

Analiza Ekonomiczna

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 6 kwietnia 2021 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021r.	13
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja	17
2.3 Komparatory	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją ¹⁹	
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	21
3.2 Strategie wyszukiwania analiza ekonomicznych	22
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	23
3.4 Rekomendacje zagraniczne	26
4 Metodyka analizy ekonomicznej	26
4.1 Strategia analityczna.....	26
4.2 Technika analityczna.....	27
4.3 Struktura modelu ekonomicznego.....	29
4.4 Perspektywa analizy.....	34
4.5 Horyzont czasowy	34
4.6 Długość cyklu modelu	34
4.7 Dyskontowanie	35
4.8 Parametry kliniczne modelu	35
4.8.1 Efektywność szczepionek QIV oraz QLAIV	35
4.8.2 Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie	37
4.8.3 Czas trwania naturalnej odporności	38

4.8.4	Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy	38
4.8.5	Śmiertelność związana z epizodem grypy	38
4.8.1	Częstotliwość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy	42
4.9	Parametry demograficzne oraz epidemiologiczne modelu.....	44
4.9.1	Struktura demograficzna Polski na 2020 rok.....	44
4.9.2	Macierz kontaktów.....	45
4.9.3	Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie	46
4.9.4	Zaszczepialność na grypę w Polsce.....	47
4.9.4.1	Aktualny poziom zaszczepialności na grypę w Polsce.....	47
4.9.4.2	Wzrost zaszczepialności wynikający z rozszerzenia wskazań refundacyjnych Fluenz Tetra	50
4.9.4.3	Sezonowość szczepień.....	52
4.9.5	Początkowa odporność naturalna w populacji.....	53
4.10	Użyteczności stanów zdrowia	54
4.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności	54
4.10.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	61
4.11	Analiza kosztów	62
4.11.1	Koszty jednostkowe szczepionek	62
4.11.1.1	Koszt szczepionek typu QLAIV.....	62
4.11.1.2	Koszt szczepionek typu QIV.....	64
4.11.1	Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy	67
4.11.2	Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego.....	68
4.11.3	Koszty pośrednie.....	68
5	Walidacja modelu.....	71
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	72
5.2	Walidacja konwergencji.....	74
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	74
5.3.1	Ilość zachorowań na grypę rocznie	74
5.3.2	Koszty grypy w Polsce.....	75
6	Zestawienie parametrów modelu	76
6.1	Analiza podstawowa	76
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	80

6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	81
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	84
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	85
7.2	Wyniki analizy użyteczności kosztów	87
7.2.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	87
7.2.2	Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).....	88
7.2.3	Perspektywa społeczna	89
7.3	Wyniki analizy progowej	90
7.4	Analiza wrażliwości	90
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	91
7.4.1.1	Perspektywa płatnika publicznego	91
7.4.1.2	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	95
7.4.1.3	Perspektywa społeczna.....	98
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	101
7.4.2.1	Perspektywa płatnika publicznego	101
7.4.2.2	Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	103
7.4.2.3	Perspektywa społeczna.....	105
8	Ograniczenia analizy.....	106
9	Dyskusja	110
10	Wnioski końcowe	114
11	Załączniki.....	115
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	115
11.2	Macierz kontaktów z badania <i>Mossong 2008</i>	115
11.3	Dane sprzedażowe szczepionek czterowalentnych w Polsce	117
11.4	Przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie	118
11.5	Indeks CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017	119
11.6	Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	119
11.7	Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (analiza probabilistyczna)	123
	Spis Tabel.....	127
	Spis Wykresów.....	129
	Piśmiennictwo	130

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AKL	Analiza kliniczna
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	Indeks cen konsumenckich (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ILI	Choroby grypopodobne (z ang. <i>Influenza-like-Illness</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
QLAIV	Czterowalentna aktywna atenuowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
p.p.	Punkt procentowy
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
PZH	Państwowy Zakład Higieny
QIV	Czterowalentna inaktywna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactive Influenza Vaccine</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEIR	Struktura modelu epidemiologicznego, w którym populacja dzielona jest na podgrupy w zależności od stanu klinicznego
LYG	Dodatkowe lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
TIV	Trójwalentna inaktywna szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Trivalent Inactive Influenza Vaccine</i>)

WHOŚwiatowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie



Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie (QLAIV) we wskazaniu zapobieganie grypie [REDAKTOWANE], bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fluenz Tetra, aerozol do nosa zawiesina, 1 aplikator 0,2 ml (kod EAN: 05000456054294), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2021).

Raport został wykonany na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w ramach której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra.

W analizie ekonomicznej wykorzystano model globalny wnioskodawcy, z dostosowaniem do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów:

- Ilość osób zaszczepionych przeciw grypie sezonowej,
- Dane epidemiologiczne oraz demograficzne dotyczące kontaktów międzyludzkich oraz struktury i wielkości społeczeństwa,
- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Przeprowadzono analizę w formie analizy użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji profilaktycznego zaszczepiania dzieci w grupie wiekowej [REDAKTOWANE] szczepionką Fluenz Tetra, w porównaniu z aktualnym programem profilaktyki.

Wykorzystany model ma strukturę modelu rozprzestrzeniania się epidemii grypy sezonowej (model SEIR), w którym uwzględniono także ochronny efekt szczepień w populacji osób niezaszczepionych, tj. redukcję transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia. Całą populację w modelu podzielono na pięć odrębnych podgrup w zależności od ich stanu klinicznego:

- Osoby zdrowe, mogące ulec zachorowaniu, grupa oznaczana **S** (ang. *Susceptible*),
- Osoby, które zachorowały i znajdują się w stanie inkubacji choroby, grupa oznaczana **E** (ang. *Exposed*),

- Chorzy z objawami grypy i mogący zarażać inne osoby, grupa oznaczana **I** (ang. *Infected*),
- Osoby zdrowe, które nie mogą ulec zachorowaniu (z naturalną odpornością po przebyciu choroby), grupa oznaczana **R** (ang. *Recovered*),
- Osoby zaszczepione, u których szczepienie indukowało odporność na wirusa grypy, grupa oznaczana **V** (ang. *Vaccinated*).

Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o ilość osób, które zachorowały na grypę, naliczając każdej z nich koszty oraz obniżenie użyteczności stanu zdrowia związane z przebyciem choroby. W wynikach zdrowotnych uwzględniono również utracone QALY związane ze śmiertelnością z powodu grypy.

W analizie wyniki podano w przeliczeniu na jeden uśredniony rok, na podstawie modelowanych pięciu rocznych okresów epidemiologicznych. Podejście takie pozwala na oszacowanie efektów porównywanych strategii profilaktyki w przeciętnym okresie epidemiologicznym, niezależnie od rokrocznych wahań zachorowalności.

Kosztów oraz efektów klinicznych uzyskiwanych w uśrednionym rocznym cyklu epidemiologicznym nie dyskontowano. Jedynym efektem klinicznym dyskontowanym zgodnie z rekomendowaną przez AOTMiT stopą dyskontową były lata życia skorygowane o jakość uzyskane poprzez zapobieganie zgonom związanym z zachorowaniem na grypę, a jedynymi dyskontowanymi kosztami były koszty pośrednie związane z przedwczesnymi zgonami, uwzględnione z perspektywy społecznej.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z trzech odrębnych perspektyw:

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P),
- Perspektywa społeczna, w której dodatkowo uwzględniono koszty pośrednie choroby.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

W modelu przyjęto, że z zachorowaniem wiąże się obniżenie użyteczności stanu zdrowia chorego. Na potrzeby jego oszacowania przeprowadzono systematyczny przegląd literatury.

Przeprowadzono również szeroką deterministyczną analizę wrażliwości, w której sprawdzono wpływ przyjętych wartości parametrów i założeń na wyniki analizy.

W ramach analizy progowej obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Fluenz Tetra, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY).

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki

Analiza podstawowa

Wyniki analizy podstawowej wskazują na kosztową efektywność strategii profilaktyki grypy uwzględniającej refundację szczepionki Fluenz Tetra. Wartości wskaźnika ICUR wyniosły:

- z perspektywy płatnika publicznego: [REDACTED],
- z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców: [REDACTED],
- z perspektywy społecznej: **Dominacja scenariusza nowego.**

W każdej z uwzględnionych perspektyw, scenariusz nowy należy uznać za **kosztowo efektywny** w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia (wartość wskaźnika ICUR poniżej ustawowego progu równego 155 514 zł/QALY). Dodatkowo z perspektywy społecznej scenariusz nowy generuje oszczędności, przy zachowaniu dodatkowego efektu zdrowotnego.

Wyznaczona w analizie progowej cena zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra, przy której wartość wskaźnika ICUR zrównuje się z wartością progu opłacalności wynosi [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Analiza wrażliwości (deterministyczna)

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników modelu. Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości nie doprowadził do zmiany wniosku z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Z perspektywy społecznej w ramach 7 z 35 testowanych wariantów analizy wrażliwości nastąpiła zmiana

wniosku na kosztową efektywność scenariusza nowego (z dominacji w analizie podstawowej).

Parametrami generującym największą zmienność wyników były parametry dotyczące szczepionki QLAIV (udział rynkowy w grupie wiekowej [REDACTED], czas trwania odporności po zaszczepieniu) oraz przyjęcie założenie o nieuwzględnieniu wpływu śmiertelności na wyniki zdrowotne w postaci QALY.

Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują na stabilność wyników analizy podstawowej, z potencjalnymi konserwatywnym oszacowaniem wyników a analizie podstawowej (znaczna prawostronna skośność rozkładu empirycznego inkrementalnych efektów zdrowotnych).

Probabilistyczny wskaźnik ICUR cechował się ograniczonymi wahaniami i był bliski swojemu deterministycznemu odpowiednikowi:

- Perspektywa płatnika publicznego: [REDACTED]
- Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: [REDACTED]
- Perspektywa społeczna: Dominacja [REDACTED] [REDACTED]

W [REDACTED] iteracji z perspektywy społecznej scenariusz nowy dominował nad scenariuszem istniejącym.

Bez względu na przyjętą perspektywę, scenariusz nowym był kosztowo efektywny w warunkach polskich z 100% prawdopodobieństwem, przy przyjęciu ustawowego progu w wysokości 155 514 zł/QALY.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że scenariusz uwzględniający refundację szczepionki Fluenz Tetra [REDACTED] jest **kosztowo-efektywną** strategią profilaktyki grypy sezonowej w Polsce, w porównaniu z obecną strategią profilaktyki.

Przeprowadzona walidacja modelu wskazuje na wysoką zgodność wyników modelowania z danymi obserwacyjnymi, zaś analiza wrażliwości na stabilność wyników analizy.

Koszty pośrednie stanowią większość kosztów związanych z grypą sezonową, według dostępnych oszacowań odpowiadają za 86% całkowitego kosztu w Polsce (EY 2013). W analizie z perspektywy społecznej stanowią one 78% całkowitych kosztów. Z tego też powodu należy uznać, że w ocenie ekonomicznej strategii profilaktyki grypy **perspektywa społeczna powinna zostać uznana za nadrzędną**, gdyż wyniki uzyskane po jej przyjęciu najlepiej oddają realne obciążenie, jakie stanowią rokroczne epidemie grypy.

Po przyjęciu perspektywy społecznej refundacja szczepionki Fluenz Tetra wiąże się z inkrementalnymi oszczędnościami w wysokości [REDACTED], co w połączeniu z inkrementalnymi efektami zdrowotnymi w wysokości [REDACTED] na przeciętny sezon epidemiologiczny prowadzi do dominacji scenariusza nowego nad obecną strategią profilaktyki grypy w Polsce.

Refundację szczepionki Fluenz Tetra w grupie wiekowej [REDACTED], biorąc również pod uwagę prognozowane odciążenie służby zdrowia w postaci unikniętych wizyt lekarskich oraz hospitalizacji związanych z zakażeniami na grypę, należy uznać za wysoce korzystną dla społeczeństwa oraz

systemu ochrony zdrowia, szczególnie w okresie pandemii COVID-19. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy zwiększenie poziomu zaszczepialności przeciwko grypie ułatwi również diagnostykę różnicową przeciwko zakażeniu wywołanemu wirusem SARS-CoV2, które w obecnej sytuacji epidemiologicznej stanowi priorytet diagnostyczny.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednoznacznie na szerokie korzyści zdrowotne, organizacyjne a także racjonalność ekonomiczną refundacji szczepionki Fluenz Tetra [REDACTED]

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 7, str. 84.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 7.4, str. 90.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3, str. 21.
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 7.1, str. 85.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 7.1, str. 85.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 7.1, str. 85.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 7, str. 84.
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy (oszacowano koszt za 1 QALY).
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 7.3, str. 90.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 6.1, str. 76.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4, str. 26.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Fluenz Tetra.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	j.w.
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	j.w.
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	j.w.
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.7, str. 35.
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.10, str. 54.
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 6.2, str. 80.
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 6.2, str. 80
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 7.4.1, str. 91.
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 7.2.1, str. 87.
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 7.2.2, str. 88.
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.5, str. 34.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 3, str. 21. Rozdział 4.10, str. 54.

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej [REDACTED].

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Fluenz Tetra, aerozol do nosa zawiesina, 1 aplikator 0,2 ml (kod EAN: 05000456054294) o wnioskowane wskazanie, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 18/02/2021*).

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra 2021*) według schematu **PICO**:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Fluenz Tetra 2021*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Fluenz Tetra ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych oraz z charakterystyką produktu Fluenz Tetra, stanowią [REDACTED] bez przeciwwskazań do wykonania szczepień przeciw grypie określonych w zapisach charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra*).

Rozszerzenie warunków refundacji na [REDAKTOWANE] dopuszczalną przez warunki rejestracyjne (*ChPL Fluenz Tetra*) uzasadnione jest między innymi **wyjatkową sytuacją epidemiologiczną** spowodowaną epidemią wirusa SARS-CoV2 (COVID-19). Według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w nadchodzącym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych, w tym właśnie koronawirusem SARS-CoV2. Drogi rozprzestrzeniania wirusa grypy i SARS-CoV2 oraz objawy są takie same. Objawowy COVID-19 rzadko dotyczy [REDAKTOWANE], jednak odnotowano przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. W przeciwieństwie do zakażenia SARS-CoV2, uważa się zachorowania na grypę u dzieci obciążone są wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu i z tego względu stanowią one jedną z najważniejszych grup, które powinny zostać objęte profilaktyką. Wydaje się, że do czasu upowszechnienia szczepienia na COVID-19 najlepszą drogą zapobiegania zakażenia wirusem SARS-CoV2 jest ograniczenie kontaktów społecznych, podczas gdy w przypadku grypy są nią **szczepienia ochronne**. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób **uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19**, który stanowi dużo poważniejsze rozpoznanie i priorytet diagnostyczny w aktualnej sytuacji epidemiologicznej na świecie (*OPZG 2020*). Zakres wpływu wirusa SARS-CoV2, który w 2020 r. i 2021 r. wywołał pandemię, na coroczne zachorowania na grypę nie jest do końca możliwy do przewidzenia, szacuje się jednak, że szczyty zachorowań na powyższe choroby mogą się nałożyć i spotęgować (*ACIP 2020*). Skuteczna profilaktyka zachorowań na grypę bezpośrednio wpłynie na liczbę hospitalizacji oraz ciężkich komplikacji, co pozwoli utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19 (*AAP 2020*). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Obecnie szczepionka Fluenz Tetra refundowana jest ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (*MZ 18/02/2021*), w zakresie **profilaktyki grypy u dzieci w wieku od 2 do 4 lat** (od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ponieważ wykorzystany model ekonomiczny dopuszcza możliwość rozprzestrzeniania się epidemii grypy pomiędzy osobami z różnych grup wiekowych, populacją uwzględnioną w modelu była ogólna populacja Polski, przy czym strategię zaszczepień w porównywanych scenariuszach zróżnicowano wyłącznie w populacji docelowej ([REDACTED] ; szczegóły w Rozdziale 2.3).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Fluenz Tetra (czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra 2021*).

2.3 Komparatory

W analizie porównywano dwie strategię profilaktyki grypy sezonowej w Polsce. Scenariusz nowy, przedstawiający strategię zakładającą wprowadzenie szczepionki Fluenz Tetra w grupie [REDACTED], porównywano ze scenariuszem aktualnym, w którym utrzymano obecną strategię, zakładającą [REDACTED] inaktywowanymi szczepionkami czterowalentnymi (QIV, ang. *Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*).

