawowej (szczegóły w Rozdziale 3.7.3.4) skuteczność szczepionki VaxigripTetra założono na jednakowym poziomie dla wszystkich typów wirusa, w związku z czym przedstawione częstości występowania poszczególnych typów wirusa grypy nie wpływają na wyniki analizy. Niemniej jednak, parametr ten ma znaczenie w wariancie analizy wrażliwości zakładającym skuteczność szczepionki zależną od szczepu (zob. Rozdział 3.7.3.4).

VaxigripTetra®

czterowalenta inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

3.7.3.4 Skuteczność szczepionki QIV przeciw grypie

Skuteczność (*VE, vaccine efficacy*) szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu grypie oraz zdarzeniom związanym z grypą określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL VaxigripTetra 2021*).

Głównych danych dotyczących *VE* w populacji pediatrycznej dostarczało badanie RCT, kontrolowane placebo *Pepin 2019*. Próba ta została przeprowadzona w 4 regionach (Afryka, Azja, Ameryka Południowa i Europa) podczas 4 sezonów grypowych, z udziałem ponad 5 400 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra (*N=2 721*) lub placebo (*N=2 715*) w odstępie 28 dni. Celem badania była ocena skuteczności szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie, wywołanej szczepem wirusa typu A i/lub szczepem wirusa typu B i wywołanej szczepami podobnymi do zawartych w szczepionce (określonych przez sekwencjonowanie).

Grypa potwierdzona laboratoryjnie została zdefiniowana jako choroba grypopodobna (ILI) (wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [trwającej co najmniej 24 godziny] jednocześnie z co najmniej jednym z następujących objawów: kaszel, przekrwienie nosa, wyciek wodnisty z nosa, zapalenie gardła, zapalenie ucha, wymioty lub biegunka) potwierdzona laboratoryjnie przez reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, z ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) i/lub hodowlą wirusa.

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

Tabela 14. Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na wirusa grypy (*Pepin 2019*).

Parametr	A/H1N1	A/H3N2	Typ B	Ogółem
Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na wirusa grypy	74,98%	48,50%	45,24%	50,98%

W analizie podstawowej założono jednakową skuteczność szczepionki (na poziomie 50,98%) niezależnie od podtypu wirusa, co jest uzasadnione niższą wiarygodnością oszacowań w podziale na szczepy (drugorzędowe punkty końcowe; niska częstość występowania podtypu A/H1N1 w badaniu). Założenie skuteczności szczepionki zależnej od podtypu wirusa przyjęto w analizie wrażliwości. W ramach AW testowano ponadto warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności, przyjętej na poziomie odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziału ufności raportowanego dla oszacowania podstawowego w badaniu *Pepin 2019* (50,98% [97% CI: 37,36%; 61,86%]).

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wpływu szczepionki na zdarzenia związane z gripą – hospitalizacje i zgony (różne definicje punktów końcowych, brak danych ze względu na typ wirusa), w analizie założono, że skuteczność szczepionek w zapobieganiu zdarzeniom uwzględnionym w modelu (wizyty, hospitalizacje, zgony) będzie taka sama jak skuteczność w odniesieniu do potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na gripę. Założenie to wydaje się racjonalne, gdyż zakładając, że szczepionka w jednakowym stopniu zapobiega wystąpieniu lżejszych jak i powikłanych przypadków grypy, procentowe zmniejszenie (tj. VE) liczby zdarzeń związanych z gripą powinno odpowiadać zbliżonemu procentowemu zmniejszeniu (tj. VE) liczby zachorowań. Analogiczne założenie przyjmowano także w wielu innych publikowanych modelach farmakoekonomicznych dla QIV (m.in. *Uhart 2016, Meier 2015*).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ponadto dwa scenariusze z założeniem skuteczności szczepionki QIV oszacowanej w warunkach rzeczywistej praktyki (w ramach projektów *DRIVE* i *i-MOVE*).

W pierwszym wariantcie uwzględniono wyniki skuteczności pochodzące z projektu *DRIVE*, włączonego również do analizy klinicznej (*AKL VaxigripTetra 2021*). Opublikowane w ramach projektu badanie *Sturman 2020* było badaniem kohortowym, wielośrodkowym, obejmującym regiony w 6 krajach europejskich: Austrii, Wielkiej Brytanii, Finlandii, Włoszech, Rumunii oraz Hiszpanii, w którym oceniano roczną skuteczność szczepionek przeciw grypie, w tym VaxigripTetra. W populacji uwzględniono dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat oraz dorosłych od 65 do 100 lat, u których potwierdzono gripę lub chorobę grypopodobną (ILI) w sezonie 2018/2019. Zgodnie z informacją zamieszczoną przez autorów, szczepionkę VaxigripTetra otrzymało około 1/3 włączonych do badania dzieci.

W drugim wariantcie uwzględniono informacje odnalezione w publikacji *Rose 2020*, w której zamieszczono wyniki analizy *interim*, dotyczącej oszacowania skuteczności szczepionki przeciw grypie (TIV lub QIV) w sezonie 2019/2020, w ramach projektu *i-MOVE*. Autorzy *Rose 2020* przeprowadzili ocenę na podstawie 6 badań, obejmujących ośrodki w 11 krajach europejskich. We włączonych do publikacji próbach monitorowano osoby, u których zidentyfikowano (w zależności od włączonego badania): objawy zakażenia wirusem grypopodobnym (w tym gorączkę, bóle mięśni i zaburzenia ze strony układu oddechowego), chorobę grypopodobną (ILI) lub ostre zakażenie dróg oddechowych (ARI). W zależności od badania, włączona populacja obejmowała osoby ≥ 6 miesiąca życia, ≥ 65 lat lub bez względu na wiek. W wynikach analizy podstawowej odnaleziono dane dotyczące skuteczności szczepionek QIV wśród dzieci w przedziałach wiekowych w zależności od włączonego badania: 0-17 lat (w badaniach z ośrodków w Europie [EU-PC] oraz w Danii [DK-PC]), 0-14 lat (w próbie z ośrodków z Hiszpanii [ES-PC]) i 2-17 lat (w badaniu z ośrodków w Wielkiej Brytanii [UK-PC]).

W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie obejmujące zestawienie wyników oceny skuteczności szczepionki QIV w ramach analizy wrażliwości w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

Tabela 15. Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na grypę – porównanie wyników analizy podstawowej i analizy wrażliwości.

Wariant analizy	Źródło	Skuteczność szczepionki, %
Analiza podstawowa		
Podstawowy	<i>Pepin 2019</i>	50,98%
Analiza wrażliwości		
Wrażliwości (skuteczność zależna od typu wirusa)	<i>Pepin 2019</i>	wzgl. A/H1N1: 74,98% wzgl. A/H3N2: 48,50% wzgl. B: 45,24%
Wrażliwości (minimalna skuteczność)	<i>Pepin 2019</i>	37,36% (dolna granica 97% CI dla oszacowania podstawowego)
Wrażliwości (maksymalna skuteczność)	<i>Pepin 2019</i>	61,86% (górną granicę 97% CI dla oszacowania podstawowego)
Wrażliwości (alternatywne źródło- RWE)	<i>Stuurman 2020 (DRIVE)</i>	54%
Wrażliwości (alternatywne źródło- RWE)	<i>Rose 2020 (I-MOVE)</i>	65,75%

3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia

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

- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji liczby zachorowań na grypę,
- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji śmiertelności związanej z grypą.

Oszacowanie składowej efektu wynikającej ze zmniejszenia liczby przypadków grypy wymagało wyznaczenia utraty użyteczności oraz – w dalszej kolejności – utraty QALY związanej z wystąpieniem epizodu grypy. W tym celu, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) *AOTMiT 2016*, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, którego wyniki omówiono szczegółowo w załączniku (zob. Rozdział 10.4). Proces wyboru użyteczności do analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 3.7.4.1.

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku śmiertelności związanej z grypą wykorzystano użyteczności w populacji ogólnej ze względu na wiek, zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla

kwestionariusza EQ-5D w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę (Golicki 2017). Szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 3.7.4.2

3.7.4.1 Utrata użyteczności związana z gripą

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

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

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z gripą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 10.4).

Zakres odnalezionych wartości utraty QALY z powodu epizodu grypy był szeroki: od 0,0075 do 0,031 przypadku grypy wymagającej hospitalizacji oraz od 0,0040 do 0,0146 dla grypy leczonej ambulatoryjnie.

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

W analizie podstawowej uwzględniono średnią utratę QALY oszacowaną na podstawie badania *Hollmann 2013* dla epizodów grypy leczonej ambulatoryjnie (0,008 QALY, obliczona na podstawie średniej utraty użyteczności w populacji dzieci (0,42) i mediany czasu trwania epizodu grypy (7 dni)), biorąc pod uwagę:

- pomiar użyteczności z użyciem kwestionariusza EQ-5D, rekomendowanej metody w Wytycznych HTA (*AOTMiT 2016*),
- wysoką jakość metodologiczną badania (stosunkowo duża liczebność próby, pomiar użyteczności przed, w trakcie i po zakończeniu choroby)
- wartość zawierała się pośrodku zidentyfikowanego zakresu (0,0040 - 0,0146).

Ostatecznie, utrata QALY przypadająca na jeden epizod grypy wynosi 0,008 w analizie podstawowej. Przyjęta wartość jest bardzo zbliżona do średniej utraty QALY w innych badaniach o wysokiej wiarygodności - *van Hoek 2011* i *Baguelin 2010* (0,007-0,008).

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnej i maksymalnej utraty QALY, przyjmując następujące wartości:

- Minimalne: 0,0047 (grupa 6-23 mies.) i 0,0040 (grupa 5-17 lat) – na podstawie *Yang 2017*
- Maksymalne: 0,0146 (obie grupy wiekowe) – na podstawie *Thommes 2015* i *Mennini 2018*

Podsumowując, każda wizyta z powodu grypy jest równoznaczna z utratą efektu w wysokości 0,008 QALY w analizie podstawowej. W modelu założono konserwatywnie, że utrata QALY nie występuje w przypadkach grypy nie zgłaszanej do lekarza, leczonej samodzielnie przez chorego.

3.7.4.2 Użyteczność w populacji ogólnej

Średnią użyteczność w populacji ogólnej osób w populacji docelowej obliczono na podstawie wyników polskiego badania norm populacyjnych EQ-5D (*Golicki 2017*); zob. Tabela 16.

Tabela 16. Użyteczność w populacji ogólnej Polski (na podst. *Golicki 2017*).

Grupa wiekowa	Użyteczność (SE)	Źródło
0-18 lat	0,963 (0,003)	przyjęte założenie
18-24 lat	0,963 (0,003)	
25-34 lat	0,953 (0,003)	
35-44 lat	0,938 (0,003)	
45-54 lat	0,898 (0,006)	<i>Golicki 2017</i>
55-64 lat	0,856 (0,005)	
65-74 lat	0,813 (0,008)	
≥ 75 lat	0,723 (0,011)	

Ze względu na brak informacji odnośnie użyteczności dla grupy wiekowej < 18 lat przyjęto założenie, że średnia użyteczność dla tej grupy wiekowej odpowiada średniej użyteczności dla najbliższego przedziału wiekowego (18-24): 0,963 (SE: 0,003). Wynik ten wykorzystano, wraz z oszacowaniem dyskontowanego czasu dalszego przeżycia, do obliczenia utraconych QALY wynikających z przedwczesnych zgonów spowodowanych gripą i powikłaniami pogrypowymi.

3.7.5 Koszty

W analizie kosztów wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- Koszty szczepionek,
- Koszty związane z leczeniem grypy.

możliwości produkcyjnych szczepionek przeciw grypie), wydaje się że udział szczepionych pierwszorazowo nie będzie przekraczał przyjętego poziomu i dodatkowo będzie zmniejszać się w kolejnych sezonach. W związku z powyższym przyjęty odsetek 50% można uznać za oszacowanie konserwatywne.

Odnosząc powyższe założenia do przedziałów wiekowych populacji ujętych we wnioskowanym wskazaniu, oszacowano – wykorzystując strukturę wiekową populacji Polski w 2020 roku (*GUS 2020*; zob. także Załącznik 10.2) – że drugiej dawkę szczepionki będzie wymagało 83% dzieci do 2 lat oraz 15% osób w wieku 5-17 lat.

Koszt szczepienia jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych z częściową odpłatnością, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszt szczepienia jednego pacjenta produktem VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych, zależnie od grupy wiekowej i perspektywy.

Typ świadczenia	Grupa wiekowa 6-23 mies.		Grupa wiekowa 5-17 lat	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Koszt jednego szczepienia	■	■	■	■
Średnia liczba dawek	1,83		1,15	
Koszt szczepienia jednego pacjenta	■	■	■	■

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

3.7.5.2 Koszty innych szczepionek (analiza minimalizacji kosztów)

W analizie minimalizacji kosztów szczepionkę VaxigripTetra refundowaną – zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania – w ramach wykazu aptecznego, porównano z:

- Szczepionką Influvac Tetra (pełnopłatne nabycie w aptece lub poradni), u dzieci w wieku 5-17 lat (Influvac Tetra nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci poniżej 2 lat)
- Szczepionką VaxigripTetra dostępną na aktualnie obowiązujących zasadach (pełnopłatne nabycie szczepionki w aptece lub poradni), u dzieci w wieku 6-23 mies. oraz 5-17 lat.

Należy przy tym zaznaczyć, że założenie kosztu świadczenia zakupu szczepionki w poradni na poziomie urzędowej ceny hurtowej brutto jest pewnym uproszczeniem, gdyż w praktyce wysokość narzutu naliczanego na cenę zakupu szczepionki przez podmiot prowadzący działalność leczniczą (pokrywającego koszty, które w tym zakresie ponosi, w szczególności koszt materiałów i koszt przechowywania szczepionki) nie jest urzędowo regulowana i może różnić się w zależności od świadczeniodawcy. Ponadto szczepionka VaxigripTetra w kanale pozaaptecznym jest sprzedawana również w opakowaniu zawierającym 10 ampułkostrzykawkę, co może nieznacznie wpłynąć na koszt jednostkowy szczepionki.