W poniższej tabeli zebrano szczegóły dotyczące porównywanych strategii profilaktyki grypy sezonowej.

Tabela 1. Porównywane strategie profilaktyki grypy sezonowej.

Kategoria wiekowa	Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
[REDACTED]	Rodzaj szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek zaszczepialności	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Rodzaj szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek zaszczepialności	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Rodzaj szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek zaszczepialności	[REDACTED]	[REDACTED]
18-65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	3,59%	3,59%
>65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV	QIV
	Odsetek zaszczepialności	18,45%	18,45%

Dane dotyczące aktualnej zaszczepialności przeciw grypie bazują na estymacjach ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (OPZG) dotyczących sezonu 2020/21 oraz dostarczonych przez Wnioskodawcę danych sprzedażowych szczepionki Fluenz Tetra w tymże sezonie i prognozy Wnioskodawcy dotyczącej docelowej zaszczepialności w grupie dzieci w wieku 2-4 lat. Szczegółową metodykę oraz źródła danych opisano w rozdziale 4.9.4 (str. 47).

Odsetki zaszczepialności szczepionkami QLAIV zostały wyznaczone w oparciu o dane sprzedażowe szczepionki Fluenz Tetra oraz prognozy dostarczone przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]. Na potrzeby analizy ekonomicznej dodatkowo skorygowano powyższe szacunki o odsetek dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia [REDACTED] (oszacowanie ekspertów zaproponowane podczas zorganizowanego przez Wnioskodawcę panelu doradczego, z ang. *Advisory Board*). Uzyskaną w ten sposób zaszczepialność na poziomie odpowiednio [REDACTED] podzielono na szczepionki QIV oraz QLAIV, zakładając, że prognozowany wzrost zaszczepialności przypadnie na szczepionkę Fluenz Tetra, nie wpłynie on zaś na odsetek dzieci szczepionych QIV i pozostanie on na tym samym poziomie co aktualnie. Pełen opis oszacowania zaszczepialności w scenariuszach aktualnym oraz nowym (po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych szczepionki Fluenz Tetra) przedstawiono w Rozdziale 4.9.4 (str. 47).

W wariantcie podstawowym analizy założono, że refundacja Fluenz Teter nie wpłynie na odsetek osób zaszczepianych szczepionkami QIV, a zakładany wzrost zaszczepialności w grupie [REDACTED] w scenariuszu nowym przypada całkowicie na szczepionki QLAIV. W związku z takimi założeniami, w praktyce **bezpośrednim komparatorem dla szczepionki Fluenz Tetra jest strategia zakładająca brak szczepienia**. Alternatywne poziomy zaszczepienia szczepionką Fluenz Tetra, w tym scenariusz zakładający częściowe zastąpienie przez QLAIV również szczepionek inaktywowanych (QIV), testowano w ramach analizy wrażliwości.

Pełny opis wyboru komparatora został przedstawiony w dokumencie analizy problemu decyzyjnego (*APD Fluenz Tetra 2021*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w **liczbie lat życia skorygowanych o jakość** (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu

o ilość zachorowań na grypę. Dodatkowo wyznaczono również efekty zdrowotne w postaci **dodatkowych lat życia** (LYG, ang. *Life Years Gained*).

Podglądowo przedstawiono również wyniki w zakresie liczby unikniętych hospitalizacji, zachorowań oraz wizyt lekarskich związanych z grypą sezonową.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Fluenz Tetra i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Fluenz Tetra podlega refundacji ze środków publicznych (MZ 18/02/2021) w ramach wskazania profilaktyka grypy sezonowej u dzieci w wieku od ukończonych 24 do ukończenia 60 miesiąca życia (2-4 lata).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych o grupę wiekową [REDAKTOWANO]. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych [REDAKTOWANO]. Proponowane warunki refundacji w zakresie urzędowej ceny zbytu [REDAKTOWANO].

Podsumowanie założeń dotyczących warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra.

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Fluenz Tetra
Substancja czynna	czterowalentna szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)
Dawka	0,2 ml
Postać farmaceutyczna	aerozol do nosa
Zawartość opakowania jednostkowego	1 sztuka a 0,2 ml (rozpylacz)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDAKTOWANO]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDAKTOWANO]
Cena hurtowa ³⁾	[REDAKTOWANO]
Cena detaliczna	[REDAKTOWANO]

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Fluenz Tetra
Grupa limitowa	[REDACTED]
Podstawa limitu	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	[REDACTED]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[REDACTED]

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

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Fluenz Tetra w profilaktyce grypy u [REDAKTOWANE] przeprowadzono w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

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.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed,
- EmBase,
- Cochrane Library.

Bazy przeszukiwano dnia 5 marca 2021 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania zapewniającą odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających szczepionkę Fluenz Tetra stosowaną u dzieci. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Tabela 3 przedstawia przyjęte kryteria wykluczenia analiz w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-żyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet.
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż profilaktyka grypy sezonowej.
Populacja	Uwzględniająca populację [REDACTED]
Interwencja	Brak porównania ze szczepionką QLAIV.
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski.
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń.

3.2 Strategie wyszukiwania analiza ekonomicznych

W tabelach poniżej zebrano informacje przedstawiające strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących szczepionki Fluenz Tetra we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"Nasal" OR "intranasally" OR "intranasal"	156 563
#2	"Attenuated" OR "Quadrivalent" OR "Live" OR "QLAIV"	392 648
#3	#1 AND #2	4 620
#4	"vaccine" OR "vaccination" OR "vaccinations" OR "vaccines" OR "prophylaxis"	500 342
#5	"Influenza"	117 205
#6	#3 AND #4 AND #5	986
#7	[REDACTED]	3 951 674
#8	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost minimisation" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic" OR "qaly" OR "quality of life"	751 871
#9	#6 AND #7 AND #8	13

Data wyszukiwania: 5 marca 2021 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	'Nasal' OR 'intranasally' OR 'intranasal'	174 016
#2	'Attenuated' OR 'Quadrivalent' OR 'Live' OR 'QLAIV'	441 409
#3	#1 AND #2	6 017
#4	'vaccine' OR 'vaccination' OR 'vaccinations' OR 'vaccines' OR 'prophylaxis'	614 436
#5	'Influenza'	127 831
#6	#3 AND #4 AND #5	1 440
#7	[REDACTED]	2 933 891
#8	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost minimisation' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly' OR 'quality of life'	1 059 513
#9	#6 AND #7 AND #8	35

Data wyszukiwania: 5 marca 2021 r.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

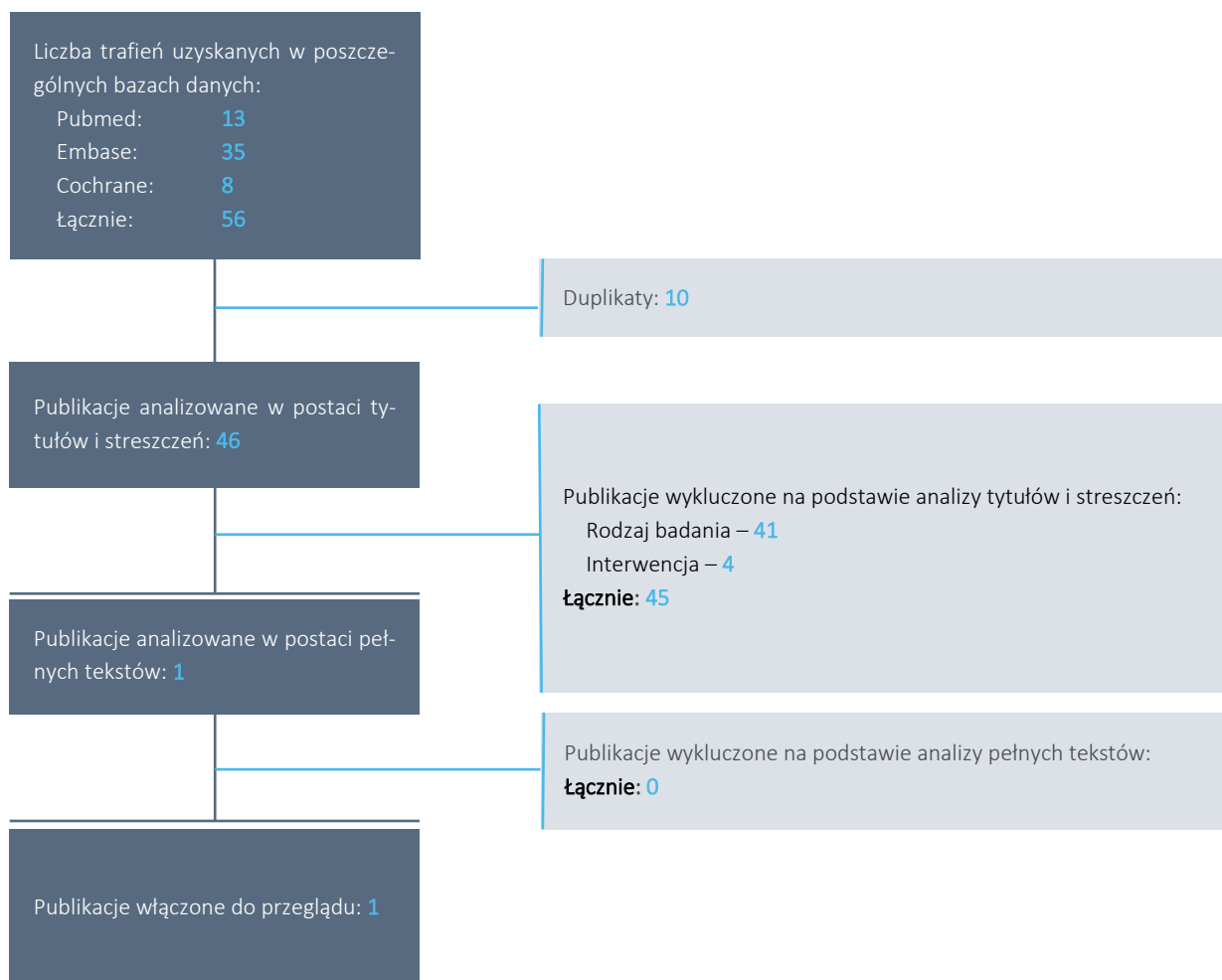
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	('Nasal' OR 'intranasally' OR 'intranasal'):ti,ab,kw	23 000
#2	('Attenuated' OR 'Quadrivalent' OR 'Live' OR 'QLAIV'):ti,ab,kw	20 104
#3	#1 AND #2	627
#4	('vaccine' OR 'vaccination' OR 'vaccinations' OR 'vaccines' OR 'prophylaxis'):ti,ab,kw	50 298
#5	('Influenza'):ti,ab,kw	7 603
#6	#3 AND #4 AND #5	298
#7	[REDACTED]	194 841
#8	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost minimisation' OR 'cost utility' OR cma OR cea OR cua OR 'economic' OR 'qaly' OR 'quality of life'	166 474
#9	#6 AND #7 AND #8	8

Data wyszukiwania: 5 marca 2021 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne, publikację *Gerlier 2017*.

Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono cztery publikacje ze względu na niewłaściwą interwencję. W analizach tych oceniano strategie zaszczepialności populacji pediatrycznej przy pomocy szczepionek trójwalentnych (TLAIV). Warto jednak odnotować, że we wszystkich tych analizach scenariusz nowy, w którym uwzględniono dodatkową zaszczepialność wynikającą z wprowadzenia refundacji szczepionek donosowych uznano za kosztowo efektywny w warunkach niemieckiego, brytyjskiego, amerykańskiego i kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (*Damm 2015, Gibson 2016, Hibbert 2007, Tarride 2012*).

Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania szczepionki QLAIV w porównaniu do szczepionki TIV w populacji zdrowych dzieci.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Gerlier 2017</i>			
Francja	Populacja: zdrowe dzieci w wieku 2-17 lat; Typ analizy: CEA; Sposób modelowania: model dynamicznej transmisji choroby; Perspektywa: płatnika publicznego i pacjenta, społeczna; Horyzont: Okres inicjalizacji: 1994 / 1995-2008 / 2009 (czas na zbudowanie odporności) Okres przejściowy: 2009 / 2010-2013 / 2014 (w celu dostosowania wskaźników pokrycia po pandemii), Okres oceny: 2014 / 2015-2023-2024 Dyskontowanie: 4% Próg opłacalności: 31 000€/LYG	TIV vs QLAIV	ICER: Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta: 18 001 €/LYG Perspektywa społeczna: 1596 €/LYG Wnioski: Stosowanie szczepionki przeciw grypie QLAIV w populacji dzieci wykazuje korzyści ekonomiczne oraz związane ze zdrowiem publicznym we Francji.

Populację docelową we francuskiej analizie *Gerlier 2017* stanowiły zdrowe dzieci w wieku od 2 do 17 lat. Badanie miało na celu ocenę kosztowej efektywności stosowania czterowalentnej żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie podawanej w formie aerozolu do nosa (QLAIV) w porównaniu z trójwalentną inaktywną szczepionką przeciw grypie (TIV). Analiza ekonomiczna została wykonana zarówno na podstawie danych od ekspertów klinicznych jak i pochodzących z publikacji naukowych. Na potrzeby analizy skonstruowano model farmakoekonomiczny o strukturze dynamicznej.

Różnica łącznych dyskontowanych bezpośrednich i pośrednich kosztów wyniosła odpowiednio 1 478 177 787 € (perspektywa płatnika i pacjenta) oraz 131 029 916 € (perspektywa społeczna w horyzoncie 10-letnim. Natomiast dyskontowane lata życia między porównywanymi terapiami były na poziomie -82 117. Wartość wskaźnika ICER wyniosła 18,001 €/LYG, a szacowana strategia miała 98% prawdopodobieństwo, że będzie efektywna kosztowo (perspektywa płatnika i pacjenta, próg opłacalności równy 31 000 €/LYG).

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania szczepionki Fluenz Tetra w profilaktyce grypy sezonowej. Podano przeszukiwaniu następujące portale internetowe agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Odnaleziono jedną rekomendację francuskiej agencji Haute Autorité de Santé, która wydała w 2015 roku pozytywną opinię na temat stosowania szczepionki Fluenz Tetra w populacji dzieci od 2 do 18 roku życia (*HAS 2015*).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Fluenz Tetra, czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie; *APD Fluenz Tetra 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Fluenz Tetra (*AKL Fluenz Tetra 2021*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę Wickenstones pierwotnie dla warunków brytyjskich. W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej. Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Dane demograficzne i epidemiologiczne,
- Dane o zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej.

W modelu dodatkowo dokonano modyfikacji technicznych, pozwalających na symulację wzrostu zaszczepialności w analizowanej podgrupie [REDACTED].

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- 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, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

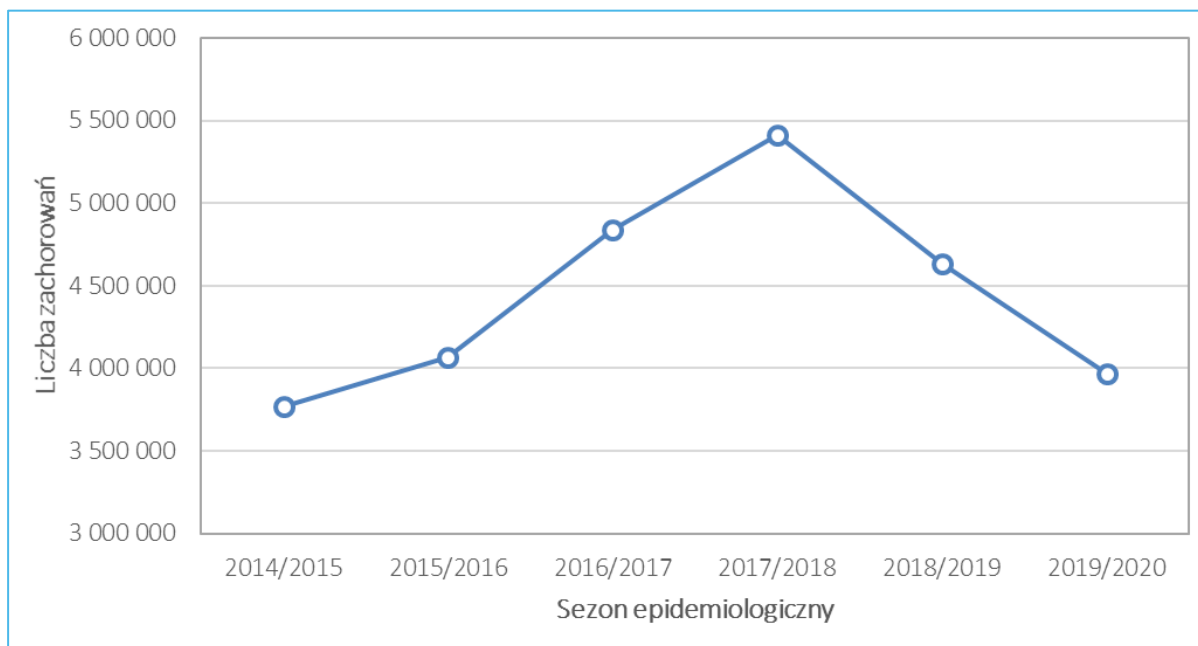
Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wprowadzenia do obecnego programu profilaktyki szczepionki Fluenz Tetra w grupie wiekowej [REDACTED], w porównaniu z obecną strategią profilaktyczną w Polsce, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w jednym uśrednionym cyklu rocznym,
- Oszacowania wyników zdrowotnych osiąganych w całej populacji, w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl roczny,

- Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z wprowadzenia do strategii profilaktycznej produktu leczniczego Fluenz Tetra.