Podobnie jak VaxigripTetra, szczepionka Influvac Tetra powinna być podana w dwóch dawkach świadczeniobiorcom w wieku poniżej 9 lat, którzy nie byli wcześniej zaszczepieni przeciwko grypie (ChPL In- fluvac Tetra). W związku z powyższym, w analizie założono jednakowy odsetek dzieci z podwójną dawką dla każdej ze szczepionek (na poziomie przyjętym dla VaxigripTetra, szczegóły w Rozdziale 3.7.5.1).

3.7.5.3 Koszty leczenia grypy

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

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

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

W analizie wrażliwości, koszt wizyty POZ przyjęto na podstawie analizy kosztów leczenia POChP w Polsce (EY 2017). W analizie tej, średni koszt porady rozliczanej wg stawki kapitacyjnej oszacowano na 35,70 zł w oparciu o dane uzyskane od NFZ jako stosunek kosztu kapitacji w świadczeniach lekarza POZ ogółem do liczby porad lekarza udzielonych w ramach kapitacji ogółem (obejmujące wszystkie grupy JGP A00-Z99). Średni koszt porady przyjęto na poziomie 35,70 zł (stan na 2014 r.). Po aktualizacji o skumulowany

indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2019, wynoszący 107,68% (<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>), koszt wizyty w POZ w analizie wrażliwości przyjęto na poziomie 38,44 zł.

W analizie podstawowej nie uwzględniano także kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy. Preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Spośród leków dostępnych na receptę, w leczeniu przyczynowym grypy stosuje się preparaty przeciwwirusowe: inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir – produkty lecznicze Ebilfumin i Tamiflu; zanamiwir - Relenza), amantadynę (Viregyt-K, Amantix) i rymantadynę (Rimantin). Żaden z leków przeciwwirusowych nie jest jednak refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia grypy (MZ 18/02/2021). Ograniczenie dla szerokiego zastosowania inhibitorów neuraminidazy stanowi również, poza wysoką ceną leku dla pacjenta, wymagane potwierdzenie grypy badaniem diagnostycznym (leki te działają tylko na określone typy wirusa), co wykonywane jest bardzo rzadko. W związku z powyższym, mając na uwadze brak refundacji i ograniczone zastosowanie leków przeciwwirusowych, koszty tych leków zostały pominięte jako mało istotne z perspektywy wydatków płatnika.

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

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

3.7.5.3.2 Koszty hospitalizacji

Hospitalizacja związana z grypą może być różnie klasyfikowana w systemie JGP w zależności od obecności i rodzaju powikłań (np. powikłania ze strony układu oddechowego lub krążenia). W analizach kosztów grypy w Polsce ocenia się, że w większości przypadków hospitalizacja jest raportowana jako pozaszpitalne lub wirusowe zapalenie płuc (*Kuchar 2007, Zawłocka 2016*). Zgodnie z badaniem *Zawłocka 2016*, dotyczącym analizy hospitalizacji związanej z zachorowaniem na grypę u pacjentów pediatrycznych,

założono, że niepowikłaną hospitalizację u dzieci rozlicza się jako grupę P03 (Choroby górnego odcinka dróg oddechowych), natomiast grypę z powikłaniami (np. zapaleniem płuc wirusowym [J10.0]) można rozliczyć jako grupę D18 (Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe). Wycenę poszczególnych grup, zaczerpniętą z portalu Statystyki NFZ (wartość jednostek hospitalizacji w 2019 r.), jak również kalkulację średniego - ważonego częstością występowania hospitalizacji bez powikłań i z powikłaniami w badaniu (odpowiednio 63,1% i 36,9%). – kosztu hospitalizacji przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Koszt hospitalizacji związanej z grypą u dzieci.

Grypa	Częstość (Zawłocka 2016)	Grupa JGP	Koszt jednostkowy grupy (Statystyki NFZ)	Koszt ważony hospitalizacji
Powikłana	36,9%	D18	5 002,55 zł	1 847,10 zł
Niepowikłana	63,1%	P03	1 533,44 zł	967,25 zł
łącznie	100%	-	-	2 814,34 zł

Średni ważony koszt hospitalizacji oszacowano na 2 814,34 zł. Wartość tę przyjęto jako oszacowanie podstawowe kosztu hospitalizacji z powodu grypy w modelu.

W analizie wrażliwości rozważono dwa skrajne oszacowania kosztu hospitalizacji:

- Minimalne oszacowanie (1 533,44 zł) oparto na średniej wartości dla grupy P03 – hospitalizacji bez powikłań;
- Maksymalny koszt (5 002,55 zł) przyjęto jako koszt dla grupy D18 – hospitalizacji z powikłaniami.

3.8 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

3.8.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 20. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej kosztów-użyteczności.

Parametr modelu	Przedział wiekowy	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Liczebność populacji modelu	< 2 lat	■	na podstawie średniej rocznej liczby szczepionych VaxigripTetra w ramach wykazu aptecznego, oszacowanej w BIA VaxigripTetra 2021
	5-17 lat	■	
Średni wiek [lata]	< 2 lat	0,68	na podstawie GUS 2020
	5-17 lat	10,92	
	< 2 lat	77,80	na podstawie GUS 2020

Parametr modelu	Przedział wiekowy	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Przeciętne dalsze trwanie życia [lata]	5-17 lat	68,17	
Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób z populacji	< 2 lat	23 010,7	na podstawie danych NIZP-PZH dot. liczby zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę (ILI) oraz odsetka potwierdzeń laboratoryjnych grypy spośród ILI; średnia z ostatnich 5 sezonów (2015/2016-2019/2020)
	5-17 lat	14 163,0	
Liczba hospitalizacji związanych z grypą / 100 tys. osób	< 2 lat	74,17	na podstawie danych NIZP-PZH dot. liczby hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowania na grypę (ILI) oraz odsetka potwierdzeń laboratoryjnych grypy spośród ILI; średnia z ostatnich 5 sezonów (2015/2016-2019/2020)
	5-17 lat	84,87	
Liczba zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób	< 2 lat	0,63	na podstawie danych modelu FluMOMO (Nielson 2019); średnia z ostatnich 3 sezonów (2015/2016-2017/2018)
	5-17 lat	0,15	
Udziały typów i szczepów wirusa grypy w poszczególnych sezonach	-	Typ A: 67,74%, w tym: A/H1N1: 74,52% A/H3N2: 25,48% Typ B: 32,26%	na podstawie danych NIZP-PZH; średnia z ostatnich 5 sezonów (2015/2016-2019/2020)
Skuteczność szczepionki (w zakresie redukcji zachorowań/hospitalizacji/zgonów) przeciwko wirusom grypy:	-	50,98%	<i>Pepin 2019</i>
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	ogółem	0,008	<i>Hollmann 2013</i>
Użyteczność w populacji ogólnej	<18lat	0,963	Założono jak dla grupy 18-24 lat
	18-24 lat	0,963	<i>Golicki 2017</i>
	25-34 lat	0,953	<i>Golicki 2017</i>
	35-44 lat	0,938	<i>Golicki 2017</i>
	45-54 lat	0,898	<i>Golicki 2017</i>
	55-64 lat	0,856	<i>Golicki 2017</i>
	65-74 lat	0,813	<i>Golicki 2017</i>
	≥75 lat	0,723	<i>Golicki 2017</i>
Koszt jednostkowy szczepionki przeciw grypie	ogółem	██████████ ██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Odsetek wymagający podania podwójnej dawki	< 2 lat	83%	Na podst. <i>ChPL VaxigripTetra 2020</i> i założeń własnych
	5-17 lat	15%	
Koszt podania szczepionki przeciw grypie	ogółem	0 zł	Podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ	ogółem	0 zł	Wizyty POZ rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną Leki stosowane w leczeniu grypy nie są refundowane z budżetu płatnika (leki objawowe – dostępne bez recepty; leki przeciwwirusowe

Parametr modelu	Przedział wiekowy	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Koszt hospitalizacji związanej z gripą	ogółem	2 814,34 zł	dostępne na receptę nie są refundowane w leczeniu grypy i nie mają szerszego zastosowania) Zawłocka 2016; NFZ- Statystyka JGP – Katalog Grup- 2019 r. (grupy P03, D18)
Roczna stopa dyskontowania wyników (utraconych lat życia i QALY)	-	3,5%	AOTMiT 2016

3.8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości / analiza scenariuszy

Zestawienie wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

Tabela 21. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych / uzasadnienie
Zakres wykorzystanych danych epidemiologicznych	5 ostatnich sezonów	ostatni sezon	Testowanie wpływu sezonowej zmienności zachorowań na gripę
		2 ostatnie sezony	
		3 ostatnie sezony	
		4 ostatnie sezony	
Liczba zgonów związanych z gripą / 100 tys. osób	0,63 (< 2 lat) 0,15 (5-17 lat)	Minimalna: 0,14 (< 2 lat) 0,03 (5-17 lat)	W oparciu o minimalne / maksymalne sezonowe wskaźniki zgonów wg EuroMOMO w ostatnich 5 latach
		Maksymalna: 1,09 (< 2 lat) 0,22 (5-17 lat)	
Liczba zgonów związanych z gripą / 100 tys. osób	Na podstawie danych EuroMOMO	Na podstawie danych PZH: 0,04 (< 2 lat) 0,04 (5-17 lat)	Konserwatywny wariant z założeniem (prawdopodobnie niedoszacowanych) wskaźników zgonów rejestrowanych przez PZH
Liczba hospitalizacji związanych z gripą / 100 tys. osób	74,17 (< 2 lat) 84,87 (5-17 lat)	Minimalna: 56,18 (< 2 lat) 64,28 (5-17 lat)	W oparciu o minimalne / maksymalne sezonowe wskaźniki hospitalizacji z powodu ILI wg EuroMOMO w ostatnich 5 latach
		Maksymalna: 81,71 (< 2 lat) 93,50 (5-17 lat)	
Liczba wizyt związanych z gripą / 100 tys. osób z populacji	23 010,7 (< 2 lat) 14 163,0 (5-17 lat)	Minimalna: 12 039,12 (< 2 lat) 11 980,43 (5-17 lat)	W oparciu o minimalne / maksymalne sezonowe wskaźniki ILI wg EuroMOMO w ostatnich 5 latach
		Maksymalna:	

Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych / uzasadnienie
		28 306,73 (< 2 lat) 16 757,86 (5-17 lat)	
Skuteczność szczepionki (w zakresie redukcji zachorowań/hospitalizacji/zgonów) przeciwko wirusom grypy	50,98%	Minimalna: 37,36%	Dolna granica 95% CI dla oszacowania podstawowego
		Maksymalna: 61,86%	Górna granica 95% CI dla wartości podstawowych (Golicki 2017)
		wzgl. A/H1N1: 74,98% wzgl. A/H3N2: 48,50% wzgl. B: 45,24%	Założenie różnej skuteczności ze względu na podtyp wirusa (Pepin 2019)
Źródło danych dot. skuteczności szczepionki	Badanie RCT (Pepin 2019)	Na podst. projektu DRIVE: 54%	W oparciu od wyniki skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki
		Na podst. projektu I-MOVE: 65,75%	
Odsetek szczepionych podwójną dawką	83% (<2 lat) 15% (5-17 lat)	Minimalny: 0%	Wariant skrajny (założenie pojedynczej dawki u 100% dzieci)
		Maksymalny: 100% (<2 lat) 30% (5-17 lat)	Wariant skrajny (założenie podwójnej dawki u 100% dzieci w wieku <9 lat)
Koszt farmakoterapii grypy	0 zł	24,44 zł (wyłącznie z perspektywy PPP+P)	Kuchar 2007
Koszt wizyty związanej z gripą	0 zł	38,44 zł	EY 2017
Koszt hospitalizacji związanej z gripą	2 814,34 zł	Minimalny: 1 533,44 zł	W oparciu o wycenę hospitalizacji dla grypy bez powikłań (grupa JGP: P03)
		Maksymalna: 5 002,55 zł	W oparciu o wycenę hospitalizacji dla grypy z powikłaniami (grupa JGP: D18)
Użyteczność w populacji ogólnej	<18lat: 0,963 18-24 lat: 0,963 25-34 lat: 0,953 35-44 lat: 0,938 45-54 lat: 0,898 55-64 lat: 0,856 65-74 lat: 0,813 ≥75 lat: 0,723	Minimalna: <18lat: 0,957 18-24 lat: 0,957 25-34 lat: 0,947 35-44 lat: 0,932 45-54 lat: 0,886 55-64 lat: 0,846 65-74 lat: 0,797 ≥75 lat: 0,701	Dolna granica 95% CI dla wartości podstawowych (Golicki 2017)
		Maksymalna: <18lat: 0,969 18-24 lat: 0,969 25-34 lat: 0,959 35-44 lat: 0,944 45-54 lat: 0,910 55-64 lat: 0,866 65-74 lat: 0,829 ≥75 lat: 0,745	Górna granica 95% CI dla wartości podstawowych (Golicki 2017)
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	0,008	Minimalna: 0,0047 (<2 lat) 0,0040 (5-17 lat)	W oparciu o inne badania włączone do przeglądu systematycznego (Yang 2017)

Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych / uzasadnienie
		Maksymalna: 0,0146	W oparciu o inne badania włączone do przeglądu systematycznego (<i>Thommes 2015 i Mennini 2018</i>)
Roczna stopa dyskontowania wyników (utraconych lat życia i QALY)	3,5%	0%	AOTMIT 2016

3.8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 10 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja

jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym mogą przyjmować nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości ujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, zużyte zasoby, użyteczności, prawdopodobieństwa i parametry kliniczno-demograficzne. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym $[0; 1]$ i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Z kolei parametry, dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu w probabilistycznej analizie wrażliwości CUA (PSA).