Koszty oraz wyniki zdrowotne porównywanych w analizie scenariuszy oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu epidemii grypy sezonowej w populacji Polski na przestrzeni pięciu kolejnych sezonów epidemiologicznych. Wyniki podawano w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl roczny. Takie podejście pozwoliło podać oczekiwane wyniki w przeciętnym sezonie epidemiologicznym, co pozwoliło na uśrednienie znaczących wahań rocznych zachorowalności na grypę, obserwowanych także w historycznych sezonach epidemicznych w Polsce (Wykres 2).

Wykres 2. Liczba zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych PZH (opracowanie własne).



Całkowitą liczbę zachorowań w danym sezonie obliczono na podstawie wartości podawanych w cotygodniowych biuletynach informacyjnych Państwowego Zakładu Higieny.

Analiza kliniczna (AKL *Fluenz Tetra 2021*) wykazała **istotne statystycznie różnice w efektywności** pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi, które stanowią – w zależności od scenariusza analizy – strategię opcjonalne względem QLAIW w grupie wiekowej [REDAKTOWANE]. Z tego powodu analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Fluenz Tetra, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. 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**.

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż w rozważanej populacji [REDAKTOWANE] nie jest obecnie refundowana żadna strategia profilaktyki grypy sezonowej. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

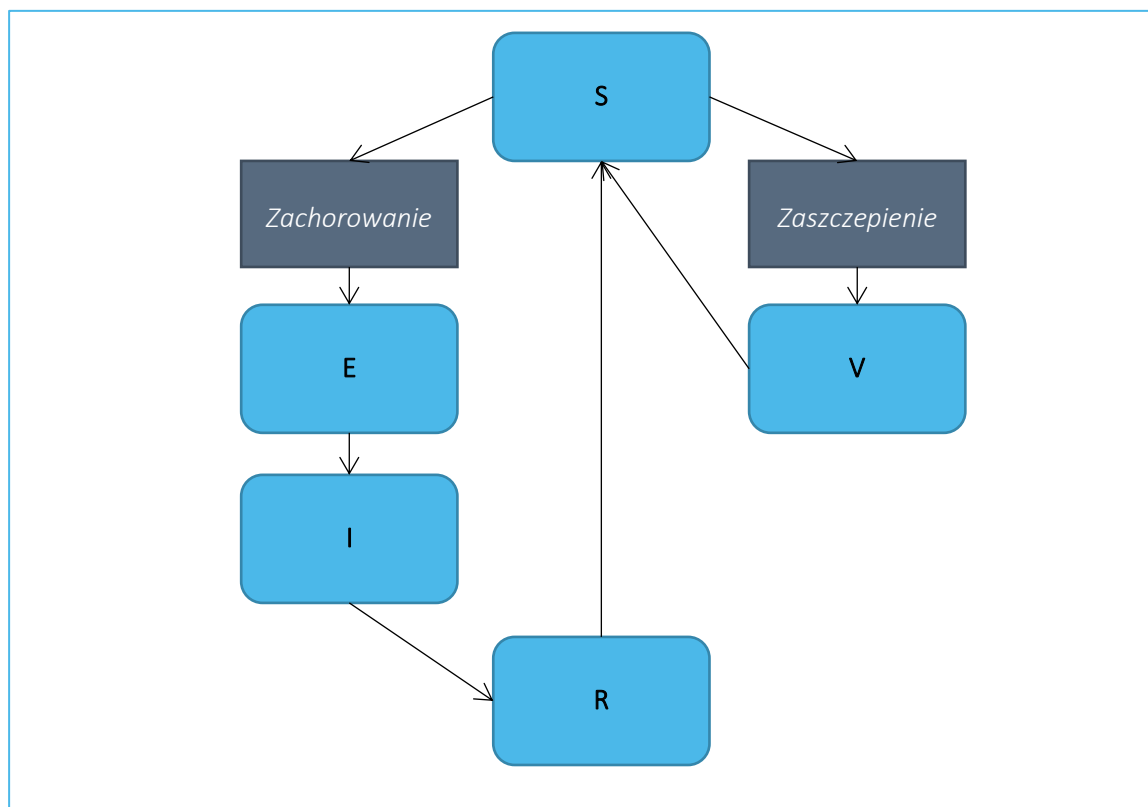
4.3 Struktura modelu ekonomicznego

Na potrzeby modelowania przebiegu epidemii grypy i oszacowania efektu refundacji szczepionki Fluenz Tetra w ramach programu zapobiegania grypie [REDAKTOWANE] wykorzystano dynamiczny model transmisji choroby przygotowany przez firmę Wickenstones, opisany również w publikacji *Gibson 2016*. Model symuluje przebieg epidemii w podzielonej na grupy wiekowe populacji w trakcie pięciu kolejnych rocznych sezonów epidemiologicznych. Przyjęto standardową w przypadku modeli epidemiologicznych strukturę SEIR, która dzieli populację na cztery podgrupy:

- **S** (ang. *Susceptible* – narażeni na zachorowanie): grupa osób, która może być w danym momencie zarażona w przypadku kontaktu z osobą w stanie transmisyjnym grypy,
- **E** (ang. *Exposed* – zarażeni, w okresie inkubacyjnym): osoby, które zostały zarażone wirusem grypy, ale nie przenoszą go w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie,
- **I** (ang. *Infected* – zarażeni): grupa osób aktualnie chorych na grypę, która w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie może ją zarazić,
- **R** (ang. *Recovered* – odporni na zachorowanie): osoby, które przebyły w ostatnim czasie chorobę i posiadają naturalną odporność na kolejne zachorowanie.

Dodatkową podgrupę w modelu stanowiły osoby zaszczepione **V** (ang. Vaccinated), które podobnie jak osoby w grupie **R** są odporne na zarażenie wirusem grypy w danym momencie. Na poniższym diagramie przedstawiono schematycznie przebieg dynamiczny modelu.

Wykres 3. Schemat przebiegu dynamicznego modelu.



Przeprowadzono dwie odrębne symulacje przebiegu epidemii dla scenariusza aktualnego i nowego. Strukturę oraz dynamikę demograficzną modelowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących populacji, śmiertelności oraz współczynnika narodzin w Polsce w latach 2019 oraz 2020. Przyjęto podział społeczeństwa na pięć grup wiekowych: mniej niż 2 lata, od 2 do 4 lat, od 5 do 17 lat, od 18 do 65 lat oraz powyżej 65 lat życia.

Na podstawie odsetków zaszczepialności w każdej z uwzględnionych grup wiekowych modelowano ilość osób zaszczepionych szczepionkami QIV lub QLAIV wśród osób z podgrupy **S**. Uwzględniono przy tym sezonowość szczepień wykorzystując dane sprzedażowe szczepionek trójwartentnych w roku 2017 w celu wyznaczenia rocznego rozkładu szczepień w podziale na miesiące. Założono, że dziennie szcze-

pionych jest 1/30 pacjentów przypadających na dany miesiąc, w taki sposób, aby roczny odsetek zaszczepionych pokrywał się z danymi podawanymi przez Ogólnopolski Program Zapobiegania Grypie, bądź też w przypadku szczepionek QLAIW w scenariuszu nowym, z prognozą ekspercką.

Nie wszyscy zaszczepieni pacjenci przechodzili do podgrupy **V**, część osób pomimo zaszczepienia pozostawała w grupie **S**. Odsetek osób efektywnie zaszczepionych, u których szczepionka indukuje odporność na grypę wyznaczono na podstawie odnalezionych metaanaliz danych z badań RCT. Przyjęto różne odsetki dla szczepionek QIV (metaanaliza *Belongia 2016*) oraz QLAIW (metaanaliza *Jefferson 2018*), jednak nie różnicowano skuteczności szczepionek ze względu na wiek, z powodu braku wystarczających danych. Założono konserwatywnie, że odporność indukowana przez szczepienie będzie trwać jeden cykl epidemiologiczny (jeden rok).

Ilość osób efektywnie zaszczepionych w n -tym okresie modelu przedstawia się następująco:

$$\Delta V_n^{(i)} = \left(S_n^{(i)} - \sum_{t=1}^{365} \Delta V_{n-t}^{(i)} \right) \times \frac{VaccRatio^{(i)}}{30} \times VE$$

gdzie $\Delta V_n^{(i)}$ oznacza ilość osób efektywnie zaszczepionych w i -tej grupie wiekowej, $S_n^{(i)}$ ilość osób podatnych na zarażenie w i -tej grupie wiekowej, zaś $VaccRatio^{(i)}$ odsetek osób szczepionych, który zależy od przyjętej w danej grupie zaszczepialności oraz charakterystycznych wahań miesięcznych zaszczepialności opisanych w rozdziale 4.9.4 (str. 47). Poprzez VE oznaczono efektywność szczepionki.

Zachorowania modelowano na podstawie ilości kontaktów pomiędzy osobami zarażonymi (grupa **I**), a osobami podatnymi na zarażenie (grupa **S**). Przyjęto, że przy każdym kontakcie pomiędzy takimi osobami istnieje prawdopodobieństwo przeniesienia wirusa grypy. Prawdopodobieństwo to wyznaczono w oparciu o podstawowy współczynnik reprodukcji dla grypy, który oszacowano na podstawie publikacji *Vynnycky 2008*. Współczynnik ten dodatkowo poddawano w modelu okresowym wahanom, odzwierciedlającym wzrost infekcyjności w sezonie zimowym i spadek w sezonie letnim. Strukturę kontaktów pomiędzy grupami wiekowymi modelowano na podstawie badania *Mossong 2008*, w którym wyznaczono macierze częstości dziennych kontaktów interpersonalnych dla ośmiu krajów europejskich, w tym również dla Polski.

W przypadku kontaktu prowadzącego do przeniesienia wirusa, osoba z grupy podatnych na zarażenie **S** przechodziła do grupy zarażonych w okresie inkubacyjnym **E**, z którego następnie po dwóch dniach trafiała do grupy **I**, tym samym stając się kolejnym roznosicielem wirusa grypy. Po przebyciu grypy założono,

że u chorego wytwarza się naturalna odporność, która chroni go przed ponownym zachorowaniem przez pewien okres. Okres trwania naturalnej odporności reprezentowanym jest w modelu poprzez przebywanie osoby w grupie **R**.

Ilość osób zarażonych w n -tym okresie modelu wyraża się następującym wzorem:

$$\Delta E_n^{(i)} = \left(\sum_{j=1}^5 I_n^{(j)} \times \beta_{j,i} \right) \times p(n) \times \frac{N_n^{(i)} - V_n^{(i)} - R_n^{(i)}}{N_n^{(i)}}$$

gdzie $\Delta E_n^{(i)}$ oznacza ilość nowych osób w i -tej grupie wiekowej w stanie inkubacyjnym grypy, $I_n^{(j)}$ – ilość osób zarażających w j -tej grupie wiekowej, $\beta_{j,i}$ – ilość kontaktów dziennie pomiędzy osobami z j -tej oraz i -tej grupy wiekowej, $N_n^{(i)}$ – ilość osób w i -tej grupie wiekowej (ogólnie, niezależnie od stanu), zaś $p(n)$ oznacza prawdopodobieństwo przeniesienia wirusa przy kontakcie w danym (n -tym) momencie czasowym.

Wszyscy zarażeni w n -tym okresie, w okresie $n+2$ przechodzili do grupy **I**, z której następnie w okresie $n+4$ przechodzili do grupy **R**. Przepływ osób z grupy **R** ponownie do grupy **S** odbywał się zgodnie z rozkładem wykładniczym o wartości średniej równej przyjętemu okresowi trwania naturalnej odporności. Dla odporności indukowanej przez szczepienie (grupa **V**) założono, że kończy się ona dokładnie po 365 dniach i po tym okresie następuje powrót do grupy podatnych na zarażenie **S**.

Opisane powyżej zależności w modelu zaimplementowane są jako następujące równania:

$$\begin{aligned} S_n^{(i)} &= N_n^{(i)} - R_n^{(i)} - V_n^{(i)} - E_n^{(i)} - I_n^{(i)}; \\ E_n^{(i)} &= \sum_{t=0}^1 \Delta E_{n-t}^{(i)}; \\ I_n^{(i)} &= \sum_{t=2}^3 \Delta E_{n-t}^{(i)}; \\ R_n^{(i)} &= \Delta E_{n-4}^{(i)} + \left(\sum_{t=1}^T R_{n-t}^{(i)} \times \frac{e^{\frac{T-(n-t)}{T}}}{e} \right); \\ V_n^{(i)} &= \sum_{t=0}^{365} \Delta V_{n-t}^{(i)} \end{aligned}$$

Powyżej przez T oznaczono czas trwania naturalnej odporności, oznaczenia grup poprzedzone znakiem Δ oznaczają zdefiniowane wcześniej wartości, zaś symbole $X_n^{(i)}$ odpowiadają całkowitej liczebności podgrupy X modelu, w n -tym okresie, w i -tej grupie wiekowej.

Wyznaczając całkowitą populację $N_n^{(i)}$ w i -tej grupie uwzględniono wskaźniki śmiertelności charakterystyczne dla danej grupy wiekowej oraz wskaźnik narodzin w populacji Polski. W modelu uwzględniono również proces dorastania (przechodzenia między grupami wiekowymi).

Na początku każdego cyklu epidemiologicznego do modelu wprowadzano 10 osób infekcyjnych w grupie wiekowej 17-65 lat, które rozpoczynały epidemię w danym okresie epidemiologicznym.

Każdy przypadek zachorowania na grypę w modelu wiąże się z naliczeniem kosztów oraz efektów klinicznych. Na podstawie dostępnych danych statystycznych wyznaczono prawdopodobieństwa warunkowe hospitalizacji oraz śmierci pod warunkiem zachorowania na grypę. Osobom chorym naliczano również utratę QALY związaną z obniżeniem użyteczności stanu zdrowia podczas zachorowania. Wartość obniżenia użyteczności wyznaczono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury.

Modele dynamicznej transmisji choroby SEIR o opisanej powyżej strukturze są standardowymi modelami stosowanymi w ocenie technologii medycznych dotyczących chorób zakaźnych (Vynnycky 2008, Gibson 2016). W ramach przeglądu zagranicznych rekomendacji dotyczących szczepionki Fluenz Tetra odnaleziono pozytywną rekomendację francuskiej agencji oceny technologii medycznych, która również opierała się o wyniki wyznaczone z wykorzystaniem modelu o strukturze SEIR (HAS 2015). Dynamiczna struktura symulująca epidemię choroby zakaźnej w całym społeczeństwie pozwala, poza efektami bezpośrednimi interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, uwzględnić również efekty pośrednie w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym. Efekty takie obserwuje się w praktyce klinicznej, przykładem może być program szczepień przeciw grypie w Wielkiej Brytanii (Pebody 2015), gdzie dzięki zaszczepieniom u dzieci w wieku szkolnym zaobserwowano również zmniejszoną liczbę zachorowań u dzieci w wieku przedszkolnym oraz u dorosłych.

4.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z trzech oddzielnych perspektyw:

- Płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (PPP – perspektywa płatnika publicznego), w której uwzględniono jedynie koszty refundacji szczepionki oraz świadczeń opieki zdrowotnej,
- Wspólnej: płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P – perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców), w której uwzględniono dodatkowo koszty ponoszone przez pacjentów w ramach współfinansowania szczepień (zarówno szczepionkami QIV i QLAIV), a także koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego,
- Społecznej, w której do kosztów uwzględnionych z perspektywy PPP+P dołączono koszty pośrednie związane z absenteizmem oraz prezenteizmem chorego w pracy, koszty opieki pośredniej nad dziećmi, a także koszty przedwczesnej śmierci spowodowanej gripą.

Ze względu na znaczące obciążenie społeczeństwa związane z gripą sezonową, a także skomplikowany system dystrybucji szczepień profilaktycznych w Polsce, w kosztach którego uczestniczą zarówno płatnik publiczny (NFZ), świadczeniobiorcy, jak i bezpośrednio Ministerstwo Zdrowia, za nadrzędną perspektywę analizy ekonomicznej należy uznać **perspektywę społeczną**.

4.5 Horyzont czasowy

Wyniki analizy podano w postaci uśrednionych kosztów i efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu w okresie jednego roku kalendarzowego wyznaczonych na podstawie 5-letniego okresu generowania wyników.

4.6 Długość cyklu modelu

W modelu przyjęto jednodniowy cykl celem dokładnego odwzorowania przebiegu epidemii grypy, a także zgodności numerycznej otrzymanych wyników. Z racji krótkiej długości cyklu modelu nie zastosowano korekty o połowę długości cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W związku z charakterem wyników analizy, które podawano w przeliczeniu na jeden uśredniony cykl epidemiologiczny (równy jednemu rokowi kalendarzowemu), większości kosztów ani efektów klinicznych osiągniętych w modelu nie dyskutowano. Jedynymi dyskutowanymi wynikami były koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na grypę. W przypadku kosztów pośrednich związanych z przedwczesnymi śmierciami zastosowano roczną stopę dyskontową w wysokości 5,0%, zaś do dyskutowania efektów klinicznych zastosowano 3,5% roczną stopę dyskontową.

4.8 Parametry kliniczne modelu

Głównymi parametrami dotyczącymi efektywności klinicznej szczepionek w modelu są efektywność szczepionki (odsetek pacjentów uzyskujących odporność po zaszczepieniu) oraz czas trwania odporności nabywanej poprzez zaszczepienie przeciwko grypie. Pozostałe parametry dotyczą przebiegu klinicznego zachorowania grypy i obejmują między innymi czas trwania okresu inkubacyjnego oraz objawowego grypy, czas do zatracenia naturalnej odporności nabywanej po zachorowaniu czy ciężkość objawów reprezentowaną poprzez odsetek hospitalizacji i zgonów w przeliczeniu na jeden epizod grypy.

4.8.1 Efektywność szczepionek QIV oraz QLAIIV

Efektywność szczepionek (VE, z ang. *Vaccine Efficacy*) w badaniach klinicznych może być definiowana na różne sposoby, w zależności od rodzaju badania klinicznego (prospektywne, kohortowe, kliniczno-kontrolne), ocenianego zdarzenia (grypa potwierdzona laboratoryjnie, choroba grypopodobna) i szczepów wirusa grypy. W wykorzystanym modelu epidemiologicznym modelowana jest zachorowalność na grypę prawdziwą, tj. wszystkie przypadki grypy wywołanej przez wirusy AH1N1, AH3N2 lub B, z pominięciem innych szczepów klasyfikowanych jako choroba grypopodobna (ILI, z ang. *Influenza-Like Illness*). W związku z powyższym, właściwą miarą skuteczności klinicznej w modelu jest VE definiowane jako względna redukcja ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy (dowolny szczep), a nie np. redukcja ryzyka wystąpienia epizodu ILI.

W analizie podstawowej, efektywność szczepionki QLAIIV w zapobieganiu potwierdzonej laboratoryjnie grypy zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane, dotyczącego oceny skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (w wieku poniżej 16 lat) w porównaniu do placebo lub braku interwencji (*Jefferson 2018*). W metaanalizie 7 badań RCT, szczepionka QLAIIV zmniejszała ryzyko

wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia o 78%; RR = 0,22 (95% CI: 0,12; 0,39), co odpowiada VE = 78% (95% CI: 61%; 88%). Skuteczność na poziomie 78% przyjęto w podstawowym wariancie analizy, natomiast wartości graniczne 95% przedziału ufności (61% i 88%) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęta wartość jest spójna z zakresem wyników skuteczności, przedstawionych w analizie klinicznej (AKL *Fluenz Tetra 2021*) w oparciu o metaanalizy własne oraz wyniki opracowań wtórnych (w tym *Jefferson 2018*).

Warto zwrócić uwagę, że skuteczność szczepionek QLAIV w badaniach RCT oceniano dla szczepionek trójwalentnych. Biorąc pod uwagę, że szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki QLAIV; zob. AKL *Fluenz Tetra 2021*), co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, szczepionki inaktywowane (QIV) stosowane są – z różną częstotliwością – w każdej grupie wiekowej. Skuteczność szczepionek inaktywowanych (QIV) wprowadzono w modelu jako pojedynczą wartość (bez podziału na grupy wiekowe). W związku z powyższym, za najbardziej zasadne źródło danych o przeciętnej skuteczności w populacji uznano wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność szczepionek inaktywowanych przeciwko laboratoryjnie potwierdzonej grypie bez względu na wiek. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą *Belongia 2016*. Mocną stroną badania jest aktualność przeglądu (uwzględniono badania do marca 2015 roku – *Belongia 2016*) oraz włączenie jednorodnych metodologicznie badań pierwotnych typu *test-negative design* (TND), nowoczesnego modelu badania kliniczno-kontrolnego, które w ostatnich latach stało się preferowaną metodą oceny skuteczności szczepionek przeciw grypie (*De Serres 2013, Jackson 2013*). Skuteczność szczepionki inaktywowanej (TIV) przeciw laboratoryjnie potwierdzonej grypie (obecnie występujących szczepów), pochodząca z metaanalizy badań w populacji bez ograniczeń na wiek, wyniosła 54% (95% CI: 46%; 61%) przeciw wirusowi typu B, 33% (95% CI: 26%; 39%) przeciw wirusowi A/H3N2 oraz 61% (95% CI: 57%; 65%) przeciw wirusowi A/H1N1pdm09. Ze względu na fakt, że obecnie stosowane szczepionki czterowalentne mogą być skuteczniejsze od TIV przeciw wirusowi grypy typu B (co wynika z dodatkowego szczepu z odmiennej linii genetycznej wirusa typu B w szczepionce QIV), skuteczność QIV względem wirusa typu B przeliczono ze skuteczności TIV (54%), zakładając, że przeciętnie 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce

TIV (*Chit 2015*) oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej, tzn. szczepionka częściowo wykazuje ochronne działanie nawet przy niedopasowaniu szczepu B w sezonie grypowym (przyjęto, że skuteczność względem niedopasowanego szczepu B = 67% skuteczności względem dopasowanego szczepu B; *Uhart 2016; Tricco 2013*). Obliczona na tej podstawie wartość VE względem wirusa typu B dla szczepionki QIV wyniosła 64,8%.

Następnie, uwzględniając:

- Skuteczność szczepionki inaktywowanej względem poszczególnych rodzajów wirusa (64,8% – B, 61,0% – A/H1N1, 33,0% - A/H3N2), oraz
- strukturę występowania poszczególnych szczepów w ostatnich 5 sezonach epidemicznych w Polsce (32% - B, 50% - A/H1N1, 17% - A/H3N2; opracowano w oparciu o dane z meldunków epidemiologicznych PZH z sezonów od 2015/2016 do 2019/2020),

obliczono średnią – ważoną udziałem poszczególnych szczepów w populacji – skuteczność QIV wynoszącą 57,4%. Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej jako oszacowanie VE dla szczepionki inaktywowanej w każdej grupie wiekowej.

Tabela 8. Przyjęta w modelu efektywność szczepionek QIV oraz QLAIV.

Szczepionka	Efektywność szczepionki	Populacja	Źródło
QLAIV	78,0%	[REDACTED]	Na podstawie <i>Jefferson 2018</i>
QIV	57,4%	Każda grupa wiekowa	Na podstawie <i>Belongia 2016</i> , założeń własnych dotyczących ochrony krzyżowej względem wirusa grypy typu B oraz danych PZH dotyczących struktury występowania szczepów w Polsce w ostatnich 5 sezonach epidemiologicznych

4.8.2 Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie

Założono, że ochrona przed zachorowaniem na grypę w przypadku zaszczepienia trwa jeden rok (niezależnie od rodzaju szczepionki). Założenie to jest spójne z przyjętą praktyką kliniczną oraz opiniami ekspertów (np. *FLU FORUM 2017*), którzy zwracają uwagę na coroczne zmiany w materiale genetycznym wirusa oraz konieczność dopasowania składu szczepionki do szczepów wirusa dominujących w danym sezonie epidemiologicznym.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano również alternatywny czas trwania skrócony oraz wydłużony o 10%, czyli odpowiednio 10,8 miesięcy oraz 13,20 miesięcy.

4.8.3 Czas trwania naturalnej odporności

Po przebyciu grypy nabywa się naturalną odporność, która zapobiega ponownemu zachorowaniu. Czas jej trwania zależy od podtypu grypy (A lub B), który wywołał zachorowanie. Na potrzeby modelowania przyjęto za publikacją *Vynnycky 2008*, w której opisywano wyniki modelu epidemiologicznego grypy w populacji Wielkiej Brytanii, że okres trwania naturalnej odporności przeciwko podtypowi A wynosi 6 lat (72 miesiące), a przeciwko podtypowi B - 12 lat (144 miesiące).

Jako, że w analizie nie modelowano epidemii wywołanej konkretnym z podtypów grypy, a uśredniony przebieg epidemii na podstawie danych historycznych, przyjęto, że naturalna odporność będzie trwała 95 miesięcy, co jest wynikiem uśrednienia okresów specyficznych dla danych podtypów oraz danych PZH dotyczących potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy z ostatnich 5 sezonów, z których wynika, że 67,7% przypadków grypy stanowią zarażenia podtypem A, a 32,3% podtypem B (dane szczegółowe w załączniku 11.4, str. 118).

Wartości charakterystyczne dla danych podtypów grypy (bez ważenia) przyjęto w wariancie minimalnym (podtyp A) oraz maksymalnym (podtyp B) w scenariuszu analizy wrażliwości sprawdzającym wpływ czasu trwania naturalnej odporności na wyniki modelu.

4.8.4 Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy

Na potrzeby części epidemiologicznej modelu konieczne było oszacowanie czasów przebywania chorego w stanach inkubacyjnym (E) oraz infekcyjnym (I). Czasy te oszacowano na 2 dni w każdym stanie na podstawie publikacji *Carrat 2008*. W publikacji tej podano, że przeciętny czas generacji wirusa wynosi około 2,5 dnia, przy czym dla grypy A/H1N1 jest to nawet jedynie 2,3 dnia. Czas trwania całej infekcji oszacowano zaś na około 4,1 do 5 dni. Przyjęte 2 dni generacji, a następnie 2 dni infekcyjności są wynikiem zaokrąglenia podanych w publikacji danych do pełnych dni.

4.8.5 Śmiertelność związana z epizodem grypy

Dane dotyczące liczby skierowań do szpitala oraz zgonów związanych z grypą w Polsce są publikowane przez Państwowy Zakład Higieny w tygodniowych „Meldunkach o zachorowaniach

i podejrzaniach zachorowań na grypę” (dostępnych online pod adresem <http://wwwold.pzh.gov.pl/old-page/epimeld/grypa/index.htm>), 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 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 (*AE VaxigripTetra 2017*). 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 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 (*AE VaxigripTetra 2017*). EuroMOMO (portal 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.

W oszacowaniu prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zachorowania na grypę uwzględniono średnie współczynniki zgonu na 100 tys. mieszkańców z 5 sezonów raportowanych w modelu FluMOMO (od 2013/2014 do 2017/2018; *Nielsen 2019*), wynoszące kolejno 0,77 (0-4 lata), 0,11 (5-14 lat), 1,99 (15-64 lat) i 82,41 (≥ 65 lat), zob. Tabela 9.

Tabela 9. Liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) na podstawie danych EuroMOMO (*Nielsen 2019*).

Sezon	0-4 lat	5-14 lat	15-64 lat	≥ 65 lat
2013/2014	1,09 (0,94- 1,24)	0,03 (0,01- 0,05)	0,55 (0,50- 0,60)	0,61 (0,52- 0,71)
2014/2015	0,88 (0,75- 1,01)	0,08 (0,00- 0,89)	2,41 (2,33- 2,49)	147,41 (145,39- 149,44)
2015/2016	0,69 (0,57- 0,81)	0,22 (0,17- 0,27)	2,40 (2,32- 2,49)	15,95 (15,00- 16,91)
2016/2017	1,05 (0,91- 1,20)	0,11 (0,07- 0,14)	1,43 (1,37- 1,50)	129,90 (127,92- 131,88)
2017/2018	0,14 (0,08- 0,19)	0,11 (0,08- 0,15)	3,14 (3,05- 3,22)	118,17 (116,42- 119,93)
Średnia sezonowa	0,77 (0,65 – 0,89)	0,11 (0,07 – 0,30)	1,99 (1,91 – 2,06)	82,41 (81,05 – 83,77)

Wartości podane jako średnia (95% przedział ufności). W przypadku średniej, przedział ufności przybliżono jako średnią z wartości granicznych przedziałów ufności w poszczególnych sezonach epidemiologicznych;

Prawdopodobieństwa zgonu w przeliczeniu na pojedynczy epizod obliczono poprzez kalibrację parametru do współczynników zachorowalności uzyskanych w modelu, przeprowadzoną w następujący sposób:

Na podstawie wyników symulacji modelu (w wariacie podstawowym, **bez uwzględnienia śmiertelności**) wyznaczono przeciętne sezonowe współczynniki zachorowań na grypę (liczba zachorowań na 100 tys. osób) w grupach wiekowych zdefiniowanych w modelu (<2, 2-4, 5-17, 18-65 i >65 lat)

Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia grypy obliczono jako iloraz współczynnika zgonów (na 100 tys. osób) oraz współczynnika zachorowań na grypę (na 100 tys. osób) w danej grupie wiekowej; ze względu na niewielkie różnice w kategoriach wiekowych dla wyżej wymienionych źródeł przyjęto dla uproszczenia, że kategorie wiekowe 0-4, 5-14, 15-64 lat z EuroMOMO odpowiadają kategoriom modelu 0-4, 5-17 i 18-65 lat (zob. Tabela 10).

Tabela 10. Prawdopodobieństwo zgonu / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Sezon	<2 lat; 2-4 lat	5-17 lat	18-65 lat	>65 lat
Współczynnik zgonów / 100 tys.	0,77	0,11	1,99	82,41
Współczynnik zachorowań / 100 tys.	43 038	12 005	2 788	2 738
Prawdopodobieństwo zgonu¹⁾	0,002%	0,001%	0,071%	3,010%

¹⁾ Współczynnik zgonów / współczynnik zachorowań

Ze względu na brak danych dotyczących współczynnika zgonów w podziale na grupy wiekowe 0-2 i 2-4, prawdopodobieństwo zgonu w wyżej wymienionych grupach przyjęto na tym samym poziomie (Tabela 10).

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 każdej grupy wiekowej zdefiniowanej w modelu (<2, 2-4, 5-17, 18-65, >65 lat). Oczekiwaną długość życia w każdej grupie wiekowej obliczono przy następujących założeniach:

- Przyjęto, że przeciętny wiek w momencie zgonu z powodu grypy będzie równy średniemu wiekowi w populacji ogólnej w danej kategorii wiekowej; wiek ten obliczono na podstawie struktury ludności w Polsce w 2020 roku publikowanej przez GUS;
- Przeciętne dalsze trwanie życia u osoby w wieku odpowiadającym średniemu wiekowi w momencie zgonu odczytano z tablic trwania życia w 2019 r., publikowanych przez GUS;
- Utracone lata życia (równe oczekiwanej dalszej liczbie lat życia, licząc od wieku w momencie zgonu) dyskontowano na poziomie 3,5% rocznie (zob. Rozdział 4.7)
- W kalkulacji liczby utraconych QALY, do każdego wieku przypisano zależne od wieku indeksy użyteczności w populacji ogólnej, pochodzące z badania *Golicki 2015* (zob. Rozdział 4.10.2).