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Użyteczność w populacji ogólnej	<18lat: 0,963 18-24 lat: 0,963 25-34 lat: 0,953 35-44 lat: 0,938 45-54 lat: 0,898 55-64 lat: 0,856 65-74 lat: 0,813 ≥75 lat: 0,723	Normalny	Średnia (SE): <18lat: 0,963 (0,003) 18-24 lat: 0,963 (0,003) 25-34 lat: 0,953 (0,003) 35-44 lat: 0,938 (0,003) 45-54 lat: 0,898 (0,006) 55-64 lat: 0,856 (0,005) 65-74 lat: 0,813 (0,008) ≥75 lat: 0,723 (0,011)	Na podstawie średnich, SD i liczby pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu <i>Golicki 2017</i>
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	0,008	Normalny	Średnia = 0,008 SE = 0,001	Na podstawie średniej (0,41) i 95% CI (0,32; 0,51) dla utraty użyteczności w badaniu <i>Hollmann 2013</i>
Koszt hospitalizacji	2 814,34 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,22$, $\beta = 3,78$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $1\ 533,44\ \text{zł} + (5\ 002,55\ \text{zł} - 1\ 533,44\ \text{zł}) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 2 814,34 zł (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 1 533,44 zł i maksymalnej 5 002,55 zł (zgodnie ze skrajnymi wariantami deterministycznej AW)
Liczba Ili / 100 tys. (grupa wiekowa <2 lat)	48 285,7	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 4,05$, $\beta = 1,95$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $25\ 262,9 + (59\ 399,0 - 25\ 262,9) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 48 285,7 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 25 262,9 i maksymalnej 59 399,0, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Liczba Ili / 100 tys. (grupa wiekowa 5-17 lat)	25 971,9	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,74$, $\beta = 3,26$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $21\ 969,6 + (30\ 730,3 - 21\ 969,6) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 25 971,9 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 21 969,6 i maksymalnej 30 730,3, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Liczba hospitalizacji / 100 tys. (grupa wiekowa <2 lat)	155,6	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 4,23$, $\beta = 1,77$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $117,9 + (171,5 - 117,9) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 155,6 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 117,9 i maksymalnej 171,5, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Liczba hospitalizacji / 100 tys. (grupa wiekowa 5-17 lat)	155,6	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 4,23$, $\beta = 1,77$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $117,9 + (171,5 - 117,9) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 155,6 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 117,9 i maksymalnej 171,5, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Liczba zgonów / 100 tys. (grupa wiekowa <2 lat)	0,63	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,07$, $\beta = 2,93$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $0,14 + (1,09 - 0,14) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 0,63 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 0,14 i maksymalnej 1,09, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Liczba zgonów / 100 tys. (grupa wiekowa 5-17 lat)	0,15	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,68$, $\beta = 2,32$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $0,03 + (0,22 - 0,03) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 0,15 (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 0,03 i maksymalnej 0,22, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Odsetek z grypą prawdziwą spośród ILI (grupa wiekowa <2 lat)	47,7%	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 1,87$, $\beta = 4,13$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $43,3\% + (57,2\% - 43,3\%) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 47,7% (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 43,3% i maksymalnej 57,2%, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Odsetek z grypą prawdziwą spośród ILI (grupa wiekowa 5-17 lat)	54,5%	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,21$, $\beta = 2,79$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $46,9\% + (61,2\% - 46,9\%) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 54,5% (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 46,9% i maksymalnej 61,2%, przyjętych w oparciu o skrajne wartości z ostatnich 5 sezonów
Skuteczność szczepionki (VE)	50,98%	Beta	Średnia = 50,98% SE = 5,81%	Przy założeniu: średniej 50,98% (na poziomie z analizy podstawowej) i 97% przedziału ufności
Odsetek pacjentów z podwójną dawką szczepionki (grupa wiekowa <2 lat)	83%	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 4,98$, $\beta = 1,02$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $0\% + (100\% - 0\%) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 83% (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 0% i maksymalnej 100% (zgodnie ze skrajnymi wariantami deterministycznej AW)
Odsetek pacjentów z podwójną dawką szczepionki (grupa wiekowa 5-17 lat)	15%	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,00$, $\beta = 3,00$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $0\% + (30\% - 0\%) \cdot B[0;1]$	Przy założeniu: średniej 15% (na poziomie z analizy podstawowej), wartości minimalnej 0% i maksymalnej 30% (zgodnie ze skrajnymi wariantami deterministycznej AW)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

3.9 Walidacja modelu

3.9.1 Walidacja wewnętrzna

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

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

3.9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania szczepionki czterowalentnej w profilaktyce grypy u dzieci. Wyniki przeglądu przedstawiono w załączniku 10.5..

3.9.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na bezpośrednie wykorzystanie w modelu danych epidemiologicznych raportowanych przez PZH, uzyskane w modelu odsetki zachorowań na gripę pokrywają się ze średnimi wskaźnikami obserwowanymi w ostatnich sezonach w Polsce.

4 Wyniki analizy podstawowej

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

4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (CUA)

4.1.1 Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii profilaktycznego szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację docelową osób od 6. do 24. miesiąca oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 23. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego	VaxigripTetra	Brak szczepienia	
W przeliczeniu populację szczepionych VaxigripTetra				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	Koszty szczepionki	wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
		łącznie	■	
	Koszty leczenia grypy	wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
		łącznie	■	
	Łączny koszt	wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
		łącznie	■	
	Płatnika publicznego (PPP)	Koszty szczepionki	wiek < 2 lat	■
			wiek 5-17 lat	■
			łącznie	■
Koszty leczenia grypy		wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
		łącznie	■	
Łączny koszt		wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
		łącznie	■	
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego				
Płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)		Koszty szczepionki	wiek < 2 lat	■
			wiek 5-17 lat	■
	Koszty leczenia grypy	wiek < 2 lat	■	
		wiek 5-17 lat	■	
	Łączny koszt	wiek < 2 lat	■	

Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego	VaxigripTetra	Brak szczepienia	
Płatnika publicznego (PPP)	wiek 5-17 lat	■	■	
	Koszty szczepionki	wiek < 2 lat	■	■
		wiek 5-17 lat	■	■
	Koszty leczenia grypy	wiek < 2 lat	■	■
		wiek 5-17 lat	■	■
	Łączny koszt	wiek < 2 lat	■	■
		wiek 5-17 lat	■	■

4.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli i na wykresie zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych związanych z grypą dla porównywanych w modelu strategii szczepienia przeciw grypie, przypadających na całą populację docelową osób < 2 lat i 5-17 lat oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, w horyzoncie jednego sezonu grypowego.

Tabela 24. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.

Wynik zdrowotny	Przedział wiekowy	QIV	Brak szczepienia
W przeliczeniu na populację szczepionych VaxigripTetra			
Liczba zaszczepionych	wiek < 2 lat	■	■
	wiek 5-17 lat	■	■
	łącznie	■	■
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■
	wiek 5-17 lat	■	■
	łącznie	■	■
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza	wiek < 2 lat	■	■
	wiek 5-17 lat	■	■
	łącznie	■	■
Liczba hospitalizacji z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■
	wiek 5-17 lat	■	■
	łącznie	■	■
Liczba zgonów z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■
	wiek 5-17 lat	■	■
	łącznie	■	■
Liczba utraconych LY	wiek < 2 lat	■	■

Wynik zdrowotny	Przedział wiekowy	QIV	Brak szczepienia	
Liczba utraconych QALY	wiek 5-17 lat	■	■	
	łącznie	■	■	
	ogółem	wiek < 2 lat	■	■
		wiek 5-17 lat	■	■
	z powodu grypy	łącznie	■	■
		wiek < 2 lat	■	■
	w wyniku śmiertelności	wiek 5-17 lat	■	■
		łącznie	■	■
		łącznie	■	■
	W przeliczeniu na jednego zaszczepionego			
	Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■
		wiek 5-17 lat	■	■
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
Liczba hospitalizacji z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
Liczba zgonów z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
Liczba utraconych LY	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
ogółem	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
Liczba utraconych QALY z powodu grypy	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	
w wyniku śmiertelności	wiek < 2 lat	■	■	
	wiek 5-17 lat	■	■	

Strategia szczepienia z zastosowaniem QIV

■ w ciągu jednego sezonu

epidemicznego, w porównaniu ze strategią braku szczepienia przeciw grypie.

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Przedział wiekowy	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
wiek 5-17 lat	████████	████████
łącznie	████████	████████

Bez względu na perspektywę kosztów, ceny progowe produktu VaxigripTetra względem braku szczepienia są wyższe od ceny proponowanej przez Wnioskodawcę.

Tabela 30. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (vs Influvac Tetra).

Przedział wiekowy	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Wariant 1 – Influvac Tetra podstawą limitu w grupie		
wiek 5-17 lat	████████	████████
Wariant 2 – VaxigripTetra podstawą limitu w grupie		
wiek 5-17 lat	████████	████████

Tabela 31. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (vs Vaxigrip Tetra bez refundacji).

Przedział wiekowy	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Wariant 1 – Influvac Tetra podstawą limitu w grupie		
wiek < 2 lat	████████	████████
wiek 5-17 lat	████████	████████
łącznie	████████	████████
Wariant 2 – VaxigripTetra podstawą limitu w grupie		
wiek < 2 lat	████████	████████
wiek 5-17 lat	████████	████████
łącznie	████████	████████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

5 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

5.1 Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

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

Zestawienie wartości parametrów i założeń testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 3.8.2 (Tabela 21).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (w przeliczeniu na populację szczepionych), łącznie dla obu grup wiekowych (<2 lat i 5-17 lat), kolejno z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP). Wyniki AW w podziale na grupy wiekowe zamieszczono w załączniku (Rozdział 10.3).

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); populacja łączna (<2 lat.; 5-17 lat).

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 1	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba zachorowań na grypę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba zachorowań na grypę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); populacja łączna (<2 lat.; 5-17 lat).

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 1	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 2
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	████	████	████	████	████	████	████	████	████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	████	████	████	██	██	██	████	████	████

Analiza wrażliwości



VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

5.2 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W ramach analizy wrażliwości CMA przetestowano następujące warianty:

- Minimalny odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę szczepionki (0% w obu grupach wiekowych; zob. Tabela 21)
- Maksymalny odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę szczepionki (100% w grupie <2 lat i 30% w grupie 5-17 lat; zob. Tabela 21)

Wyniki AW przedstawiono kolejno dla porównania ze szczepionką Influvac Tetra (Tabela 34) oraz nierafinowaną szczepionką VaxigripTetra (Tabela 35).

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: VaxigripTetra vs Influvac Tetra (PPP+P, PPP); populacja w wieku 5-17 lat.

Wariant analizy	Strategia	Koszty [zł]	Dodatkowy koszt [zł]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Podstawowy	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
Minimalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
Maksymalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
██████████	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Podstawowy	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
Minimalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
Maksymalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████
██████████	VaxigripTetra	██████████	██████████
	Influvac Tetra	██████████	██████████

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych) vs VaxigripTetra (bez refundacji) (PPP+P, PPP); populacja w wieku <2 lat oraz 5-17 lat.

Wariant analizy	Strategia	Koszty [zł]	Dodatkowy koszt [zł]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Podstawowy	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
Minimalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
Maksymalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
██████████	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Podstawowy	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
Minimalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
Maksymalny odsetek z podwójną dawką	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████
██████████	VaxigripTetra (refundacja)	██████	██████
	VaxigripTetra (brak refundacji)	██████	██████

6 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (CUA)

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w przeliczeniu na łączną populację szczepionych w wieku <23 i 5-17 lat, kolejno z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy płatnika publicznego (PPP). Wyniki wygenerowano przeprowadzając 10 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

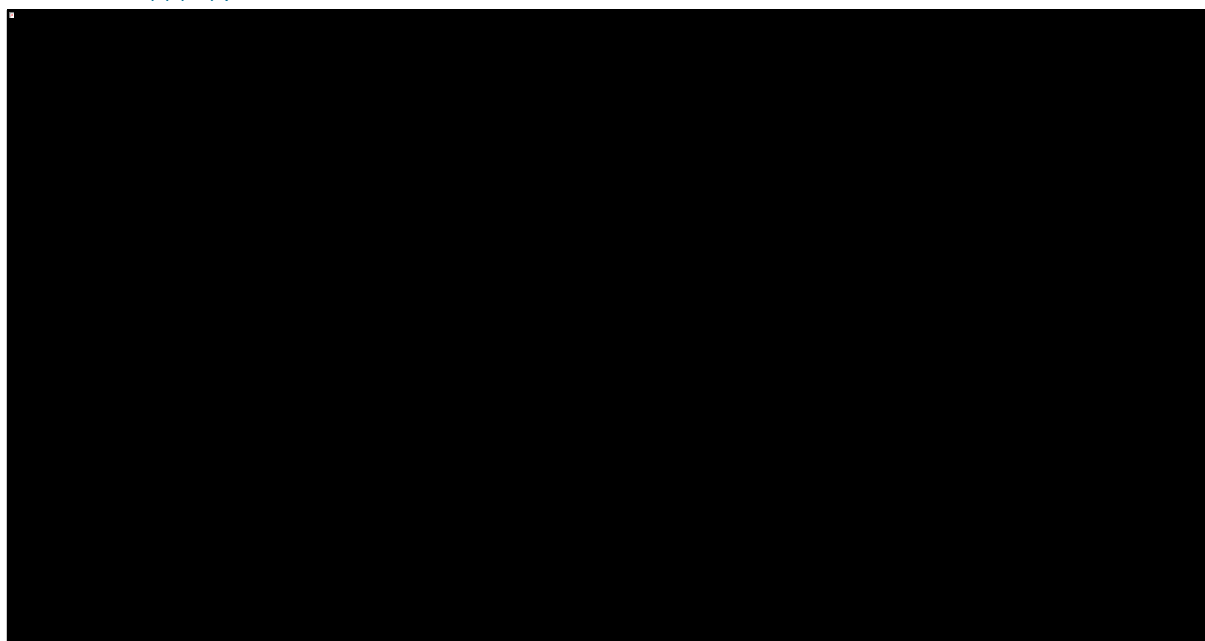
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.

Perspektywa	Wynik (QIV vs brak szczepienia)	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	Koszt inkrementalny	██████████	██████████	██████████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Koszt inkrementalny	██████████	██████████	██████████
	QALY inkrementalne	████	████	████
	ICUR	██████████	██████████	██████████

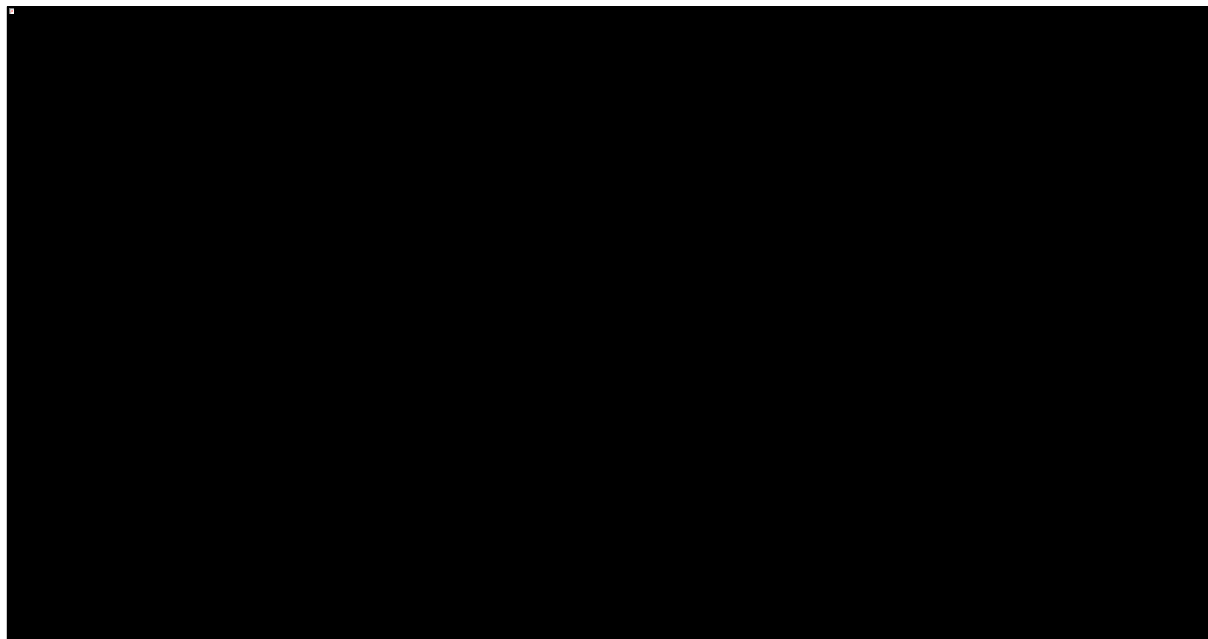
Wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wnioski z analizy podstawowej – ██████████

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami QIV i braku szczepienia, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra.

Wykres 3. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP+P.

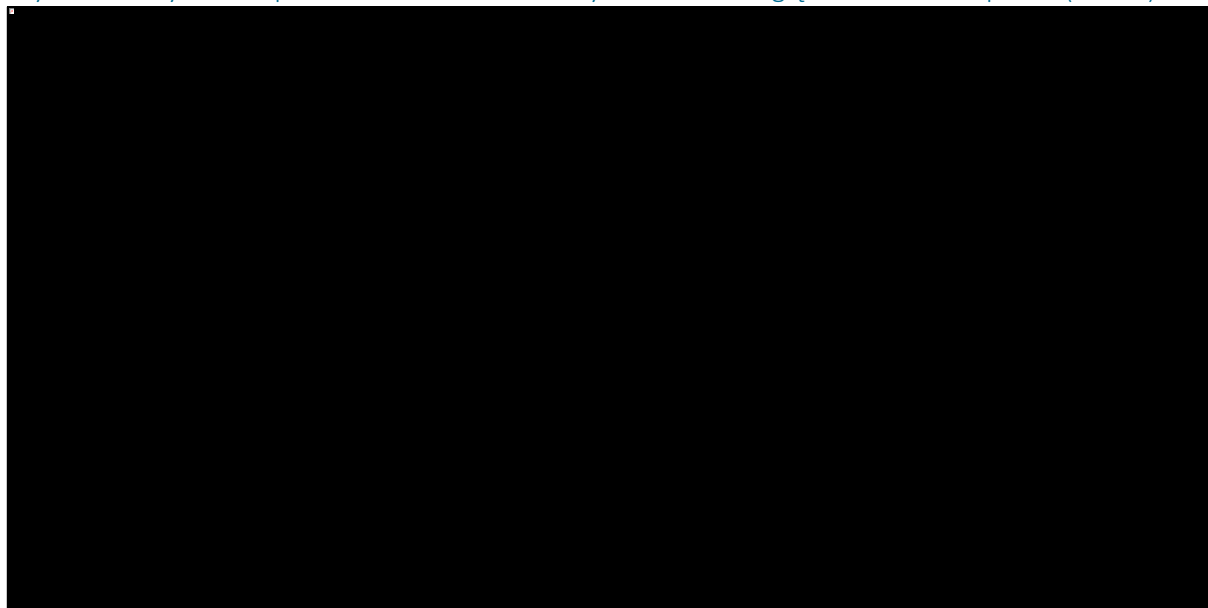


Wykres 4. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP.

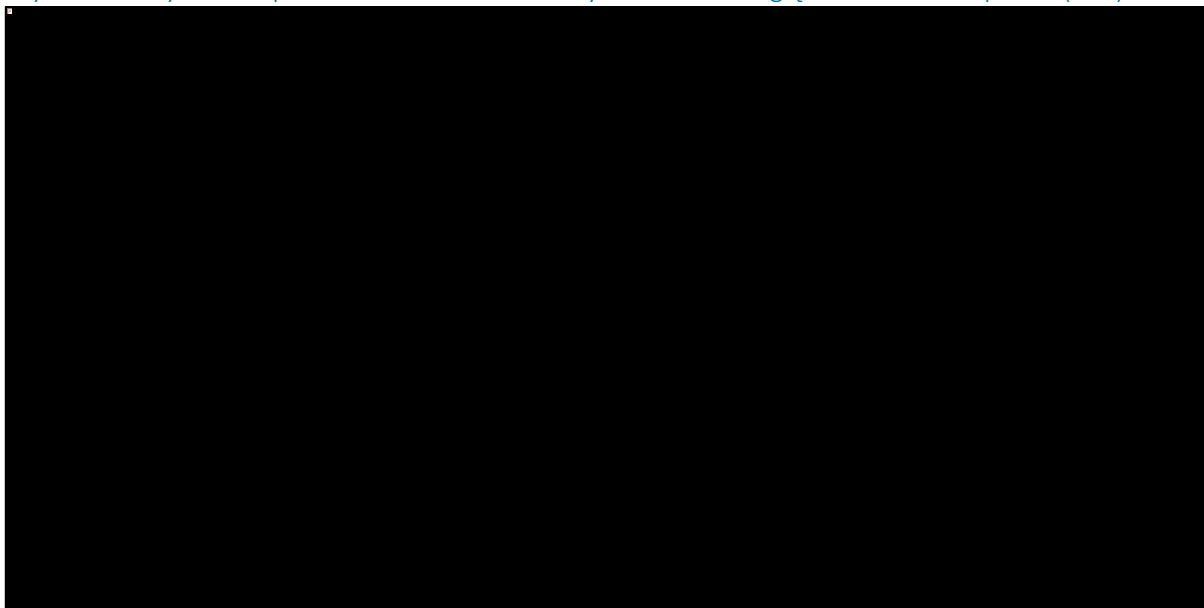


Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii QIV względem komparatora (brak szczepienia przeciw grypie) jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP+P).



Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), szczepionka VaxigripTetra jest efektywna kosztowo względem strategii braku szczepienia przeciw grypie z prawdopodobieństwem [REDACTED] z perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

7 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV, z ang. *quadrivalent influenza vaccine*), we wskazaniu czynnego uodpornienia dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce. Aktualnie szczepionka VaxigripTetra jest objęta refundacją w ramach wykazu aptecznego w grupie osób starszych (powyżej 65 r.ż.) oraz kobiet w ciąży, dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.



Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę prostego modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z grypą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*), zaawansowane dynamiczne modele przenoszenia chorób zakaźnych powinny być stosowane w przypadkach, gdy oceniana interwencja wpływa na ekologię określonego patogenu lub gdy interwencja wpływa na przenoszenie choroby w populacji docelowej. Z kolei proste modele statyczne są odpowiednie w następujących sytuacjach:

- w danej grupie spodziewany jest niemal wyłącznie bezpośredni efekt odporności, tzn. nie występuje zjawisko odporności gromadnej (ang. *herd immunity*), tj. zmniejszenia prawdopodobieństwa zachorowania również u osób nie uodpornionych wskutek obecności w populacji odpowiedniej liczby osób zaszczepionych na określoną chorobę zakaźną; jako przykład ww. sytuacji podano ocenę szczepienia przeciw grypie lub chorobie pneumokokowej w populacji osób starszych (*Pitman 2012*),
- populacja docelowa dla interwencji nie jest istotna z punktu widzenia epidemiologicznego (np. ocena szczepionki przeciw WZW A u osób podróżujących z krajów z niską zachorowalnością do krajów z wysoką zachorowalnością),
- wyniki modelu statycznego wskazują na kosztową efektywność ocenianej interwencji oraz spodziewane jest, że modelowanie dynamiczne prowadziłyby do dalszej poprawy wyników (np. poprzez dodatkowy efekt wynikający z odporności gromadnej).

W rozważanym przypadku model statyczny jest uzasadniony faktem, że w warunkach polskich zakładanie odporności gromadnej nie byłoby realistyczne, gdyż odsetki osób zaszczepionych przeciw grypie w Polsce są wielokrotnie niższe od poziomu wyszczepialności zalecanego przez WHO i koniecznego do uzyskania odporności gromadnej w populacji (*Plans-Rubió 2012*). Na podstawie powyższego należy uznać, że zastosowanie modelu statycznego w ocenie skuteczności szczepionki VaxigripTetra jest właściwe i zgodne z zasadami dobrej praktyki w modelowaniu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*). Ponadto, wyniki przeprowadzonej analizy opartej na modelu statycznym wskazują na opłacalność szczepionki VaxigripTetra, w związku z czym wyniki modelowania dynamicznego – jako bardziej korzystne z punktu widzenia ocenianej interwencji – nie zmieniłyby wnioskowania z analizy. Niemniej jednak,

przedstawione oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności należy traktować jako oszacowania skrajnie konserwatywne.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono poprzez proste porównanie kosztów szczepionek, bez uwzględniania efektów zdrowotnych oraz innych kategorii kosztów. Wyższe koszty ocenianej interwencji z perspektywy płatnika publicznego w oczywisty sposób wynikają z braku refundacji komparatorów ze środków publicznych. Porównanie kosztów szczepionek z perspektywy wspólnej należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze, że w przypadku pozaaptecznego zakupu szczepionki, cena świadczenia zakupu szczepionki w poradni nie jest urzędowo regulowana i może różnić się w zależności od świadczeniodawcy.

W wyniku wyszukiwania systematycznego do analizy włączono 12 badań ekonomicznych oceniających zastosowanie szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV) w populacji pediatrycznej. Dominującą techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności, a we wszystkich analizach komparatorem wobec QIV były szczepionki trójwalentne (TIV).

Symulację kosztów i wyników zastosowania QIV najczęściej przeprowadzano w długim horyzoncie czasowym, określanym jako „dożywotni” (*Barbieri 2013, García 2016, Meier 2015, Van Bellinghen 2014*), 10-letnim horyzoncie czasowym (*Uhart 2016*) lub 9-letnim horyzoncie czasowym (*You 2014*). W pozostałych badaniach zastosowano inny horyzont czasowy, bądź też informacja dotycząca horyzontu nie została przedstawiona, najczęściej ze względu na fakt, że badanie miało formę abstraktu konferencyjnego z ograniczonym opisem metodyki analizy.

Odnalezione analizy zostały przeprowadzone zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy społecznej. Interwencją ocenianą w poszczególnych analizach ekonomicznych było podanie szczepionki QIV. Komparatorem dla QIV w większości badań była szczepionka trójwalentna (TIV); w jednym badaniu szczepionkę QIV porównano dodatkowo ze szczepionką trójwalentną żywą (LAIV) (*Clements 2014*). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono porównania ze strategią braku szczepienia oraz innymi szczepionkami czterowalentnymi, tj. z komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie. Na chwilę obecną szczepionki trójwalentne nie są już dostępne na rynku polskim (zostały zastąpione przez szczepionki czterowalentne), w związku z czym odniesienie wyników odnalezionych analiz do niniejszego opracowania nie jest możliwe.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 8.

8 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Wskaźniki zachorowalności na grypę w modelu oparto na historycznych danych dotyczących epidemiologii grypy w Polsce; dane PZH z obecnego sezonu (2020/2021) wskazują, że trwająca pandemia COVID-19 istotnie wpłynęła na epidemiologię grypy sezonowej, przy czym ocena, czy efekt ten będzie trwały, jest trudna. Wynikająca z tego niepewność oszacowań wskaźników zachorowań, hospitalizacji i śmiertelności z powodu grypy przekłada się bezpośrednio na niepewność wyników analizy kosztów-użyteczności
- Dane dotyczące skuteczności szczepionki VaxigripTetra pochodzą z badania klinicznego przeprowadzonego w populacji pediatrycznej jedynie częściowo pokrywającej się z populacją docelową analizy (Pepin 2019). Analiza wrażliwości nie wykazała jednak zmiany wnioskowania o opłacalności QIV nawet w przypadku założenia skrajnie minimalnej skuteczności szczepień.
- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z „uśrednionego” sezonu grypowego).