Utraconą liczbę lat życia i QALY, przypisaną każdemu zgonowi z powodu grypy w modelu przedstawiono w poniższej tabeli. Użyteczności przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 4.10.2.

Tabela 11. Utracone lata życia / QALY w wyniku zgonu z powodu grypy.

Sezon	████	████	████	18-65 lat	>65 lat
Średni wiek w momencie zgonu [lata]	██	██	██	41,5	74,1
Przeciętne dalsze trwanie życia [lata]	██	██	██	38,3	12,3
Utracone lata życia	Niedyskontowane	██	██	38,3	12,3
	Dyskontowane	██	██	21,6	10,2
Utracone QALY	Niedyskontowane	██	██	32,7	9,1
	Dyskontowane	██	██	18,9	7,5

Szczegółową kalkulację utraconych lat życia i QALY przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne prawdopodobieństwa zgonu, obliczone w analogiczny jak powyżej sposób przy założeniu odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla średnich współczynników zgonów z uwzględnionych pięciu sezonów epidemiologicznych (zob. Tabela 9).

4.8.1 Częstotliwość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy

W modelu każdemu epizodowi grypy przypisano prawdopodobieństwa tego, że chory skorzysta z opieki lekarskiej (wizyta w poradni opieki zdrowotnej), a także tego, że będzie on wymagał hospitalizacji.

Częstotliwość wizyt lekarskich

W związku z brakiem naliczania kosztów (wizyty u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej rozliczane są w ramach stawki kapitałowej, której wysokość nie zależy od ilości wizyt) bądź efektów klinicznych związanych z wizytami lekarskimi ich ilość podawano jedynie w celach podglądowych. Odsetek wizyt przypadających na jeden epizod grypy skalibrowano w taki sposób, aby w podstawowym wariancie analizy ich ilość pokrywała się z danymi PZH o średniej liczbie zgłoszonych i potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na gripę w ostatnich pięciu sezonach epidemiologicznych.

Tabela 12. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków grypy potwierdzonych laboratoryjnie (opracowanie własne).

Sezon	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne	Odsetek gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie ¹⁾
2019/2020	3 969 074	51,9%	2 059 949
2018/2019	4 632 114	43,7%	2 024 234
2017/2018	5 415 933	46,6%	2 523 825
2016/2017	4 839 024	49,0%	2 371 122
2015/2016	4 069 351	40,9%	1 664 365
Średnia	4 585 099	46,4%	2 128 699

¹⁾ Obliczono jako iloczyn liczby zgłoszonych zachorowań na grypę oraz choroby grypopodobne oraz odsetka zachorowań na grypę potwierdzonych badaniami laboratoryjnymi.

W analizie podstawowej w scenariuszu aktualnym otrzymano 2 297 113 zarażeń grypą. W celu kalibracji podzielono ilość zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie przez ilość zachorowań na grypę otrzymaną w modelu uzyskując skalibrowany odsetek wizyt lekarskich przypadających na epidemiod wynoszący **92,67%**.

Częstotliwość hospitalizacji

PZH raportuje coroczną liczbę hospitalizacji związanej z grypą ogółem (bez względu na wiek) oraz w populacji [REDACTED]. Jak wspomniano w Rozdziale 4.8.5, liczby zgonów i hospitalizacji raportowane przez PZH mogą być zaniżone, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych, gdyż jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechową), a nie samą grypę.

Ze względu na wspomniane ograniczenia danych PZH (prawdopodobne niedoszacowanie współczynników hospitalizacji u osób starszych, brak szczegółowej struktury hospitalizacji według wieku), liczbę hospitalizacji / 100 tys. osób w analizie podstawowej obliczono przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji w wysokości, wyznaczonej na podstawie średniej proporcji zgonów i hospitalizacji z powodu grypy w sezonach popandemicznych (od 2010/2011) w pięciu krajach europejskich (*Uhart 2016*; szczegółowe obliczenia dostępne w wersji elektronicznej modelu). Współczynnik hospitalizacji w grupie [REDACTED] (opracowanie własne na podstawie raportów PZH) podzieloną przez aktualną liczebność populacji w Polsce w tym przedziale wiekowym, równą 5,89 mln osób (dane GUS). Obliczony jako stosunek tych dwóch wartości współczynnik hospitalizacji wyniósł 176,39 / 100 tys. osób.

Analogicznie jak w przypadku śmiertelności (zob. Rozdział 4.8.5), prawdopodobieństwa hospitalizacji obliczono jako ilorz współczynnika hospitalizacji (na 100 tys. osób) oraz współczynnika zachorowań na gripę (na 100 tys. osób) w danej grupie wiekowej (zob. Rozdział 4.8.5). Obliczone prawdopodobieństwa przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Prawdopodobieństwo hospitalizacji / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.

Sezon	<2 lat; 2-4 lat	5-17 lat	18-65 lat	>65 lat
Współczynnik zgonów / 100 tys. ¹⁾	-	-	1,99	82,41
Stosunek zgonów do hospitalizacji ²⁾	-	-	18,9%	43,2%
Współczynnik hospitalizacji / 100 tys.³⁾	176,39	176,39	10,49	190,80
Współczynnik zachorowań / 100 tys.	43 028	12 001	2 784	2 718
Prawdopodobieństwo hospitalizacji	0,41%	1,47%	0,38%	7,02%

¹⁾ Średnia z danych sezonowych EuroMOMO (Nielsen 2019, zob. Tabela 10, str. 41).

²⁾ Obliczony jako średnia współczynników śmiertelności przypisanej grypie do hospitalizacji przypisanych grypie w 5 krajach europejskich (Uhart 2016).

³⁾ W grupach wiekowych 18-64 i 65+ obliczono jako ilorz współczynnika zgonów / 100 tys. i proporcji zgonów do hospitalizacji z Uhart 2016. W grupach pediatrycznych (<2, 2-4 oraz 5-17 lat) wykorzystano współczynnik hospitalizacji / 100 tys. obliczony na podstawie danych PZH (10 379 hospitalizacji w grupie wiekowej 0-14 lat) i struktury wiekowej społeczeństwa (5,89 mln osób w grupie wieku 0-14 lat) raportowanej przez GUS.

Ze względu na brak danych dotyczących współczynnika hospitalizacji (i zachorowań) w podziale na grupy wiekowe 0-2 i 2-4 lat, prawdopodobieństwo zgonu w wyżej wymienionych grupach przyjęto na tym samym poziomie.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne współczynniki hospitalizacji, przyjęte na poziomie odpowiednio 90% i 110% oszacowań podstawowych.

4.9 Parametry demograficzne oraz epidemiologiczne modelu

Ze względu na strukturę modelu konieczne było uwzględnienie parametrów epidemiologicznych charakterystycznych dla warunków polskich (np. struktura demograficzna, zaszczepialność), a także specyficznych dla jednostki chorobowej (np. prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie). W kolejnych podrozdziałach opisano przyjęte w analizie podstawowej wartości parametrów wraz z ich źródłem.

4.9.1 Struktura demograficzna Polski na 2020 rok

Przyjęta w modelu struktura demograficzna pokrywa się z raportowaną przez Główny Urząd Statystyczny na rok 2020. Przedstawia ją Tabela 14.

Tabela 14. Struktura demograficzna Polski na rok 2020.

Grupa wiekowa	Ilość osób
<2 lata	739 578
2-4 lata	1 171 916
5-17 lat	5 040 515
18-65 lat	24 343 708
>65 lat	7 058 456

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS: Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 VI, dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html>.

W modelu konieczne było również uwzględnienie wskaźnika narodzin oraz śmiertelności naturalnej.

Tabela 15. Śmiertelność naturalna w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu oraz wskaźnik narodzin w Polsce na rok 2019.

Kategoria	Wartość
Śmiertelność (prawdopodobieństwo zgonu)	
W grupie wiekowej <2 lat	0,20%
W grupie wiekowej 2-4 lat	0,01%
W grupie wiekowej 5-17 lat	0,01%
W grupie wiekowej 18-65 lat	0,42%
W grupie wiekowej >65 lat	4,92%
Narodziny	
Wskaźnik narodzin (względem całej populacji)	1,05%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS: Tablice trwania życia 1990-2019 oraz Urodzenia i dzieciństwo (stan na 2017 r.), dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> oraz <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/urodzenia-i-dzietnosc,34,1.html>.

4.9.2 Macierz kontaktów

Grypa przenoszona jest na drodze kontaktów międzyludzkich. W modelu dokładnie odwzorowywano strukturę demograficzną dzieląc populację na pięć grup wiekowych. Kontakty między tymi grupami modelowano przy użyciu częstotliwości wyznaczonych w badaniu *Mossong 2008*, posługując się przy tym macierzą kontaktów wyznaczoną dla populacji Polski. Celem badania *Mossong 2008* było wyznaczenie wiarygodnych schematów kontaktów międzyludzkich do wykorzystania w modelowaniu epidemiologicznym.

Oryginalną macierz przedstawiono w załączniku 11.2 (str. 115), macierz wykorzystana w modelu powstała poprzez konsolidację grup wiekowych uwzględnionych w badaniu, celem otrzymania grup wiekowych uwzględnionych w modelu.

Tabela 16. Macierz kontaktów opracowana na podstawie *Mossong 2008* (dane Polskie dotyczące kontaktów fizycznych).

Grupa wiekowa	<2	2-5	6-17	18-65	>65
<2	1,18	1,02	0,30	0,22	0,27
2-5	1,05	1,16	0,71	0,24	0,28
6-17	0,55	0,90	2,70	0,41	0,32
18-65	0,55	0,53	0,47	0,71	0,47
>65	0,26	0,27	0,25	0,36	0,96

4.9.3 Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie

Kluczowym parametrem w modelach epidemiologicznych jest podstawowy współczynnik reprodukcyjny. Jest to parametr specyficzny dla danej jednostki chorobowej, który definiuje się jako oczekiwaną ilość osób wtórnie zarażonych przez jedną pierwotnie chorą osobę. Wielkość ta jest trudna do oszacowania z racji na jej szeroką interpretację. W praktyce dla prostych modeli matematycznych istnieją metody jej wyznaczenia, jednakże dla prezentowanego modelu nie jest to możliwe ze względu na jego poziom skomplikowania. Z tego też powodu w modelu przyjęto często używaną w literaturze (np. *Vynnycky 2008*) wartość bazowego współczynnika reprodukcji wynoszącą 1,8 wyznaczoną dla azjatyckiej pandemii grypy.

W modelu uwzględniono sezonowość grypy poprzez zmienianie wartości bazowego współczynnika reprodukcji w czasie. Wykorzystano w tym celu falę sinusoidalną o okresie 360 dni (1 roku). Przyjęto przy tym, że będzie ona oscylować od 1,12 do 2,38, co odpowiada fali o amplitudzie 0,68. Jest to arbitralnie przyjęta wartość, analogiczna do amplitudy wykorzystywanej w publikacji *Vynnycky 2008*. Założono, że szczyt fali powinien nastąpić w połowie grudnia.

Aby wyznaczyć prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie, skorzystano z poniższego wzoru,

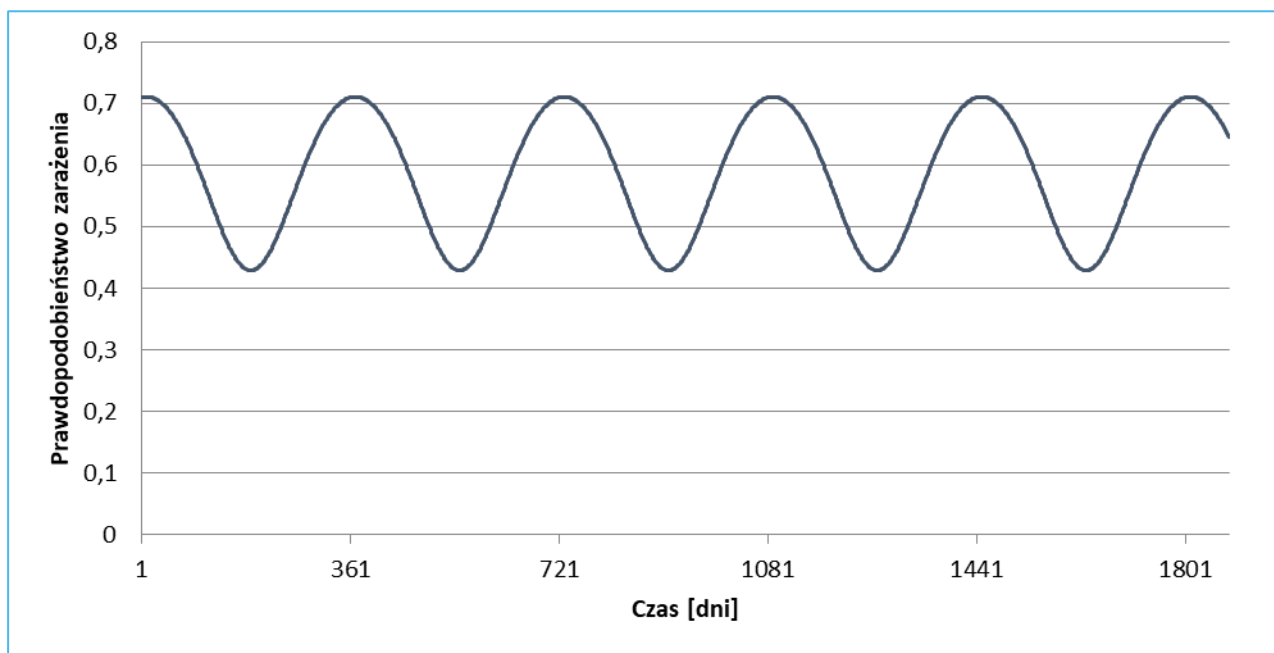
$$p(t) = 1 - e^{-\frac{r(t)}{2}}$$

gdzie $p(t)$ to prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie pomiędzy osobą w stanie infekcyjnym (I), a osobą w stanie podatnym na zarażenie (S), zaś $r(t)$ to wartość bazowego współczynnika reprodukcji,

uwzględniająca opisane powyżej sezonowe wahania sinusoidalne. W wykładniku dokonano dzielenia przez 2, co odpowiada założonej dwudniowej długości okresu infekcyjnego choroby.

Po przyjęciu opisanych założeń wykres prawdopodobieństwa zarażenia wirusem grypy podczas kontaktu wygląda następująco:

Wykres 4. Prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie względem czasu.



Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym zastosowano alternatywne wartości bazowego współczynnika reprodukcji: 1,3 oraz 2,5, przyjęte również w analizie wrażliwości w publikacji *Vynnycky 2008*.

4.9.4 Zaszczepialność na grypę w Polsce

4.9.4.1 Aktualny poziom zaszczepialności na grypę w Polsce

Wyznaczając poziom zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej w Polsce korzystano w głównej mierze z opracowania ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG) przedstawionego w liście do Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2021 roku dotyczącego Konsensusu Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2022 (*Konsensus OPZG 2021*). Eksperti OPZG opracowali dostępne dane pochodzące z różnych źródeł: Narodowego Funduszu Zdrowia, Ministerstwa Zdrowia, rejestru NIZP-PZH, firmy *PEX Pharma Sequence* oraz danych sprzedażowych producentów szczepionek. Pomimo ograniczeń oszacowań wspomnianych w samym liście (m.in. ograniczone

raportowanie szczepień, niespójności pomiędzy danymi różnych instytucji) jest to najobszerniejsze i najbardziej wiarygodne dostępne opracowanie dotyczące zaszczepialności na grypę w Polsce, którego dodatkową, istotną zaletą jest jego aktualność – wykorzystane w analizie dane dotyczą zaszczepialności w roku 2020, a więc biorąc pod uwagę harmonogram szczepień, dotyczą one zaszczepialności w obecnie trwającym sezonie epidemiologicznym 2020/2021.

W ramach opracowania ekspertów OPZG przedstawiono dane dotyczące liczby dawek szczepionek w podziale na kategorie wiekowe 0-5, 6-17, 18-64 oraz 65+. Podział ten nieznacznie różni się od przyjętego w modelu, jednakże jest na tyle podobny, że zdecydowano się użyć podanych w publikacji wartości bez ich modyfikacji.