9 Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w profilaktyce grypy sezonowej u dzieci w wieku 6-23 mies. oraz 5-17 lat jest strategią kosztowo-efektywną względem braku szczepienia przeciw grypie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANO] jak i z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców [REDAKTOWANO]

W okresie pandemii COVID-19 zmniejszenie częstości zachorowań na grypę jest szczególnie istotne ponieważ może zmniejszyć ogólną częstość chorób układu oddechowego w populacji zmniejszając obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Zgodnie z zaleceniami *Centers for Disease Control and Prevention* w okresie pandemii szczepienia przeciwko grypie należy wdrożyć szczególnie wśród populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (osoby starsze, osoby przebywające w domach opieki społecznej, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), populacji o wysokim ryzyku powikłań grypowych

(niemowlęta i małe dzieci, dzieci z chorobami neurologicznymi, kobiety w ciąży, osoby starsze, osoby w każdym wieku z chorobami współistniejącymi), a także wśród pracowników systemu opieki zdrowotnej i niezbędnej dla jego funkcjonowania infrastruktury. Uwzględniając powyższe należy dążyć do zwiększenia wszczepialności na grypę w okresie pandemii COVID-19 poprzez zwiększenie dostępności szczepionki przeciwko grypie dzięki szerokiej refundacji ze środków publicznych oraz ukierunkowane akcje informacyjne do osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypowych, które najczęściej obejmują również zwiększone ryzyko przy zakażeniu SARS-CoV-2.

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

10.2 Struktura ludności wg wieku i płci

Tabela 37. Struktura ludności wg wieku i płci w Polsce – dane GUS na 30.VI.2020.

Wiek	Ludność: ogółem	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety	Wiek	Ludność: ogółem	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety
0	358 991	184 413	174 578	43	604 554	304 806	299 748
1	380 587	195 669	184 918	44	594 408	299 237	295 171
2	396 360	203 707	192 653	45	572 726	288 365	284 361
3	395 542	203 023	192 519	46	550 257	276 777	273 480
4	380 014	195 110	184 904	47	528 427	265 219	263 208
5	375 351	192 887	182 464	48	507 080	253 860	253 220
6	374 145	192 262	181 883	49	488 266	244 045	244 221
7	380 786	195 673	185 113	50	470 957	234 991	235 966
8	393 797	202 537	191 260	51	456 953	227 234	229 719
9	406 017	208 755	197 262	52	449 648	223 252	226 396

Wiek	Ludność: ogółem	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety	Wiek	Ludność: ogółem	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety
10	424 056	217 497	206 559	53	447 628	221 637	225 991
11	432 424	221 423	211 001	54	450 092	222 201	227 891
12	417 280	213 808	203 472	55	456 192	224 538	231 654
13	393 061	201 550	191 511	56	464 256	227 368	236 888
14	375 658	192 589	183 069	57	469 118	228 579	240 539
15	362 587	185 993	176 594	58	477 277	231 203	246 074
16	353 453	181 332	172 121	59	496 675	238 593	258 082
17	351 900	180 471	171 429	60	523 435	249 653	273 782
18	359 642	184 352	175 290	61	545 014	258 344	286 670
19	370 470	189 690	180 780	62	554 149	260 638	293 511
20	376 832	192 757	184 075	63	551 412	257 483	293 929
21	383 753	196 357	187 396	64	545 838	252 978	292 860
22	397 416	203 257	194 159	65	531 459	243 744	287 715
23	413 805	211 396	202 409	66	512 314	232 093	280 221
24	427 861	218 197	209 664	67	499 043	223 583	275 460
25	447 598	227 463	220 135	68	483 182	213 573	269 609
26	470 931	239 456	231 475	69	461 085	201 726	259 359
27	489 788	249 282	240 506	70	432 951	187 516	245 435
28	514 137	261 773	252 364	71	408 953	175 077	233 876
29	535 284	272 529	262 755	72	381 461	161 364	220 097
30	543 751	276 549	267 202	73	343 295	142 764	200 531
31	554 485	281 493	272 992	74	274 183	112 081	162 102
32	568 190	288 338	279 852	75	221 686	88 655	133 031
33	585 810	297 063	288 747	76	211 194	83 001	128 193
34	615 548	311 630	303 918	77	199 572	77 021	122 551
35	642 635	325 464	317 171	78	196 839	74 123	122 716
36	661 912	334 851	327 061	79	199 871	73 339	126 532
37	660 751	334 240	326 511	80	195 993	69 792	126 201
38	635 924	321 634	314 290	81	186 241	64 615	121 626
39	627 241	316 587	310 654	82	176 022	59 657	116 365
40	630 290	318 449	311 841	83	166 012	54 825	111 187
41	618 663	312 671	305 992	84	153 067	49 219	103 848
42	606 629	306 250	300 379	85 i więcej	824 033	232 506	591 527

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci
od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia
oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Tabela 38. Oczekiwane przeżycie (populacja 0-17 lat) – dane GUS na 2019 r.

Wiek	Oczekiwane przeżycie: mężczyźni	Oczekiwane przeżycie: kobiety
0	74,07	81,75
1	73,35	81,04
2	72,38	80,06
3	71,39	79,07
4	70,40	78,08
5	69,40	77,09
6	68,41	76,09
7	67,42	75,10
8	66,42	74,10
9	65,43	73,11
10	64,43	72,12
11	63,44	71,12
12	62,45	70,13
13	61,45	69,14
14	60,46	68,14
15	59,47	67,15
16	58,49	66,16
17	57,51	65,17

10.3 Analiza wrażliwości w podziale na grupy wiekowe

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa <2 lat.

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	████	████	████	██	██	██	████	████	████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa 5-17 lat.

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 1	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 2
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna liczba zachorowań na grypę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna liczba zachorowań na grypę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa <2 lat.

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Minimalna liczba zgonów związanych z gripą	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Maksymalna liczba zgonów związanych z gripą	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z gripą	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z gripą	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Minimalna liczba zachorowań na gripę	████	████	████	██	██	██	████	██	██████
Maksymalna liczba zachorowań na gripę	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	████	████	████	██	██	██	████	████	██████
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	████	████	████	██	██	██	████	████	██████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa 5-17 lat.

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane epidemiologiczne z 1 sezonu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane epidemiologiczne z 2 sezonów	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane epidemiologiczne z 3 sezonów	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane epidemiologiczne z 4 sezonów	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny scenariusz liczby zgonów (PZH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 1	Cena progowa VaxigripTetra [zł] – wariant 2
Minimalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna liczba hospitalizacji związanych z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna liczba zachorowań na grypę	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	██	████
Maksymalna skuteczność szczepionki przeciw grypie	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie DRIVE	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Uwzględnienie kosztu leków (PPP+P)	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Minimalna użyteczność w populacji ogólnej	████	████	████	██	██	██	████	████	████
Maksymalna użyteczność w populacji ogólnej	████	████	████	██	██	██	████	████	████

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Wariant	Koszty – QIV [zł]	Koszty – brak szcz. [zł]	Różnica kosztów [zł]	Utracone QALY – QIV	Utracone QALY – brak szcz.	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 1	Cena pro-gowa Vaxi-gripTetra [zł] – wariant 2
Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	■	■	■	■	■	■	■	■	■

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

10.4 Przegląd systematyczny użyteczności

10.4.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji dzieci i młodzieży < 18 lat z zakażeniem wirusem grypy typu A lub B lub ze stwierdzonym zakażeniem grypopodobnym (ILI, z ang. *influenza-like illness*), przeprowadzono w celu dokonania analizy kosztów użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

10.4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Jak dotąd nie ustalono szczegółowych wytycznych, dotyczących pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dzieci, jednak metody służące do tego celu są intensywnie rozwijane (*AOTMiT 2016*).

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznej Pubmed w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 43. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych grypą u dzieci.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Osoby w wieku < 18 lat	Osoby dorosłe

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
	Populacja ogólna, do której włączono dzieci	
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Interwencja	Szczepionka przeciw grypie (TIV, QIV)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Poszukiwane stany zdrowotne	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem epizodu grypy lub ILI (leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie)	Inne niż określone w kryteriach włączenia

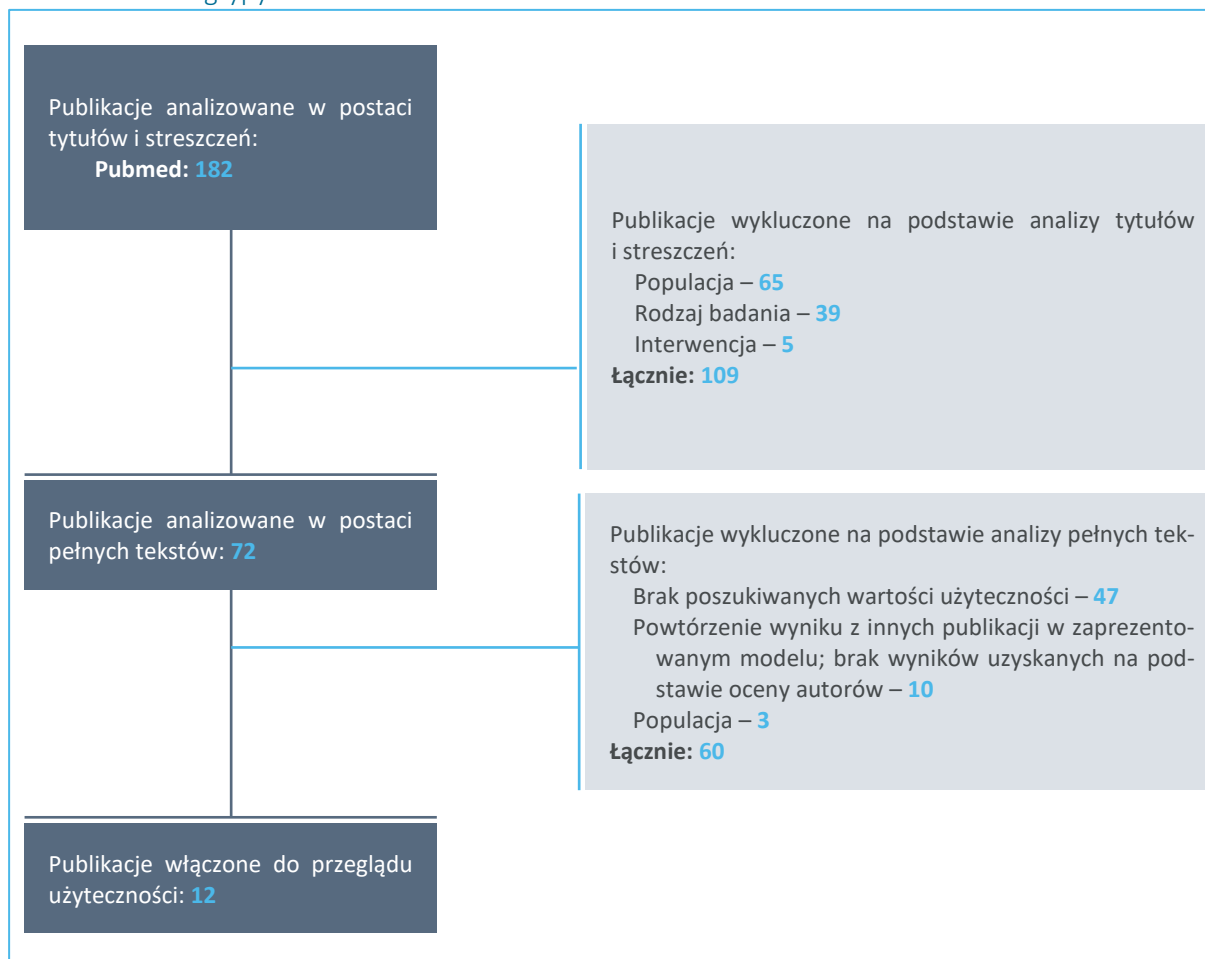
Do przeglądu użyteczności włączano pierwotne badania oraz publikowane przeglądy systematyczne, w których oceniono użyteczność podczas epizodu grypy u osób poniżej 18 roku życia. W przypadku, gdy w publikacji nie przedstawiono oddzielnie użyteczności w podgrupie dzieci i młodzieży (< 18 lat), uwzględniano wyniki dla populacji ogólnej lub podgrupy mieszanej, do której włączono dzieci i dorosłych (w takich przypadkach każdorazowo oceniano, czy wartości te można uznać za reprezentatywne dla populacji dzieci i młodzieży). Do przeglądu kwalifikowano publikacje w postaci pełnych tekstów lub abstraktów. Wyszukiwanie przeprowadzono 9 lutego 2021 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz jej wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z grypą u dzieci.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	influenza[tiab] or flu[tiab]	109 992
#2	"health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "QALY"[tiab] OR "QALYs"[tiab] OR "QALD"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	25 263
#3	#1 AND #2	182

W wyniku zastosowania opisanej powyżej strategii uzyskano łącznie **182 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **72 publikacje**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **12** z nich: *Baguelin 2010, Bilcke 2014, Fragaszy 2018, Hollmann 2013, Lee 2010, Marchetti 2007, Mennini 2018, Thommes 2015, Thorrington 2017, van Hoek 2011, Wong 2016, Yang 2017*. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zakażenia wirusem grypy lub ILI.



W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące metodyki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 45. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
<i>Baguelin 2010</i>	Ogólna (dzieci i dorośli), z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy A/H1N1v w sezonie pandemicznym (2009) w Wielkiej Brytanii, zidentyfikowani poprzez elektroniczny system raportowania podejrzeń grypy H1N1	Wielka Brytania	EQ-5D w przypadku dzieci ≥ 11 lat wersja zmodyfikowana; w przypadku młodszych dzieci formularz wypełniany przez rodzica lub opiekuna ¹	Grypa leczona ambulatoryjnie
<i>Bilcke 2014</i>	Ogólna (dzieci i dorośli), ze stwierdzonym ILI lub potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy w sezonie 2011/2012 w Belgii (porównanie danych dotyczących ILI i	Belgia	Holenderskie i francuskie kwestionariusze oceny jakości życia; w przypadku dzieci mógł być wypełniany przez rodzica lub opiekuna	Grypa leczona ambulatoryjnie, szpitalnie lub bez udziału specjalisty

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
	potwierdzonej klinicznie grypy na podstawie ankiety telefonicznej), N = 2250			
<i>Fragaszy 2018</i>	Ogólna (dzieci i dorośli), ze stwierdzonym zakażeniem układu oddechowego (N = 4818) lub potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A lub B (N = 3161), w sezonach zakażeń 2006/2007, 2007/2008, 2008/2009 oraz pierwszych 3 falach pandemii grypy (lato 2009, jesień/zima 2009/2010 oraz zima 2010/2011); pacjenci włączeni do badania z randomizacją <i>The Flu Watch Study</i> , wybrani z list lekarzy rodzinnych (GP)	Wielka Brytania	EQ-5D-3L w przypadku dzieci formularz mógł być wypełniany przez rodzica lub opiekuna	ILI lub grypa (typu A [wirusy H1N1, H3N2 oraz H1N1pdm09] lub typu B) leczona w warunkach domowych (pod kontrolą lekarza)
<i>Hollmann 2013</i>	Ogólna (dzieci ≥ 8 r.ż. oraz dorośli), leczona z powodu grypy w warunkach ambulatoryjnych (n=563) lub w szpitalu (n=432)	Hiszpania	EQ-5D w przypadku dzieci (8-17 lat) i dorosłych z upośledzeniem umysłowym, formularz wypełniany przez opiekuna	Grypa leczona ambulatoryjnie lub szpitalnie
<i>Lee 2010</i>	Dzieci (<2-18 lat) ze stwierdzonym zakażeniem wirusem grypy	Stany Zjednoczone	Użyteczność obliczona do modelu	Grypa leczona ambulatoryjnie lub szpitalnie
<i>Marchetti 2007</i>	Dzieci (6-60 miesięcy) ze stwierdzonym ILI oraz zdarzeniem związanym z ILI (<i>ILI-related event</i>) ³	Włochy	Użyteczność obliczona do modelu na podstawie danych dostępnych na portalu: https://www.bancaditalia.it/pubblicazioni/	ILI
<i>Mennini 2018</i>	Ogólna (dzieci i dorośli) ze stwierdzonym zakażeniem wirusem grypy; w modelu wyszczególniono podgrupy dzieci i młodzieży według zakresu wiekowego: od 6 miesięcy do 4 lat oraz 5-19 lat	Włochy	EQ-5D-5L ⁶ (obliczenia do modelu)	Grypa
<i>Thommes 2015</i>	Ogólna (dzieci i dorośli) ze stwierdzonym zakażeniem wirusem grypy typu A lub B; w modelu wyszczególniono podgrupę w przedziale wiekowym 0-19 lat	Kanada, Wielka Brytania	Użyteczność obliczona do modelu	Grypa wymagająca wizyty u lekarza rodzinnego lub leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego
<i>Thorrington 2017</i>	Dzieci (2-16 lat), ze stwierdzonym ILI, w sezonach 2012/2013 i 2013/2014	Wielka Brytania	EQ-5D wypełniany przez rodzica lub opiekuna	ILI leczone ambulatoryjnie
<i>van Hoek 2011</i>	Ogólna (dzieci i dorośli) z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy H1N1 lub stwierdzonym ILI w sezonie pandemicznym (2009) w Wielkiej Brytanii	Wielka Brytania	EQ-5D w przypadku dzieci wersja zmodyfikowana (starsze dzieci wypełniały formularz samodzielnie, natomiast odnośnie młodszych	Grypa lub ILI

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
			dzieci, był on wypełniany przez rodzica lub opiekuna)	
Wong 2016	Dzieci (od 6 miesięcy do 6 lat), ze stwierdzonym zakażeniem wirusem grypy	Hongkong	Użyteczność obliczona do modelu	Grypa leczona ambulatoryjnie lub w warunkach domowych
Yang 2017	Ogólna (dzieci i dorośli) z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy, zidentyfikowani na podstawie ankiety telefonicznej (N = 778)	Chiny	EQ-5D-3L w przypadku osób < 16 lat oraz pacjentów, odnośnie których dostępne były tylko dane opiekuna zastosowano wersję zmodyfikowaną formularza; u dzieci < 18 miesięcy elementy uwzględniające ocenę zdolności poruszania się i samoopieki zostały pominięte	Grupa leczona ambulatoryjnie lub szpitalnie

- 1 w publikacji wyszczególniono podgrupy dzieci i młodzieży oraz podgrupę mieszaną młodzieży i dorosłych według następującego podziału: < 1 roku, 1-4 lat, 5-14 lat i 15-24 lat; w przypadku oceny utraty jakości życia, dzieci ≥ 11 lat wypełniały zmodyfikowaną wersję formularza EQ-5D (pytania sformułowane tak, by były bardziej zrozumiałe dla dzieci i młodzieży); odnośnie młodszych dzieci, formularz EQ-5D był uzupełniany przez rodzica lub opiekuna;
 - 2 odsetek osób w wieku 0-17 w wyszczególnionych grupach: COM, ILI = 27%; AMB, ILI = 33%; AMB, FLU = 30%; HOSP, ILI = 33%;
 - 3 przyjęty przez autorów model zakładał występowanie ILI oraz zdarzeń związanych z ILI, takich jak ostre zapalenie ucha środkowego i zakażenie dolnych dróg oddechowych;
 - 4 spośród osób włączonych do badania, 75,7% pacjentów było w wieku < 16 lat;
- ILI – zakażenie grypopodobne (z ang. *influenza-like illness*);
AMB – leczenie ambulatoryjne;
HOSP – leczenie szpitalne.

W 9 z 12 włączonych publikacji ocenę przeprowadzano w populacji europejskiej (w tym 1 badanie w populacji Wielkiej Brytanii i Kanady). Pozostałe 3 publikacje dotyczyły populacji odpowiednio z: Chin, Hongkongu i Stanów Zjednoczonych. W ponad połowie badań zastosowaną metodą pośrednią pomiaru użyteczności był kwestionariusz EQ-5D. W przypadku pozostałych publikacji, ocenę użyteczności uzyskano na podstawie danych z innych badań, po przeprowadzeniu odpowiednich obliczeń. Jedynie w czterech publikacjach populację stanowiły dzieci. W przypadku pozostałych badań, które obejmowały populację ogólną (dzieci i dorosłych), zgodnie z przyjętą metodyką, tam gdzie było to możliwe, wyróżniono wyniki w podgrupie dzieci.

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

- utraty użyteczności związanej z grypą,
- czasu trwania (objawów) grypy (wyrażonym w latach).

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

Tabela 46. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z grypą	Czas z objawami grypy [dni]	łączna utrata QALY / epizod
<i>Baguelin 2010</i>	Dzieci ¹	grypa (ambulatoryjne)	-	-	0,0074 (SD: 0,00085)
<i>Bilcke 2014</i>	Ogólna ²	ILI (bez udziału specjalisty), n = 1107	-	6 (zakres: 1-50)	0,005 (zakres: 0-0,047)
		ILI (ambulatoryjne), n = 1116	-	6 (zakres: 1-60)	0,006 (zakres: 0-0,075)
		grypa (ambulatoryjne), n = 429	-	6 (zakres: 2-30)	0,005 (zakres: 0-0,032)
		grypa (szpitalne), n = 24	-	9 (zakres: 2-20)	0,009 (zakres: 0,002-0,019)
<i>Fragaszy 2018</i>	Podgrupa dzieci w wieku 0-15 lat; wyniki na podstawie informacji odnośnie sezonu grypowego zima 2010/2011	ILI, n = 71	-	9,9 (zakres: 1-65) ³	0,0005 (zakres: -0,0692-0,0127)
		grypa (wirus H1N1pdm09), n = 7	-	8,8 (zakres: 1-26) ³	0,0029 (zakres: 0,0000-0,0117)
		grypa typu B, n = 10	-	11,9 (zakres: 1-65) ³	0,0050 (zakres: 0,0016-0,0090)
	Podgrupa populacji mieszanej w wieku 16-65 lat ⁴ ; wyniki na podstawie informacji odnośnie sezonu grypowego zima 2010/2011	ILI, n = 137	-	9,9 (zakres: 1-65) ³	0,0035 (zakres: -0,0129-0,0397)
		grypa (wirus H1N1pdm09), n = 23	-	8,8 (zakres: 1-26) ³	0,0048 (zakres: -0,0025-0,0182)
		grypa typu B, n = 7	-	11,9 (zakres: 1-65) ³	0,0065 (zakres: -0,0023-0,0296)
<i>Hollmann 2013</i>	Dzieci w wieku ≥8-18 lat (dane dot. czasu występowania objawów dla populacji ogólnej)	grypa (ambulatoryjne), n = 82	0,41 (95% CI: 0,32; 0,51)	7 (IQR: 5,5; 10)	0,008 (95% CI: 0,005; 0,014)*
		grypa (szpitalne), n = 64	0,54 (95% CI: 0,41; 0,67)	21 (IQR: 10; 36)	0,031 (95% CI: 0,011; 0,066)*
<i>Lee 2010</i>	Dzieci (<2-18 lat)	grypa (ambulatoryjne)	0,65 (zakres: 0,49-0,81)	7	0,012*
		grypa (szpitalne)	0,65 (zakres: 0,49-0,81)	7	0,012*
<i>Marchetti 2007</i>	Dzieci w wieku 6-60 miesięcy	ILI	-	7 dni	ILI: 0,003
<i>Mennini 2018</i>	Podgrupa dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat	grypa	-	-	0,0146 (zakres: 0,0110-0,0183)
	Podgrupa mieszana (5-19 lat)	grypa	-	-	0,0146 (zakres: 0,0110-0,0183)
<i>Thommes 2015</i>	Podgrupa mieszana (0-19 lat) ⁵	grypa (wizyta u lekarza rodzinnego lub	-	-	0,0146

Publikacja	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z gripą	Czas z objawami grypy [dni]	Łączna utrata QALY / epizod
		leczenie ambulatoryjne lub szpitalne)			
<i>Thorrington 2017</i>	Dzieci 2-16 lat	ILI (ambulatoryjne)	-	5,3 (95% CI: 4,4; 6,3)	0,006 (95% CI: 0,004; 0,008)
<i>van Hoek 2011</i>	Ogólna	grypa	-	8,8	0,008 (zakres: 0-0,027)
		ILI	-	8,7	0,0075 (zakres: 0-0,044)
<i>Wong 2016</i>	Dzieci (6 miesięcy-6 lat)	grypa po szczepionce podanej według schematu aktualnego programu szczepień	-	8,4 (zakres: 2,7-14,1)	0,00098
		grypa po szczepionce podanej za pomocą mikroigieł (<i>microneedle patch</i>)	-		0,00078
<i>Yang 2017a</i>	Dzieci < 18 miesięcy	grypa (ambulatoryjne), n = 35	-		■ analiza główna: 0,0049*
		grypa (szpitalne), n = 56	-		■ analiza wrażliwości ⁶ : 0,0138*
	Dzieci 0-4 lat	grypa (ambulatoryjne), n = 122	-	■ AMB: 6,2 (SD: 3,5)	0,0047 (SD: 0,0050)*
		grypa (szpitalne), n = 141	-	■ HOSP: 11,8 (SD: 7,5)	0,0096 (SD: 0,0108)*
	Dzieci 5-15 lat	grypa (ambulatoryjne), n = 246	-		0,0040 (SD: 0,0042)*
		grypa (szpitalne), n = 80	-		0,0075 (SD: 0,0090)*
	Podgrupa mieszana 16-59	grypa (ambulatoryjne), n = 146	-		0,0048 (SD: 0,0063)*
		grypa (szpitalne), n = 24	-		0,0141 (SD: 0,0166)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w publikacji wyszczególniono podgrupy dzieci i młodzieży oraz podgrupę mieszaną młodzieży i dorosłych według następującego podziału: < 1 roku, 1-4 lat, 5-14 lat i 15-24 lat; w przypadku oceny utraty jakości życia, dzieci ≥ 11 lat wypełniły zmodyfikowaną wersję formularza EQ-5D (pytania sformułowane tak, by były bardziej zrozumiałe dla dzieci i młodzieży); odnośnie młodszych dzieci, formularz EQ-5D był uzupełniany przez rodzica lub opiekuna;

2 autorzy nie podali wyników w podgrupie dzieci; odsetek osób w wieku 0-17 w wyszczególnionych grupach: COM, ILI = 27%; AMB, ILI = 33%; AMB, FLU = 30%; HOSP, ILI = 33%;

3 czas z objawami grypy lub ILI przedstawiony dla populacji ogólnej ze względu na brak danych dla wyszczególnionych w tabeli podgrup;

4 w opisywanym w publikacji badaniu *The Flu Watch* uwzględniono osoby w wieku ≥ 16 lat jako dorosłych;

5 autorzy wyszczególnili wyniki z populacji ogólnej dla podgrupy w zakresie wiekowym 0-19 lat;

6 autorzy publikacji przeprowadzili dodatkową analizę wrażliwości u dzieci w wieku < 18 miesięcy; ze względu na brak możliwości oceny elementów obejmujących zdolność poruszania się oraz samoopieki tych pacjentów, w analizie głównej przyjęto, że domeny otrzymają

najwyższą możliwą ocenę (brak problemów z poruszaniem się oraz samoopieką), natomiast w analizie wrażliwości – drugą najniższą ocenę (poważne problemy z poruszaniem się oraz samoopieką);
 ILI – zakażenie grypopodobne (z ang. *influenza-like illness*);
 CEA – analiza metodą efektywności-kosztów (z ang. *cost-effectiveness analysis*);
 HRQoL – jakość życia powiązana ze stanem zdrowia (z ang. *Health-Related Quality of Life*);
 TIV – trójwartentna szczepionka przeciw grypie (z ang. *trivalent influenza vaccine*);
 QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (z ang. *quadrivalent influenza vaccines*).