Szacując poziom zaszczepialności na podstawie dawek szczepionek w młodszych grupach wiekowych (wytyczne określają granicę od 2 do ukończenia 9 r.ż., *Green Book 2020*) należy uwzględnić również zalecenie dotyczące podwójnego zaszczepienia pacjentów. Na podstawie oszacowania dostarczonego przez Wnioskodawcę przyjęto, że jedynie 50% pacjentów, u których wymagane jest drugie podanie przestrzega zaleceń lekarza i jest tym samym szczepiona dwukrotnie. W grupach wiekowych, których dotyczy powyższy wniosek ([REDACTED]), oszacowano na podstawie danych GUS udział podgrupy w wieku od 2 do 9 roku życia, w której następnie przyjęto, że 50% pacjentów jest podwójnie szczepiona. Na tej podstawie obliczono następnie faktyczną liczbę zaszczepionych pacjentów, która po podzieleniu przez liczebność populacji w danej grupie wiekowej posłużyła do określenia poziomu zaszczepialności (zob. Tabela 17).

Tabela 17. Zaszczepialność na grypę w Polsce. Stan w sezonie epidemiologicznym 2020/2021.

Grupa wiekowa	Dawek szczepionek	Udział grupy podwójnie szczepionej ¹⁾	Zaszczepionych pacjentów ²⁾	Liczebność	Zaszczepialność
0-4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5-17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18-65	874 237	0,00%	874 237	24 343 708	3,59%
>65	1 302 603	0,00%	1 302 603	7 058 456	18,45%
Suma/Średnia	2 300 819	7,03%	2 279 908	38 354 173	5,94%

¹⁾ Podwójne zaszczepienia rekomendowane są w grupie wiekowej 2-8 lat (*Green Book 2020*).

²⁾ W przypadku osób kwalifikujących się do podwójnego zaszczepiania, przyjęto że [REDACTED]% pacjentów faktycznie otrzymuje drugą dawkę.

Kolejnym krokiem oszacowania było podzielenie zaszczepialności pomiędzy grupy szczepionek QIV oraz QLAIV. Jedyną dostępną w Polsce szczepionką QLAIV jest produkt leczniczy Fluenz Tetra, którego refundacja obecnie obejmuje profilaktykę grypy u dzieci w wieku od 2 do 4 lat (*MZ 18/02/2021*).

Przyjęte w scenariuszu istniejącym odsetki zaszczepialności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Prognozowany poziom zaszczepialności w Polsce (scenariusz istniejący).

Grupa wiekowa	Zaszczepialność ogółem	Zaszczepialność QIV	Zaszczepialność QLAIV
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
18-65	3,59%	3,59%	0,00%
>65	18,45%	18,45%	0,00%

Opracowanie własne na podstawie szacunków ekspertów OPZG, danych sprzedażowych szczepionki Fluenz Tetra oraz prognozy Wnioskodawcy.

4.9.4.2 Wzrost zaszczepialności wynikający z rozszerzenia wskazań refundacyjnych Fluenz Tetra

Scenariusze aktualny oraz nowy korzystają z przedstawionych w poprzednim podrozdziale danych o zaszczepialności w Polsce, przy czym w scenariuszu nowym przyjęto dodatkowe założenia dotyczące zaszczepialności z wykorzystaniem szczepionek typu QLAIV w grupie wiekowej 5-17 lat w przypadku refundacji Fluenz Tetra w tej grupie. Mianowicie przyjęto, że w scenariuszu nowym, w grupie wiekowej █, docelowy wzrost zaszczepialności do poziomu █%, w oparciu o prognozę dostarczoną przez Wnioskodawcę. Przestankami za zwiększeniem zaszczepialności są między innymi:

- Brak refundacji innych szczepionek przeciw grypie we wnioskowanej populacji docelowej,

- Planowane akcje edukacyjne dotyczące korzyści ze szczepienia dzieci przeciw grypie,
- Bardziej akceptowalne i łatwiejsze stosowanie (w formie aerozolu do nosa) szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu,
- Wyższa skuteczność szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu.

Należy również podkreślić, że już w roku 2020 na podstawie danych sprzedażowych przedstawionych przez Wnioskodawcę w Polsce świadczeniobiorcy dokonali zakupu [REDAKTOWANE] dawek szczepionki Fluenz Tetra poza refundacją NFZ, przy pełnej odpłatności pacjenta. Biorąc pod uwagę stosunkowo wysoką cenę szczepionki QLAIV w przypadku pełnej odpłatności pacjenta w stosunku do alternatywy w postaci szczepionek typu QIV (zob. Rozdział 4.11.1, str. 62) świadczy to o dużej determinacji pacjentów i również przemawia za wzrostem zaszczepialności w przypadku możliwości zakupu refundowanego szczepionki QLAIV. Z drugiej strony obecny poziom zaszczepialności w rozważanej grupie wiekowej jest skrajnie niski (1,36%), dlatego też założenie jego drastycznego wzrostu wydaje się być mało realistyczne, co potwierdza prognozę Wnioskodawcy, w ramach której zakładany jest zdecydowany, aczkolwiek umiarkowany w stosunku do poziomów obserwowanych w krajach Europy Zachodniej, wzrost poziomu zaszczepialności.

Z oszacowań własnych, przeprowadzonych na podstawie oszacowań OPZG oraz danych sprzedażowych Wnioskodawcy (zob. Tabela 19, str. 49), wynika że refundowana w grupie wiekowej 2-4 lat szczepionka QLAIV odpowiada za około [REDAKTOWANE] % zaszczepialności w tej grupie. Zakładając utrzymanie się takiego podziału w momencie refundacji w grupie wiekowej 5-17 lat, przy jednoczesnym zachowaniu poziomu zaszczepialności szczepionkami typu QIV oznaczałoby wzrost całkowitej zaszczepialności w tej grupie do poziomu około [REDAKTOWANE] który jest zbliżony do oszacowania Wnioskodawcy. Reasumując powyższe rozważania należy uznać, że prognozowany przez Wnioskodawcę wzrost poziomu zaszczepialności po refundacji Fluenz Tetra do poziomu [REDAKTOWANE] % w populacji bez przeciwwskazań do zaszczepienia jest wiarygodny.

Wyznaczając docelowy poziom zaszczepialności uwzględniono również opinię ekspertów w zakresie rozpowszechnienia przeciwwskazań do zastosowania szczepionek przeciw grypie, które według szacunków eksperckich występują u około [REDAKTOWANE] % populacji. [REDAKTOWANE]

Cały wzrost zaszczepialności [REDACTED]

[REDACTED], Tabela 20, str. 50).

W analizie wrażliwości sprawdzano czułość modelu na przyjęte w scenariuszu nowe odsetki zaszczepialności poprzez manipulacje dwoma parametrami. Tabela 21 przedstawia testowane parametry i wartości przyjęte w wariantach minimalnym i maksymalnym.

Tabela 21. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące przyjętych odsetków.

Scenariusz	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Udział szczepionki QLAIV w zaszczepialności w grupie wiekowej 5-17 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek zaszczepialności w grupie wiekowej 5-17 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przyjęte w analizie wrażliwości wartości udziałów rynkowych pokrywają scenariusze: skrajny, w których w tej grupie wiekowej szczepionki QLAIV całkowicie zastąpią szczepionki QIV, a także drugi scenariusz, w ramach którego refundacja Fluenz Tetra wpłynie na częściowy wzrost zaszczepialności z wykorzystaniem szczepionek QIV. Oba te scenariusze są mało prawdopodobne w rzeczywistej praktyce klinicznej, ich uwzględnienie w analizie wrażliwości ma jedynie techniczny charakter, testują one czułość modelu na zmianę tych kluczowych założeń.

4.9.4.3 Sezonowość szczepień

W modelu konieczne było również uwzględnienie sezonowości szczepień. Posługując się danymi sprzedażowymi aktualnymi na rok 2020 preparatów Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra wyznaczono roczny harmonogram szczepień, przedstawiony w Tabeli 22 oraz na Wykres 5. Dane sprzedażowe opracowane przez firmę *IMS Health* zostały udostępnione autorom modelu przez Wnioskodawcę.

Tabela 22. Odsetek szczepień w danych miesiącach roku.

Miesiąc	Odsetek szczepień	Miesiąc	Odsetek szczepień
Styczeń	[REDACTED]	Lipiec	[REDACTED]
Luty	[REDACTED]	Sierpień	[REDACTED]
Marzec	[REDACTED]	Wrzesień	[REDACTED]
Kwiecień	[REDACTED]	Październik	[REDACTED]

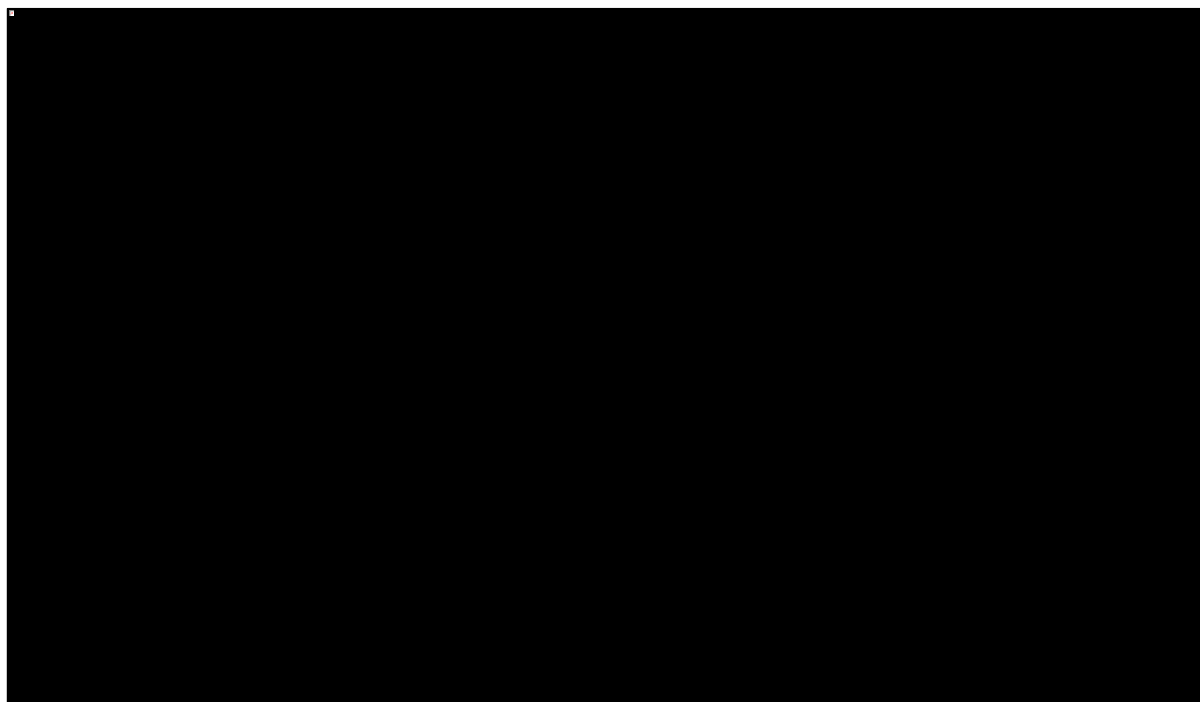
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Miesiąc	Odsetek szczepień	Miesiąc	Odsetek szczepień
Maj	■	Listopad	■
Czerwiec	■	Grudzień	■

Poniżej przyjęty w modelu harmonogram szczepień przedstawiono w formie graficznej.

Wykres 5. Harmonogram szczepień opracowany na podstawie danych sprzedażowych.



Wykorzystane dane sprzedażowe znajdują się w załączniku 11.3 (str. 117).

4.9.5 Początkowa odporność naturalna w populacji

W modelu konieczne było zdefiniowanie początkowego odsetka populacji z odpornością naturalną (nabytą po przebyciu choroby). Przyjęto, że odsetek ten wynosi 82,8% populacji ogólnej, na podstawie raportu dotyczącego grypy „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę *Ernst & Young* (EY 2013)

Wpływ powyższego założenia na model sprawdzono w deterministycznej wartości przyjmując wartości większe/mniejsze o 10%, czyli 74,5% oraz 91,1%.

4.10 Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na strukturę modelu jedyną wykorzystywaną wartością użyteczności stanów zdrowia związaną bezpośrednio z gripą było obniżenie użyteczności wywołane przez epizod grypy. W modelu korzystano dodatkowo z użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej.

4.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności

W niniejszej analizie zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (*AOTMiT 2016*). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia pacjentów w trakcie zachorowania na gripę.

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.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline przez PubMed oraz Embase w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem grypy.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	influenza[tiab] or flu[tiab]	110 668
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]	25 625
3	#1 AND #2	183

Data wyszukiwania 11.03.2021 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem grypy.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	influenz:ab,ti OR flu:ab,ti	17 527
2	eq5d:ab,ti OR (eq:ab,ti AND 5d:ab,ti) OR euroqol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR (euro:ab,ti AND qol:ab,ti) OR hui:ab,ti OR hui3:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR huiiii:ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR ('short form':ab,ti AND 'six dimension':ab,ti)	23 093
3	#1 AND #2	19

Data wyszukiwania 15.03.2021 r.

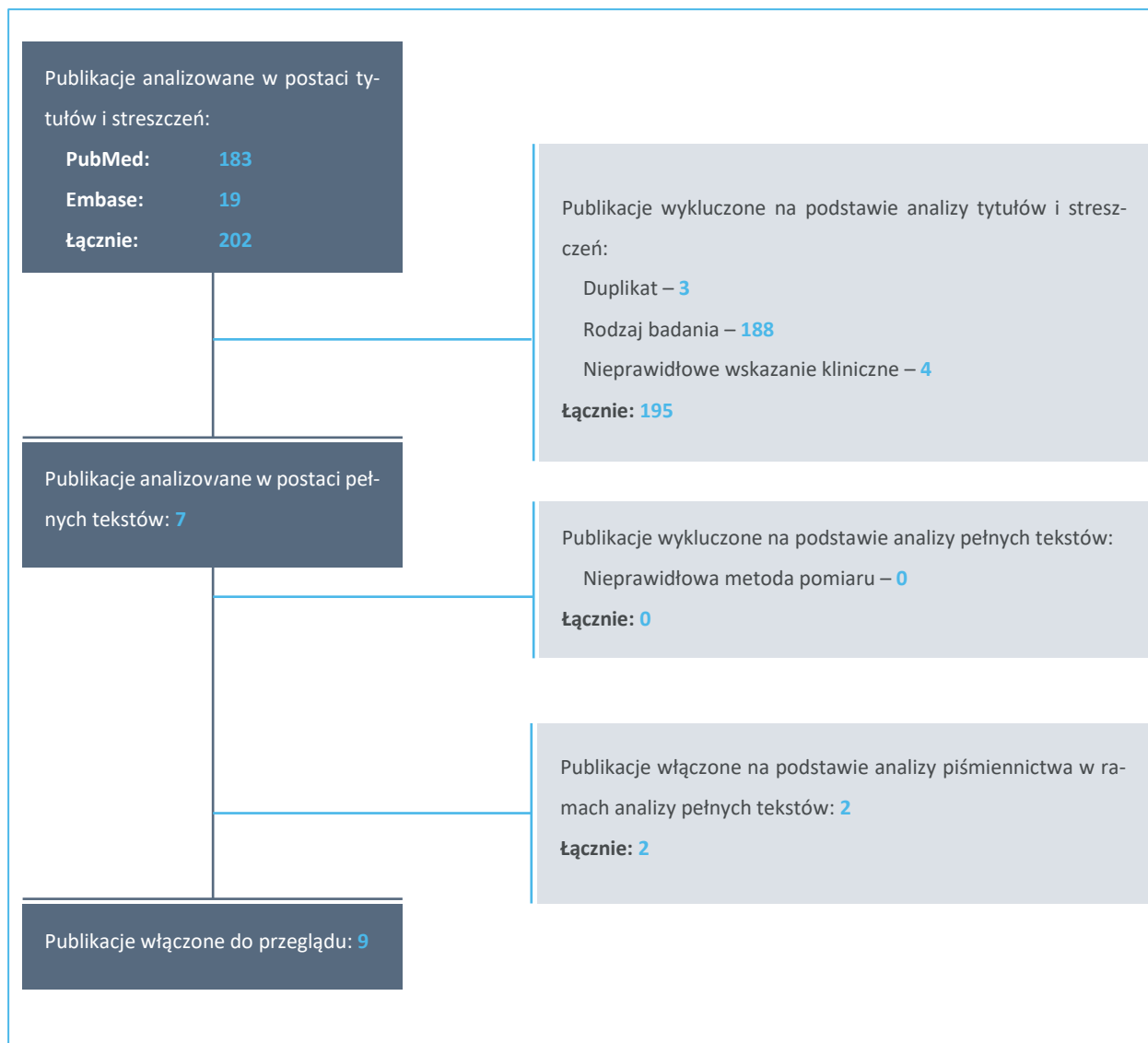
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności, w tym publikowane przeglądy systematyczne, związane z grypą. Tabela 25 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 25. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem grypy.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem grypy (w tym analizy ekonomiczne).
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż grypa lub choroby grypopodobne.
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż metody pośrednie pomiaru użyteczności (np. kwestionariusze EQ-5D, HUI lub SF-6D).
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, polski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Niemożliwe do przeliczenia na obniżenie QALY spowodowane jednym epizodem grypy.