Na podstawie odnalezionych badań można wnioskować, że zakażenie wirusem grypy lub ILI nie wpływa znacząco na jakość życia pacjentów po wyzdrowieniu. Zgodnie z oczekiwaniami, u pacjentów hospitalizowanych obserwowano gorszy wynik (łączna utrata QALY/epizod w zakresie: 0,0075 - 0,031) w porównaniu do pacjentów leczonych ambulatoryjnie (łączna utrata QALY/epizod w zakresie: 0,0040 – 0,0146). Należy zaznaczyć, że w połowie uwzględnionych publikacji (*Fragaszy 2018, Marchetti 2007, Mennini 2018, Thommes 2015, van Hoek 2011, Wong 2016*) autorzy nie podali informacji odnośnie drogi leczenia pacjentów. W większości badań, które obejmowały populację ogólną, odnaleziono wyniki w podgrupie dzieci, jednak przedziały wiekowe w każdym z badań były inne, co mogło mieć wpływ na wyniki analizy użyteczności stanów zdrowia.

10.5 Przegląd systematyczny badań ekonomicznych

10.5.1 Cel

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

10.5.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

10.5.3 Źródła danych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 18 lutego 2021 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazach informacji medycznych Pubmed i Embase.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną

w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	("QIV" OR "quadrivalent") AND "influenza"	538
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	750 326
#3	pediatric OR paediatric OR child* OR adolescent*	4 212 899
#4	#1 AND #2 AND #3	39

Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	(qiv OR quadrivalent) AND ('influenza'/exp OR influenza)	674
#2	('economic review' OR 'economic analysis' OR 'economic evaluation' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR qaly)	574 299
#3	(pediatric OR paediatric OR child* OR adolescent*)	3 234 982
#4	#1 AND #2 AND #3	48

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano 87 publikacji, które zostały poddane analizie.

10.5.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: osoby w wieku poniżej 18 lat lub populacja ogólna lub grupy ryzyka;
- Interwencja: czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV);
- Komparator: brak szczepienia lub szczepionka inna niż QIV;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia badań:

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

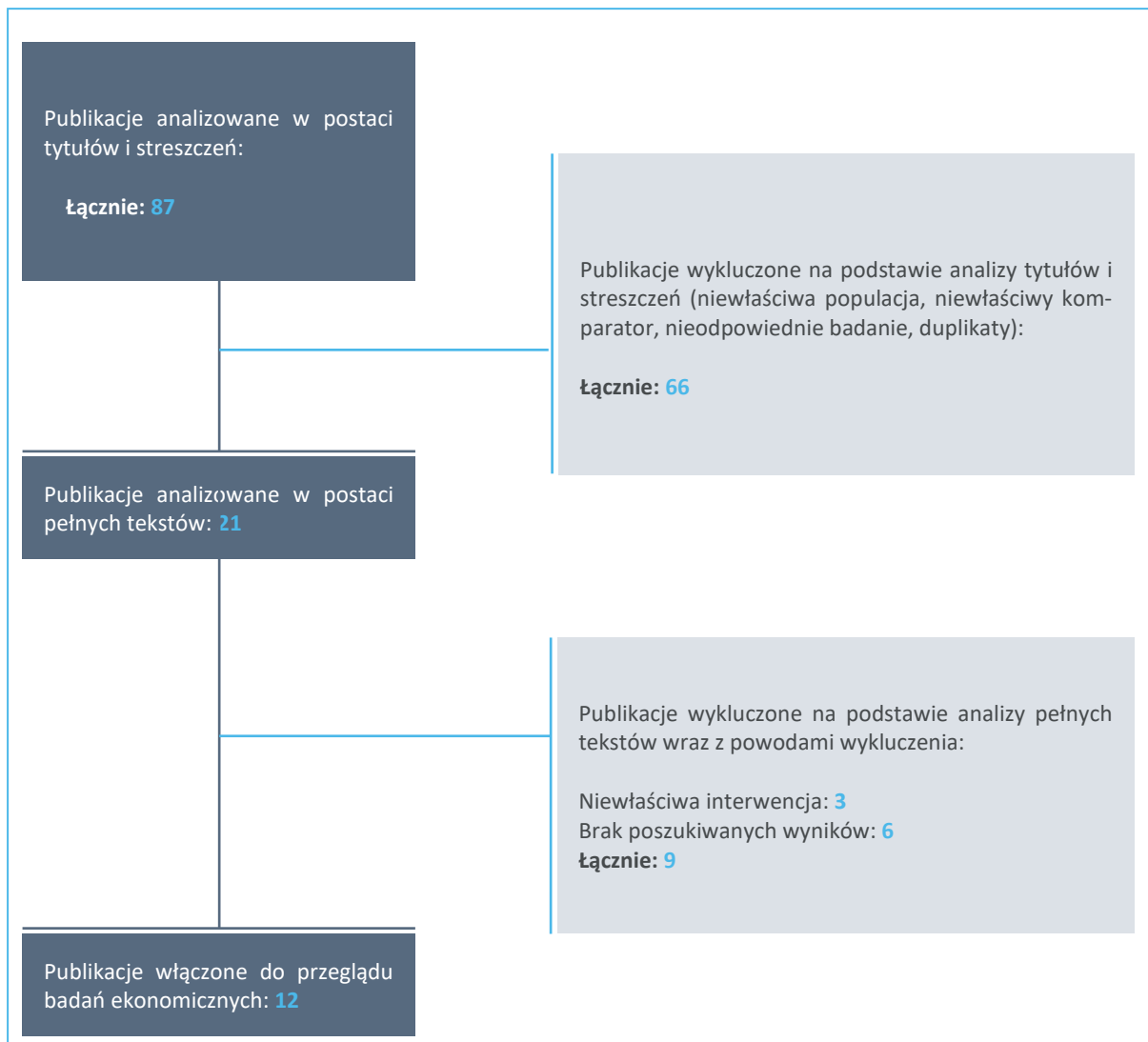
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

10.5.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Pubmed i Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 87 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

Wykres 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 12 publikacji w formie pełnych tekstów (*Brogan 2017, Chit 2015, Clements 2014, Crépey 2020, Crépey 2020a, de Boer 2016, de Boer 2018, Garcia 2016, Kim 2018, Mennini 2018, Yang 2017a, You 2015*).

Główne założenia oraz wyniki prac włączonych do przeglądu badań ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy inkrementalnej:
Brogan 2017	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna; w analizie dodatkowej w podziale na podgrupy względem wieku ▪ Sposób modelowania: model dynamiczny transmisji choroby (<i>dynamic transmission model</i>) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego ▪ Horyzont: 10-letni ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Strategie: IIV4, IIV3 – analiza podstawowa w populacji ogólnej, analiza dodatkowa w podgrupach (przedziały wiekowe: 0-4 lat, 5-17 lat, 18-49 lat, 50-64 lat, ≥ 65 lat) 	IIV4 vs IIV3	<p><u>ICER, analiza podstawowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ uwzgl. bezpośrednie koszty medyczne: 5 146 \$/QALY ▪ uwzgl. bezpośrednie koszty medyczne + koszty niebezpośrednie¹: -62 472 \$/QALY (QIV- strategia dominująca) <p><u>ICER, analiza dodatkowa²:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 0-4 lat: 88 587 \$/QALY ▪ wiek 5-17 lat: 90 553 \$/QALY
Chit 2015	Ontario, Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna; w analizie dodatkowej w podziale na podgrupy względem wieku ▪ Sposób modelowania: model statyczny (<i>conservative static mathematical model</i>) ▪ Typ analizy: CUA, BIA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: 5% ▪ Strategie: IIV4, IIV3 – analiza w populacji ogólnej i w podgrupach (przedziały wiekowe: ≤ 4 lat, 5-19 lat, 20-49 lat, 50-64 lat, ≥ 65 lat) 	IIV4 vs IIV3	<p><u>ICER, perspektywa płatnika publicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 94 248 \$CAD/QALY ▪ wiek ≤ 4 lat: 112 274 \$CAD/QALY ▪ wiek 5-19 lat: 174 525 \$CAD/QALY <p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 63 773 \$CAD/QALY ▪ wiek ≤ 4 lat: 112 017 \$CAD/QALY ▪ wiek 5-19 lat: 167 856 \$CAD/QALY
Clements 2014	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna ▪ Sposób modelowania: drzewo decyzyjne ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: społeczna ▪ Horyzont: dożywno³ ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Strategie: IIV3 vs LAIV3, IIV3/LAIV3 vs IIV4 	IIV4 vs IIV3/LAIV3	<p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <p>90 301 \$/QALY</p>
Crépey 2020	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna ▪ Sposób modelowania: model dynamiczny transmisji (<i>dynamic transmission model</i>) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Strategie: QIV vs TIV 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa płatnika publicznego:</u></p> <p>2 751 €/QALY</p> <p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <p>1 527 €/QALY</p>
Crépey 2020a	Brazylia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa płatnika publicznego:</u></p>

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy inkrementalnej:
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sposób modelowania: model dynamiczny transmisji (<i>dynamic transmission model</i>) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna ▪ Horyzont: 8 lat ▪ Dyskontowanie: 5% ▪ Strategie: QIV vs TIV 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 480 R\$/QALY (5 543 \$/QALY) ▪ dyskontowane (<i>discounted</i>): 26 798 R\$/QALY (8 040 \$/QALY) <p><u>ICER, perspektywa społeczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 589 R\$/QALY (2 576 \$/QALY) ▪ dyskontowane (<i>discounted</i>): 13 700 R\$/QALY (4 110 \$/QALY)
<i>de Boer 2016</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna ▪ Sposób modelowania: model dynamiczny transmisji (<i>dynamic transmission model</i>) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: społeczna, płatnika (TPP, z ang. <i>third-party-payer</i>) ▪ Horyzont: 20 lat ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Strategie: QIV vs TIV 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 27 411 \$/QALY ▪ niedyskontowane (<i>undiscounted</i>): 23 500 \$/QALY <p><u>ICER, perspektywa TPP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 31 385 \$/QALY ▪ niedyskontowane (<i>undiscounted</i>): 26 780 \$/QALY
<i>de Boer 2018</i>	Republika Południowej Afryki, Wietnam, Australia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna ▪ Sposób modelowania: IBS ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: społeczna ▪ Horyzont: 10 lat ▪ Dyskontowanie: brak ▪ Strategie: QIV vs TIV 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, RPA:</u> 4 183 I\$/QALY</p> <p><u>ICER, Wietnam:</u> 1 505 I\$/QALY</p> <p><u>ICER, Australia:</u> 80 966 I\$/QALY</p>
<i>Garcia 2016</i>	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: ogólna ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Strategie: QIV vs TIV 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa płatnika publicznego:</u> 11 188 €/QALY</p> <p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u> 8 748 €/QALY</p>
<i>Kim 2018</i>	Korea Południowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: dzieci w wieku 6-59 miesięcy oraz dorośli ≥ 65 lat ▪ Sposób modelowania: model drzewa decyzyjnego (stacyczny) ▪ Typ analizy: CEA ▪ Perspektywa: „ograniczona” perspektywa społeczna („<i>limited</i>” <i>societal perspective</i>) (zgodnie z koreańskimi wytycznymi farmakoekonomicznymi) ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: brak⁶ 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, populacja dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „węższy” scenariusz⁴: 345,4 mln KRW/QALY ▪ „szerszy” scenariusz⁴: oszczędność kosztów⁵ (<i>cost saving</i>)

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy inkrementalnej:
		<ul style="list-style-type: none"> Strategie: QIV vs TIV 		
Mennini 2018	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: ogólna Sposób modelowania: model CUA Typ analizy: CUA, CEA Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Horyzont: 1 rok Dyskontowanie: 3% Strategie: QIV vs TIV – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupach (przedziały wiekowe: 6 m-cy – 4 lat, 5-19 lat, 20-49 lat, 50-64 lata, ≥ 65 lat) 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa płatnika publicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna: 23 426 €/QALY wiek 6 m-cy-4 lat: 110 083 €/QALY wiek 5-19 lat: 148 021 €/QALY <p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna: 21 096 €/QALY wiek 6 m-cy-4 lat: 110 083 €/QALY wiek 5-19 lat: 99 295 €/QALY
Yang 2017a	Tajwan	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: ogólna Sposób modelowania: model kohortowy Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnik publiczny (<i>governmental perspective</i>) Horyzont: dożywni (100 lat) Dyskontowanie: 3,5% Strategie: QIV vs TIV 	QIV vs TIV	ICER: 3 015,07 \$/QALY
You 2015	Hong-kong	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: ogólna Sposób modelowania: drzewo decyzyjne Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnik publiczny, społeczna⁷ Horyzont: bd. Dyskontowanie: 3% Strategie: QIV vs TIV – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupach (przedziały wiekowe: 0-4 lat, 5-9 lat, 10-14 lat, 15-64 lat, 65-79 lat, ≥ 80 lat) 	QIV vs TIV	<p><u>ICER, perspektywa społeczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uwzgl. koszty bezpośrednie⁸: <ul style="list-style-type: none"> ogólna: 22 603 \$/QALY wiek 6 m-cy-4 lat: 1 838 \$/QALY wiek 5-19 lat: 5 872 \$/QALY uwzgl. koszty bezpośrednie+niebezpośrednie¹: <ul style="list-style-type: none"> ogólna: 12 558 \$/QALY wiek 6 m-cy-4 lat: QIV jest strategią dominującą względem TIV wiek 5-19 lat: QIV jest strategią dominującą względem TIV