Wykres 6 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem grypy.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 202 (199 po odliczeniu duplikatów) rekordów potencjalnie zawierających poszukiwane użyteczności. Analizie pełnych tekstów poddano 7 publikacji, z których wszystkie zdecydowano się włączyć do wyników przeglądu. Były to publikacje *Velasco 2009*, *van Hoek 2011*, *Hollmann 2013*, *Bilcke 2014*, *Thorington 2016*, *Fragaszy 2017* oraz *Yang 2017*.

Dodatkowo, po przeglądzie piśmiennictwa oraz innych analiz ekonomicznych dotyczących profilaktyki grypy do analizy włączono dwie kolejne publikacje *Griffin 2001* oraz *Baguelin 2010*.

Na następnej stronie zebrano informację o włączonych do analizy publikacjach.

Tabela 26. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utracone QALY na epizod ²⁾
<i>Griffin 2001</i>	Wielka Brytania	EQ-5D	Dorośli (≥18 lat), którzy przebyli grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w ciągu ostatnich 3 miesięcy n = 21	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	Obniżenie użyteczności związane z grypą: -0,883	Ogółem: 0,010
<i>Velasco 2009</i>	Hiszpania	EQ-5D	Wcześniej chorzy na grypę w wieku od 15 do 65 lat n = 50	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	Obniżenie użyteczności związane z grypą: -0,647	Ogółem: 0,007
<i>Baguelin 2010</i>	Anglia	EQ-5D	Chorzy na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w ciągu ostatnich ośmiu dni n = 288	Retrospektywne wypełnianie kwestionariusza; W przypadku dzieci poniżej 11 r. ż. kwestionariusz wypełniali rodzice lub opiekunowie	Utrata QALY u dzieci: 0,0074 Utrata QALY u dorosłych: 0,0082	Dzieci: 0,007 Dorośli: 0,008 Średnia (bez względu na wiek): 0,008 Brak istotnych różnic w utracie QALY u dzieci i dorosłych
<i>van Hoek 2011</i>	Hiszpania	EQ-5D	Chorzy na grypę (w podziale na grupy z potwierdzoną oraz bez potwierdzenia laboratoryjnego grypy) w ciągu ostatniego tygodnia n = 269	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza W przypadku młodszych dzieci kwestionariusz wypełniali rodzice lub opiekunowie	Utrata QALY w grupie potwierdzonej laboratoryjnie: 0,008 Utrata QALY w grupie ILI: 0,0075	Grypa: 0,008 ILI: 0,008

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utracone QALY na epizod ²⁾
<i>Hollmann 2013</i>	Hiszpania	EQ-5D	Chorzy na grypę (w podziale na hospitalizowanych oraz niehospitalizowanych) potwierdzoną laboratoryjnie n = 995	Kwestionariusze były wypełniane dwukrotnie: natychmiast po zgłoszeniu się do lekarza oraz po wyzdrowieniu	W badaniu podano obniżenia użyteczności związane z epizodem grypy. Pacjenci hospitalizowani Ogólnie: -0,58 8-18 lat: -0,54 19-34 lat: -0,58 35-49 lat: -0,61 50-64 lat: -0,58 >65 lat: -0,56 Utrata QALY: 0,031 Pacjenci niehospitalizowani Ogólnie: -0,43 8-18 lat: -0,41 19-34 lat: -0,44 35-49 lat: -0,48 50-64 lat: -0,36 >65 lat: -0,32 Utrata QALY: 0,009	Pacjenci hospitalizowani Ogólnie: 0,006 8-18 lat: 0,006 19-34 lat: 0,006 35-49 lat: 0,007 50-64 lat: 0,006 >65 lat: 0,006 Pacjenci niehospitalizowani Ogólnie: 0,005 8-18 lat: 0,004 19-34 lat: 0,005 35-49 lat: 0,005 50-64 lat: 0,004 >65 lat: 0,004
<i>Bilcke 2014</i>	Belgia	SF-12	Chorzy na ILI w niesprecyzowanym czasie, nie badano laboratoryjnego potwierdzenia grypy n = 2 250	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	W badaniu podano utraty QALY związane z epizodem ILI. Przebieg bez konsultacji: 0,005 Przebieg z konsultacją: 0,006 Przebieg z hospitalizacją: 0,009	Przebieg bez konsultacji: 0,005 Przebieg z konsultacją: 0,006 Przebieg z hospitalizacją: 0,009
<i>Thorrington 2016</i>	Anglia	EQ-5D	Dzieci w wieku szkolnym, które przebyły ILI w niesprecyzowanym czasie n = 34	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza przez opiekuna	Utrata QALY: 0,006	Dzieci: 0,006

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Publikacja	Kraj	Wykorzystany kwestionariusz	Populacja	Metodyka	Wyniki	Wyniki w przeliczeniu na utracone QALY na epizod ²⁾
<i>Fragaszy 2017</i>	Anglia	EQ-5D	Kohorta pacjentów z grypą (w podziale na grupy z potwierdzeniem i bez potwierdzenia laboratoryjnego) n = 2 919	Kwestionariusze wypełniane codziennie podczas choroby	W badaniu podano utraty QALD ¹⁾ związane z epizodem choroby. ILI: 0,93 Grypa A: 1,61 Grypa B: 1,84	ILI: 0,003 Grypa A: 0,004 Grypa B: 0,005
<i>Yang 2017</i>	Chiny	EQ-5D	Chorzy na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) zarejestrowani w sieci ośrodków epidemiologicznych ILINet n = 778	Retrospektywne wypełnienie kwestionariusza	W badaniu podano utraty QALD ¹⁾ związane z epizodem choroby. Przebieg bez hospitalizacji: 1,62 Przebieg z hospitalizacją: 3,51	Przebieg bez hospitalizacji: 0,004 Przebieg z hospitalizacją: 0,010

¹⁾ QALD: *Quality-Adjusted Life Days* (dni życia skorygowane o jakość); ²⁾ W celu wyznaczenia utraconych QALY wyniki w postaci utraconych QALD przeliczono według wzoru $QALY = QALD/365$, a wyniki w postaci obniżenia użyteczności według wzoru $QALY = Disutility * 4/365$.

Odnalezione w literaturze dane w przeliczeniu na utracone QALY na epizod grypy (bądź choroby grypopodobnej) są spójne i wskazują na utratę około 0,008 QALY (2,92 QALD) związaną z pojedynczym zachorowaniem. Jakość życia podczas zachorowania zależy także od ciężkości jego przebiegu. u pacjentów z lekkim przebiegiem (np. niewymagających hospitalizacji) utracone QALY to od 0,003 do 0,006, zaś u pacjentów z ciężkim przebiegiem utracone QALY to od 0,006 do 0,010.

4.10.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Na potrzeby analizy zdecydowano się przyjąć jedną wartość obniżenia użyteczności związaną z epizodem grypy, niezależną od ciężkości przebiegu czy wieku. Przyjęto, że podczas epizodu grypy naliczane będzie obniżenie użyteczności w wysokości 0,008 QALY (2,92 QALD), co jest spójne z wartościami podanymi w publikacjach *Baguelin 2010* oraz *van Hoek 2011*. Z badań uwzględnionych w przeglądzie (np. *Baguelin 2010*) wynika, że utrata użyteczności związana z gripą nie zależy istotnie od wieku, w związku z czym uznano za zasadne przyjęcie wspólnej wartości dla wszystkich grup wiekowych w modelu.

W analizie wrażliwości testowano również skrajne odnalezione w przeglądzie wartości: 0,004 QALY oraz 0,010 QALY.

W trakcie obliczenia QALY utraconych przez przedwczesną śmierć spowodowaną gripą (zob. Rozdział 4.8.5) konieczne było również oszacowanie użyteczności w populacji ogólnej Polski. Skorzystano w tym celu z publikacji *Golicki 2015*, w której wyznaczono ją przy pomocy preferowanego przez AOTMiT kwestionariusza EQ-5D. W publikacji nie podano użyteczności u dzieci poniżej 18 roku życia, brak jest również innego dostępnego źródła dla tych wartości, dlatego w tej grupie wiekowej przyjęto użyteczność jak dla grupy wiekowej 18-24.

Tabela 27. Wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski na podstawie *Golicki 2015*.

Grupa wiekowa	Użyteczność
0-24	0,968 (SE: 0,003)
25-24	0,962 (SE: 0,003)
35-44	0,943 (SE: 0,003)
45-54	0,903 (SE: 0,006)
55-64	0,861 (SE: 0,006)
64-74	0,815 (SE: 0,009)
75-100	0,730 (SE: 0,014)

Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała również warianty, w których testowano minimalne oraz maksymalne wartości użyteczności w populacji ogólnej, wyznaczone na podstawie podanych w *Golicki 2015* wartości błędów standardowych.

4.11 Analiza kosztów

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe (z perspektywy płatnika publicznego):

- Koszty zakupu szczepionek QLAIV (Fluenz Tetra) oraz QIV (Influvac Tetra lub Vaxigrip Tetra),
- Koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Dodatkowo, z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców uwzględniono również koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego, zaś z perspektywy społecznej uwzględniono również koszt pośrednie w postaci kosztów absencji chorobowej i obniżonej efektywności w pracy związanej z zachorowaniem na grypę, a także koszty utraconej produktywności związanej ze zgonem spowodowanym zachorowaniem na grypę.

Wizyty lekarskie związane z zaszczepieniem, a także z kontrolą stanu zdrowia w trakcie zachorowania na grypę rozliczane są przez NFZ w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej poprzez roczną stawkę kaptacyjną za każdego zarejestrowanego pacjenta, która jest stała bez względu na liczbę zrealizowanych świadczeń i w związku z tym nie generują dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego.

4.11.1 Koszty jednostkowe szczepionek

W związku ze specyfiką refundacji szczepionek przeciwgrypowych konieczne było oszacowanie dwóch kosztów ponoszonych przy zakupie szczepionki (zarówno QLAIV, jak i QIV):

- Koszt zakupu refundowanego, w przypadku gdy przyjmujący szczepionkę znajduje się w grupie refundacyjnej,
- Koszt w przypadku pełnej odpłatności świadczeniobiorcy, kiedy przyjmujący szczepionkę kupi ją w aptece bez refundacji.

Wszystkie uwzględnione w analizie szczepionki w przypadku refundacji dostępne są w aptece za 50% odpłatnością (*MZ 18/02/2021*).

4.11.1.1 Koszt szczepionek typu QLAIV

Warunki refundacji jedynej dostępnej w Polsce szczepionki typu QLAIV – produktu leczniczego Fluenz Tetra ustalono w oparciu o aktualnie obowiązujące warunki refundacji, zgodnie z którymi jest ona refundowana w ramach listy leków dostępnych w aptece na receptę (*MZ 18/02/2021*).

Tabela 28. Warunki refundacji szczepionek typu QLAIIV.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Koszt płatnika publicznego	Koszt pacjenta ³⁾
Fluenz Tetra, szczepionka przeciwko grypie	73,26 zł	83,08 zł	95,73 zł	47,86 zł	47,87 zł

W grupie wiekowej dzieci w wieku 2-4 lat, w której refundowana jest szczepionka Fluenz Tetra, założono, że wszystkie zakupy realizowane są w ramach refundacji za 50% odpłatnością pacjenta. W związku z tym przyjęto następujący koszt Fluenz Tetra, w zależności od perspektywy analizy:

- Z perspektywy płatnika publicznego (PPP): 47,86 zł,
- Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz społecznej: 95,73 zł.

Natomiast w grupie wiekowej [REDAKTOWANE] lat sposób rozliczenia zakupu szczepionki Fluenz Tetra zależy od scenariusza. W ramach scenariusza istniejącego, szczepionka Fluenz Tetra nie jest refundowana w tej grupie wiekowej – przyjęto zatem, że wszystkie zakupy szczepionki realizowane w tej grupie wiekowej są finansowane w pełni przez świadczeniobiorców (brak kosztów z perspektywy płatnika, natomiast z perspektywy wspólnej i społecznej pełny koszt w wysokości ceny detalicznej).

Sposób rozliczenia zakupu zmienia się natomiast w ramach scenariusza nowego, który zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych o [REDAKTOWANE].

W scenariuszu nowym w tej grupie wiekowej założono [REDAKTOWANE]

Przyjęte założenia odnośnie finansowania szczepionki Fluenz Tetra prowadzą do zwiększenia kosztów ponoszonych przez płatnika w ramach scenariusza nowego, na którego przechodzi część kosztów ponoszonych dotychczas przez świadczeniobiorców w ramach zakupów szczepionki [REDAKTOWANE]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Fluenz Tetra*) u dzieci i młodzieży, którzy po raz pierwszy szczepieni są przeciwko grypie należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. Zgodnie z oszacowaniem Wnioskodawcy, jedynie około [REDAKTOWANE]% pacjentów otrzymuje dawkę przypominającą szczepionki przeciw grypie (analogiczne zalecenia odnośnie konieczności powtórzenia dawki u wcześniej nieszczepionych dzieci obowiązują również dla obecnie stosowanych szczepionek inaktywowanych).

W związku z tym, że wyniki modelu przedstawiono w przeliczeniu na uśredniony sezon epidemiologiczny, u części osób zalecane będzie jedno podanie, a u części dwa. [REDACTED]

Uwzględniona w modelu efektywność szczepionek QLAIV pochodziła z meta-analizy *Jefferson 2018*, w której analizowano zarówno badania na dzieciach szczepionych po raz pierwszy (dwoma dawkami QLAIV), jak i kolejny (jedną dawką QLAIV). Jednocześnie eksperci *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)* stwierdzili, że druga dawka szczepionki ma jedynie umiarkowany wpływ na indukowaną odporność i rekomendują aby większość dzieci szczepiona była jedną dawką szczepionki QLAIV, z wyłączeniem dzieci kwalifikujących się do grupy wysokiego ryzyka, u których zaleca się dwa podania szczepionki przy pierwszym szczepieniu na grypę (*NHS 2018*). Kierując się powyższymi argumentami, w modelu nie uwzględniono negatywnego efektu na efektywność szczepionki QLAIV, który potencjalnie mógłby wynikać z niestosowania się do zaleceń lekarza dotyczących dawki przypominającej.

Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym przyjęto, że żaden pacjent nie otrzyma podwójnej dawki (koszty szczepionki QLAIV mnożone przez współczynnik równy 1) oraz scenariusz, w którym przyjęto, że wszyscy kwalifikujący się pacjenci będą dwa razy szczepieni (koszty szczepionki QLAIV mnożone przez współczynnik równy 2).

4.11.1.2 Koszt szczepionek typu QIV

W warunkach polskich refundowane są obecnie dwie szczepionki typu QIV: Influvac Tetra oraz Vaxigrip Tetra (*MZ 18/02/2021*). W poniższej tabeli podsumowano zakres wskazań refundacyjnych obu tych szczepionek.

Tabela 29. Zakres wskazań refundacyjnych szczepionek typu QIV (*MZ 18/02/2021*).

Grupa wiekowa	Influvac Tetra	Vaxigrip Tetra	Przyjęty podział rynku
<2 lata	Poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>ChPL Influvac Tetra</i>)	-	Wyłącznie Vaxigrip Tetra kupowany przy pełnej odpłatności pacjenta (100% udziału).