CEA – analiza efektywności-kosztów (z ang. *cost-effectiveness analysis*);

CUA – analiza kosztów-użyteczności (z ang. *cost-utility analysis*);

BIA – analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. *budget impact analysis*);

IIV4 – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. *quadrivalent inactivated influenza vaccine*);

IIV3 – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. *trivalent inactivated influenza vaccine*);

VaxigripTetra®

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie u dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia

R\$ – real brazylijski (BRL);

IBS – *individual based simulation model*;

I\$ – dolar międzynarodowy;

- 1 koszty niebezpośrednie obejmują m.in. czas stracony na szczepienia oraz czas utracony przez opiekuna z powodu wystąpienia grypy.
- 2 ICER oszacowany w ramach analizy dodatkowej w podgrupach obejmował bezpośrednio koszty medyczne oraz wybrane koszty niebezpośrednie (nie zostały one szczegółowo wymienione);
- 3 horyzont czasowy w odniesieniu do oceny interwencji wynosił 1 rok, jednak uwzględniając m.in. utratę QALY w związku ze śmiertelnością, w ramach oceny wszystkich kosztów (bezpośrednie koszty medyczne oraz koszty niebezpośrednie, takie jak utrata produktywności pacjenta i opiekuna z powodu choroby lub utraconego czasu pracy z powodu ostrej choroby), przyjęto horyzont dożywności;
- 4 w ramach analizy podstawowej autorzy przyjęli dwa scenariusze: „węższy”, w którym przyjęto, że zastosowanie QIV zamiast TIV pozwoli zapobiec ok. 3 000 przypadkom zachorowań i ok. 670 powikłaniom związanym z grypą, oraz „szerszy”, według którego podanie QIV zamiast TIV zmniejszy liczbę zachorowań na grypę o ok. 51 000 oraz liczbę powikłań o ok. 13 000;
- 5 autorzy nie podali szczegółowego wyniku;
- 6 w przypadku oceny utraty QALY w wyniku zgonu z powodu powikłań po zakażeniu wirusem grypy, uwzględniono dyskontowanie w wysokości 5%;
- 7 autorzy przeprowadzili ocenę z perspektywy płatnika publicznego (służby zdrowia) oraz perspektywy społecznej, jednak brak wyników dla ICER z perspektywy społecznej;
- 8 koszty szczepionki i leczenia grypy.

Z odnalezionych badań wynika, że szczepionka czterowalentna jest strategią kosztowo efektywną w porównaniu do szczepionki trójwalentnej, zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupie dzieci. Niewielu autorów publikuje wyniki odnośnie oceny efektywności kosztów z wyszczególnieniem przedziałów wiekowych, co wynika ze złożoności interakcji (a co za tym idzie, zakażenia wirusem) pomiędzy osobami w różnym wieku. Fakt ten stanowi ograniczenie do przeprowadzanej oceny.

Spis Tabel

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – VaxigripTetra.	14
Tabela 2. Aktualnie obowiązujące ceny urzędowe szczepionek objętych grupą 247.0 (MZ 18/02/2021).....	18
Tabela 3. Ceny urzędowe szczepionek objętych grupą limitową 247.0 (scenariusz nowy).	19
Tabela 4. Wnioskowane warunki finansowania produktu VaxigripTetra.	20
Tabela 5. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej z wyszczególnieniem podgrup wiekowych < 2 lat i 5-17 lat.	29
Tabela 6. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w grupie wiekowej od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18 roku życia w sezonach 2015/2016-2019/2020 w Polsce (OPZG 2020).	30
Tabela 7. Odsetek potwierdzonych laboratoryjnie przypadków zakażeń wirusem grypy w poszczególnych sezonach.	32
Tabela 8. Liczba wizyt związanych z grypą lub chorobą grypopodobną łącznie (ILI) oraz grypą (zakażenie wirusem grypy typu A i B) w poszczególnych sezonach.	32
Tabela 9. Współczynnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. <i>Nielsen 2019</i>).....	35
Tabela 10. Kalkulacja współczynnika hospitalizacji z powodu grypy (na 100 tys.; na podst. danych PZH).	35
Tabela 11. Współczynniki hospitalizacji i śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.) – analiza podstawowa.	36
Tabela 12. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).	37
Tabela 13. Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B w poszczególnych sezonach (na podstawie danych NIZP-PZH).	37
Tabela 14. Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na wirusa grypy (<i>Pepin 2019</i>).....	38
Tabela 15. Skuteczność szczepionki QIV w redukcji zachorowań na grypę – porównanie wyników analizy podstawowej i analizy wrażliwości.	40
Tabela 16. Użyteczność w populacji ogólnej Polski (na podst. <i>Golicki 2017</i>).....	42
Tabela 17. Cena produktu leczniczego VaxigripTetra w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.	43
Tabela 18. Koszt szczepienia jednego pacjenta produktem VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych, zależnie od grupy wiekowej i perspektywy.....	44
Tabela 19. Koszt hospitalizacji związanej z grypą u dzieci.	47
Tabela 20. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej kosztów-użyteczności.	47
Tabela 21. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	49
Tabela 22. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu w probabilistycznej analizie wrażliwości CUA (PSA).	53
Tabela 23. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	56
Tabela 24. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie.	57

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP+P).	59
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza podstawowa, PPP).....	60
Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: VaxigripTetra vs Influvac Tetra (PPP+P, PPP).	61
Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych) vs VaxigripTetra (bez refundacji) (PPP+P, PPP).....	61
Tabela 29. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (vs brak szczepienia).	62
Tabela 30. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (vs Influvac Tetra).....	63
Tabela 31. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra (vs Vaxigrip Tetra bez refundacji).	63
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); populacja łączna (<2 lat.; 5-17 lat).	65
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); populacja łączna (<2 lat.; 5-17 lat).	66
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: VaxigripTetra vs Influvac Tetra (PPP+P, PPP); populacja w wieku 5-17 lat.	69
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych) vs VaxigripTetra (bez refundacji) (PPP+P, PPP); populacja w wieku <2 lat oraz 5-17 lat.	70
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.....	71
Tabela 37. Struktura ludności wg wieku i płci w Polsce – dane GUS na 30.VI.2020.	77
Tabela 38. Oczekiwane przeżycie (populacja 0-17 lat) – dane GUS na 2019 r.....	79
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa <2 lat.....	80
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości, PPP+P (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa 5-17 lat.	81
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa <2 lat.....	83
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości, PPP (QIV vs brak szczepienia); grupa wiekowa 5-17 lat.	85
Tabela 43. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych grypą u dzieci.	88
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed: użyteczności związane z grypą u dzieci.	89
Tabela 45. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.	90
Tabela 46. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.....	93
Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – PubMed.	96
Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu VaxigripTetra (czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie) – Embase.	96
Tabela 49. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	99

Spis Wykresów

Wykres 1. Koszty i wyniki zdrowotne uwzględnione w modelu.....	25
Wykres 2. Schemat obliczania kosztów i wyników zdrowotnych w modelu ekonomicznym.....	27
Wykres 3. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP+P.	71
Wykres 4. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; QIV vs brak szczepienia, PPP.....	72
Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP+P).....	72
Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności QIV względem brak szczepienia (PPP).	73
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zakażenia wirusem grypy lub ILI.....	90
Wykres 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	98

Piśmiennictwo

- AKL VaxigripTetra 2021** [redacted]. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia - Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD VaxigripTetra 2021** [redacted]. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia - Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- Baguelin 2010** Baguelin M, Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. *Vaccine*. 2010 Mar 11;28(12):2370-84.
- Bayer 2014** Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, Tolksdorf K, Herzhoff M, Kaersten S, Buda S, Haas W, Buchholz U. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012. *Euro Surveill*. 2014;19(4):pii=20684.
- BIA VaxigripTetra 2021** [redacted]. VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. do 24. miesiąca życia oraz od 60. miesiąca do 18. roku życia – Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2021.
- Bilcke 2014** Bilcke J, Coenen S, Beutels P. Influenza-Like-Illness and Clinically Diagnosed Flu: Disease Burden, Costs and Quality of Life for Patients Seeking Ambulatory Care or No Professional Care at All. Merler S, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102634. doi:10.1371/journal.pone.0102634
- Brogan 2017** Brogan AJ, Talbird SE, Davis AE, Thommes EW, Meier G. Cost-effectiveness of seasonal quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in the United States: A dynamic transmission modeling approach. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(3):533-542. doi:10.1080/21645515.2016.1242541
- Chit 2015** Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi: 10.1371/journal.pone.0133606. eCollection 2015.
- ChPL VaxigripTetra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra.
- Clements 2014** Clements KM, Meier G, McGarry LJ, Pruttivarasin N, Misurski DA. Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination with quadrivalent inactivated vaccine in the United States. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(5):1171-1180. doi:10.4161/hv.28221
- Crépey 2020** Crépey P, Boiron L, Araujo RR, Lopez JG, Petitjean A, de Albuquerque Luna EJ. Impact of quadrivalent influenza vaccines in Brazil: a cost-effectiveness analysis using an influenza transmission model. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1374. doi:10.1186/s12889-020-09409-7
- Crépey 2020a** Crépey P, Redondo E, Díez-Domingo J, et al. From trivalent to quadrivalent influenza vaccines: Public health and economic burden for different immunization strategies in Spain. Tsuzuki S, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233526. doi:10.1371/journal.pone.0233526
- de Boer 2016** de Boer PT, Crépey P, Pitman RJ, Macabeo B, Chit A, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in the United States. *Value in Health*. 2016;19(8):964-975. doi:10.1016/j.jval.2016.05.012
- de Boer 2018** de Boer PT, Kelso JK, Halder N, et al. The cost-effectiveness of trivalent and quadrivalent influenza vaccination in communities in South Africa, Vietnam and Australia. *Vaccine*. 2018;36(7):997-1007. doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.073

- Ernst & Young 2013** Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2018;12(1):171-182. doi:10.1111/irv.12506
- Garcia 2016** García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(9):2269-2277. doi:10.1080/21645515.2016.1182275
- Godala 2010** Godala M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I. Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(2): 198-205
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *aoms*. 2017;1:191-200. doi:10.5114/aoms.2015.52126
- GUS 2019** Trwanie życia w 2019 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>
- GUS 2020a** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Dostęp on-line pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2020,6,28.html>
- GUS 30/10/2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. Dostęp on-line pod adresem: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki_wartosci_pkb_na_jednego_mieszkanca_w_latach_2016-2018_na_poziomie_makroregionow_regionow_i_podregionow.pdf
- Hollmann 2013** Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477.
- Kim 2018** Kim Y-K, Song JY, Jang H, et al. Cost Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines Compared with Trivalent Influenza Vaccines in Young Children and Older Adults in Korea. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(12):1475-1490. doi:10.1007/s40273-018-0715-5
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia*; 2007;5/2008;1
- Lee 2010** Lee BY, Tai JHY, Bailey RR, Smith KJ, Nowalk AJ. Economics of influenza vaccine administration timing for children. *Am J Manag Care*. 2010;16(3):e75-e85.
- Marchetti 2007** Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007;3(1):14-22. doi:10.4161/hv.3.1.3657

- Matias 2014** Matias G., Taylor R., Haguinet F, Schuck-Paim C., Lustig R., Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep;8(5):507-15.
- Meier 2015** Meier G, Gregg M, Poulsen Nautrup B. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: an updated analysis in the U.K. *J Med Econ* 2015; 18(9):746-761
- Mennini 2018** Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1867-1873. doi:10.1080/21645515.2018.1469368
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
- Nielsen 2019** Nielsen J et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* 2019 Oct;25(10):1266-1276.
- OPZG 2020** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Lipiec 2020. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I; GQM05 Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019 Mar 22;37(13):1876-1884.
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Plans-Rubió 2012** Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med*. 2012 Jul;55(1):72-7.
- PZH 2019** Raport NIZP-PZH. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku.
Dostęp on-line pod adresem: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>
- Rose 2020** Rose A, Kissling E, Emborg H-D, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(10). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153
- Simonsen 2005** Simonsen L., Reichert TA., Viboud C., Blackwelder WC., Taylor RJ., Miller MA. Impact of Influenza Vaccination on Seasonal Mortality in the US Elderly Population. *Arch Intern Med*. 2005;165:265-272
- Simonsen 2007** Simonsen L., Viboud C., Jackson LA, Taylor RJ., Miller MA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–66

- Stuurman 2020** Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, et al. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe – Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine*. 2020;38(41):6455-6463. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.063
- Thommes 2015** Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. 2015;15:465. doi:10.1186/s12879-015-1193-4
- Thorrington 2017** Thorrington D, Balasegaram S, Cleary P, Hay C, Eames K. Social and Economic Impacts of School Influenza Outbreaks in England: Survey of Caregivers. *J Sch Health*. 2017;87(3):209-216. doi:10.1111/josh.12484
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2259-68.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- van Hoek 2011** van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011 Mar 2;6(3):e17030.
- Wong 2016** Wong C, Jiang M, You JHS. Potential Cost-Effectiveness of an Influenza Vaccination Program Offering Microneedle Patch for Vaccine Delivery in Children. *PLoS One*. 2016;11(12):e0169030. doi:10.1371/journal.pone.0169030
- Yang 2017** Yang J, Jit M, Zheng Y, et al. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):686. doi:10.1186/s12879-017-2801-2
- Yang 2017a** Yang M-C, Tan EC-H, Su J-J. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Taiwan: A lifetime multi-cohort model. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(1):81-89. doi:10.1080/21645515.2016.1225636
- You 2015** You JHS, Ming W-K, Chan PKS. Cost-effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in Hong Kong – A decision analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(3):564-571. doi:10.1080/21645515.2015.1011016
- Zawłocka 2016** Zawłocka E., Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. © Borgis - Nowa Pediatria 3/2016, s. 98-104