Grupa wiekowa	Influvac Tetra	Vaxigrip Tetra	Przyjęty podział rynku
2-4 lat	-	Refundacja bez ograniczeń .	Wyłącznie Vaxigrip Tetra kupowany w ramach refundacji (100% udziału).
5-17 lat	-	-	Podział pomiędzy Vaxigrip i Influvac Tetra (po 50% udziałów), kupowane przy pełnej odpłatności pacjenta.
18-65 lat	Refundacja w grupie osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.	Refundacja w grupie osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych, a także u kobiet w ciąży .	Podział pomiędzy Vaxigrip i Influvac Tetra (po 50% udziałów), kupowane przy pełnej odpłatności pacjenta u osób spoza grupy ryzyka (80% osób) oraz w ramach refundacji u osób w grupie ryzyka (20% ¹⁾).
>65 lat	-	Refundacja bez ograniczeń . Dodatkowo pełna odpłatność płatnika w przypadku refundacji w grupie osób >75 lat . (lista D, MZ 18/02/2021).	Wyłącznie Vaxigrip Tetra kupowany w ramach refundacji (100% udziału). Dodatkowo uwzględniono pełną odpłatność płatnika u osób >75 lat. (38% grupy ²⁾).

¹⁾ Udział osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań pogrypowych wyznaczono w oparciu o badanie *Zimmermann 2010*, pełny opis poniżej.

²⁾ Liczba osób > 75 lat (2,5 mln osób) podzielona przez liczbę osób > 65 lat (6,5 mln osób), dane GUS za 2020 rok.

Odsetek osób dorosłych w grupie zwiększonego ryzyka (w przedziale wiekowym od 18-65 lat) wyznaczono w oparciu o badanie *Zimmermann 2010*, w którym badano rozpowszechnienie czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych w populacji amerykańskiej. Obliczenia prowadzące do uzyskania odsetka w grupie wiekowej 18-65 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Udział pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych w grupie wiekowej 18-65 roku życia (Zimmermann 2010, dane GUS).

Przedział wiekowy	Liczebność	Udział w populacji 18-65	Udział pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań w grupie wiekowej
18-24 lat	2 729 779	11%	12,35%
25-49 lat	14 255 285	57%	15,70%
50-65 lat	7 890 103	32%	30,56%
Suma/Średnia ważona	24 875 167	100%	20,05%

Obliczony średni odsetek równy **20,05%** posłużył w analizie do oszacowania odsetka pacjentów w grupie osób dorosłych (18-65 lat), którzy otrzymują szczepionkę QIV w ramach refundacji u osób z grupy ryzyka.

W kolejnej tabeli przedstawiono warunki cenowe refundacji szczepionek QIV.

Tabela 31. Warunki refundacji szczepionek typu QIV.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Koszt płatnika publicznego	Koszt pacjenta
Influvac Tetra, szczepionka przeciwko grypie	36,75 zł	39,69 zł	47,83 zł	22,88 zł	24,95 zł
Vaxigrip Tetra, szczepionka przeciwko grypie	33,18 zł	37,62 zł	45,76 zł	22,88 zł	22,88 zł

Ze względu na fakt, że obie dostępne szczepionki refundowane są w ramach wspólnej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie” objęte są wspólnym limitem finansowania w wysokości 45,76 zł (podstawą grupy limitowej jest szczepionka Vaxigrip Tetra). Oznacza to, że w przypadku obu szczepionek kwota refundacji płatnika publicznego jest równa i wynosi 22,88 zł (zgodnie z 50% poziomem odpłatności względem limitu finansowania), zaś różnicę pomiędzy limitem a ceną detaliczną w przypadku droższej szczepionki Influvac Tetra pokrywa świadczeniobiorca. Koszt pacjenta w przypadku tej szczepionki jest jednak niewiele wyższy od konkurencyjnej – różnica wynosi 2,07 zł, założono więc, że nie będzie to miało wpływu na udziały rynkowe obu szczepionek i w przypadku równego zakresu refundacji w danej grupie wiekowej (np. w grupach 5-17 oraz 18-65 lat), udział obu produktów w sprzedaży szczepionek typu QIV wyniesie 50%.

W ramach analizy uwzględniono możliwość zakupu szczepionki QIV na jeden z trzech sposobów, z których każdy wiąże się z innym podziałem kosztów pomiędzy płatnika a świadczeniobiorcę:

- **Zakup poza wskazaniami refundacyjnymi:** z perspektywy płatnika publicznego nie generuje on żadnych kosztów. Z perspektywy wspólnej (oraz społecznej) naliczany jest natomiast pełny koszt szczepionki w wysokości ceny detalicznej danej szczepionki (zob. Tabela 31).
- **Zakup w ramach wskazań refundacyjnych:** z perspektywy płatnika publicznego koszt zaszczepienia jest równy wysokości refundacji (22,88 zł, zob. Tabela 31), natomiast w przypadku pozostałych perspektyw naliczany jest pełny koszt szczepionki w wysokości ceny detalicznej danej szczepionki.
- **Zakup pełnopłatny przez płatnika:** szczepionka Vaxigrip Tetra refundowana jest w ramach listy D (MZ 18/02/2021), w związku z czym w przypadku zaszczepienia świadczeniobiorcy objętego tą listą (w analizie przyjęto, że są to osoby w wieku powyżej 75 lat) płatnik refunduje 100% kosztu zaszczepienia. W konsekwencji w każdej z uwzględnionych perspektyw taka forma zakupu generuje koszt w wysokości limitu finansowania (równego cenie detalicznej szczepionki Vaxigrip Tetra).

W analizie, podobnie jak dla szczepionki QLAIV, uwzględniono rekomendację, zgodnie z którą dzieci szczepione po raz pierwszy w wieku od 2 do 9 roku życia powinny otrzymać również dawkę przypominającą. Wykorzystano ponownie zaproponowane przez Wnioskodawcę oszacowanie, zgodnie z którym ■% osób kwalifikujących się do ponownego zaszczepienia faktycznie otrzyma drugą dawkę szczepionki.

4.11.1 Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy

Koszt związany z hospitalizacją rozróżniono ze względu na hospitalizację pediatryczną (w grupach wiekowych do 18 roku życia) oraz hospitalizację osoby dorosłej (powyżej 18 roku życia).

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 publikowanej analizie kosztów hospitalizacji związanej z grypą u pacjentów pediatrycznych w Polsce (*Zawłocka 2016*) podano, że:

- Hospitalizację z powodu grypy bez powikłań, grupuje się zgodnie z ICD10 (J10.1 lub J10.8) w grupie P03 („Choroby górnego odcinka dróg oddechowych” u osób poniżej 18 roku życia),
- Grypę z powikłaniami, np. zapaleniem płuc wirusowym (J10.0), można rozliczyć jako grupę D18 („Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”).

Średni koszt jednostki hospitalizacji w ramach grup P03 i D18 według najbardziej aktualnych danych dostępnych w portalu *statystyki.nfz.gov.pl* na rok 2019 r. przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Rodzaj hospitalizacji	Rodzaj świadczenia	Źródło	Przyjęty koszt
Hospitalizacja pediatryczna (grypa bez powikłań)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP P03 – Choroby górnego odcinka dróg oddechowych.	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , koszt jednostki hospitalizacji za 2019 rok	1 533,44 zł
Hospitalizacja pediatryczna (grypa z powikłaniami)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe.	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , koszt jednostki hospitalizacji za 2019 rok	5 002,55 zł
Hospitalizacja osoby dorosłej	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe.	<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , koszt jednostki hospitalizacji za 2019 rok	5 002,55 zł

W oparciu o odsetki pacjentów hospitalizowanych z powikłaniami (24/65, tj. 37%) i bez powikłań (41/65, tj. 63%) w badaniu *Zawłocka 2016*, przyjęto, że 63% hospitalizacji pediatrycznych rozliczanych jest w

ramach grupy P03 „Choroby górnego odcinka dróg oddechowych”, a 37% w ramach grupy D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”. Ważony tymi odsetkami koszt hospitalizacji związanej z gripą u dzieci oszacowano na **2 814,34 zł**.

Wyznaczając koszty hospitalizacji pomnożono całkowitą ilość zachorowań w danych grupach wiekowych przez odsetek hospitalizacji (Rozdział 4.8.1, str. 42), otrzymując w ten sposób oczekiwaną ilość hospitalizacji, a następnie przypisano im odpowiedni koszt w zależności od wieku pacjenta.

Analiza wrażliwości zawiera scenariusz, w którym w wariancie minimalnym przyjęto koszt hospitalizacji pediatrycznej równy 1 533,44 zł (średnia wartość jednostki hospitalizacji w grupie JGP P03), a w wariancie maksymalnym 5 002,55 zł (średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP D18).

4.11.2 Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego grypy oszacowano na podstawie analizy *Kuchar 2007*, w której oszacowano je na 18,40 zł (koszt na rok 2007). Po uwzględnieniu skumulowanego wskaźnika CPI (ang. *Consumer Price Index*) w kategorii „Zdrowie” za lata 2007-2020 (do III kwartału 2020 roku włącznie) wynoszącego 139,7 (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny) koszt ten oszacowano na 25,71 zł.

Koszt leczenia objawowego był uwzględniany jedynie z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz społecznej. Naliczono go każdorazowo przy zachorowaniu na gripę.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano alternatywne oszacowania w wysokości 19,28 zł/epizod (koszty obniżone o 25%) oraz 32,13 zł/epizod (koszty zwiększone o 25%).

4.11.3 Koszty pośrednie

Z perspektywy społecznej dokonano również oszacowania kosztów pośrednich zachorowania na gripę, uwzględniono trzy kategorie kosztów:

- Koszty absenteizmu (nieobecności w pracy),
- Koszty prezenteizmu (pracy z obniżoną efektywnością),
- Koszty przedwczesnej śmierci.

Dzienną wycenę produktywności na osobę pracującą wyznaczono zgodnie z metodyką pomiaru kosztów pośrednich rekomendowaną i przyjmowaną w raportach „Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w

polskim systemie ochrony zdrowia” (EY 2013a) oraz „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje” (HTA Consulting 2014), w oparciu o jednostkę PKB na pracującego w 2019 roku, z uwzględnieniem współczynnika korygującego oraz przy założeniu 250 dni roboczych w roku. Szczegółowy sposób obliczenia oraz wykorzystane źródła danych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2019 r.

Parameter	Wartość	Źródło; sposób obliczenia
PKB – wartość PKB ogółem	2 287,7 mld zł	GUS, „Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku produktu krajowego brutto za 2019 rok”
LP – średnia liczba osób pracujących	16 512 tys. osób	GUS, „Aktywność ekonomiczna ludności Polski, III kwartał 2020”
PKB na osobę pracującą (w skali roku, nieskorygowany)	138 550 zł	Na podstawie powyższych parametrów: PKB ogółem / LP
WK- współczynnik korygujący opisujący relację krańcowej do średniej wydajności pracy	0,65	Na podst. rekomendacji w raporcie EY 2013a („Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia”)
PKB na osobę pracującą (w skali roku, skorygowany)	90 058 zł	Na podstawie powyższych parametrów: WK × nieskorygowany PKB na osobę pracującą
DR- Liczba dni roboczych w roku	250	Na podst. raportu HTA Consulting 2014 („Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje”)
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	360,23 zł	Na podstawie powyższych parametrów: PKB na osobę pracującą (w skali roku, skorygowany) / DR

W analizie uwzględniono ponadto korektę utraty produktywności ze względu na elastyczność pracy (mechanizm, zgodnie z którym strata produktywności jest niższa niż proporcjonalna strata czasu pracy) i mechanizm kompensacyjny (sytuacja, w której współpracownicy mogą, w godzinach normalnej pracy, nadrobić braki w produkcji wynikające z nieobecności osoby chorej). W analizie podstawowej przyjęto współczynnik korekty na poziomie 0,8, tj. przy założeniu, że realna strata produkcji w wyniku absencji pracownika jest o 20% mniejsza, niż wartość normalnie wykonywanej przez niego pracy (HTA Consulting 2014).

Ostatecznie, skorygowaną wartość utraty produktywności w przeliczeniu na 1 dzień nieobecności pracownika wyznaczono jako iloczyn wyceny dziennej produktywności na osobę pracującą (360,23 zł) oraz współczynnika korekty ze względu na elastyczność pracy i mechanizm kompensacyjny (0,8) i wynosi ona 288,18 zł.

Dane wykorzystane do oszacowania kosztów z perspektywy społecznej zebrano w Tabela 34.

Tabela 34. Parametry służące do oszacowania kosztów absencji chorobowej oraz obniżonej efektywności w pracy.

Parametr	Wartość	Źródło
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	288,18 zł	Obliczenia własne na podstawie danych GUS
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu absenteizmu (na jedno zachorowanie)	4,21 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu prezenteizmu (na jedno zachorowanie)	2,00 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a
Średnia ilość dni pracy utraconych z powodu opieki nad dzieckiem (na jedno zachorowanie dziecka)	0,1 dnia	Obliczenia własne na podstawie EY 2013a

Oszacowane w ten sposób koszty absencji chorobowej wynoszą 1 214,18 zł za epizod, zaś koszty związane z obniżoną efektywnością w pracy to 577,52 zł. Koszty pośredniej opieki nad dzieckiem oszacowano na 28,65 zł na epizod choroby u dziecka (uwzględniono zachorowania w grupach wiekowych <2, 2-4 oraz 5-17).

Koszty absencji chorobowej, obniżonej efektywności oraz opieki pośredniej naliczono przy każdorazowym zachorowaniu na gripę wyłącznie w ramach perspektywy społecznej.

Koszt przedwczesnej śmierci spowodowanej zachorowaniem na gripę oszacowano inną metodyką. W każdym przedziale wiekowym na podstawie danych dotyczących struktury wiekowej ludności w Polsce na 2020 rok wyznaczono średni wiek, w którym znajduje się przeciętna osoba w tej grupie wiekowej. Następnie na tej podstawie wyznaczono średnią utraconą ilość lat pracy, przyjmując, że pracowałaby ona do 65 roku życia (od 18, w grupach, w których średni wiek jest niższy niż 18 lat). Następnie ilość utraconych lat pracy zdyskontowano przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 5,0%. Ostatnim krokiem obliczeń było uwzględnienie odsetka osób pracujących w grupie wiekowej 18-64. Na podstawie raportu GUS „Podstawowe dane z Badania Aktywności Ekonomicznej Ludności wyrównane sezonowo w latach 2010-2020”¹ przyjęto, że 56,1% osób w tej grupie wiekowej jest aktywna zawodowo. Ostatecznie utracone lata pracy przeliczono na utracone dni pracy (zakładając, że na jeden rok przypada 250 dni pracujących) i po przemnożeniu przez wycenę dziennej produktywności na osobę pracującą otrzymano koszt przedwczesnej śmierci.

¹ Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-bezrobotni-bierni-zawodowo-wg-bael/podstawowe-dane-z-badania-aktywnosci-ekonomicznej-ludnosci-wyrownane-sezonowo-w-latach-2010-2020,16,2.html>, data dostępu: 11.03.2021 r.

Tabela 35 przedstawia wyniki oszacowania kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na grypę w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu.

Tabela 35. Oszacowanie kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na grypę.

Grupa wiekowa	Średni wiek w grupie	Średnia utracona liczba lat pracy na jedną osobę pracującą (niezdyskontowana)	Średnia utracona liczba lat pracy na jedną osobę pracującą (zdyskontowana)	Utracona liczba lat pracy na jeden zgon	Utracona liczba dni pracy na jeden zgon	Koszt pośredni jednego zgonu
<2	0,51	47,0	7,5	4,2	1 059	305 059 zł
2-4	2,99	47,0	8,5	4,8	1 198	345 184 zł
5-17	10,92	47,0	12,7	7,1	1 781	513 252 zł
17-65	41,48	23,5	13,8	7,8	1 904	559 007 zł

Przedstawione w powyższej tabeli koszty naliczono z perspektywy społecznej każdorazowo w przypadku zgonu spowodowanego grypą.

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym zmniejszono/zwiększono koszt jednego dnia pracy o 25%, uzyskując koszt w wysokości 216,14 zł oraz 360,23 zł.

5 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- Walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- Walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji modelu.

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- Przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),
- Przeprowadzono analizę kodu *VBA* (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- Sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 36. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 36. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami i zaszczepialnością			
Zmniejszenie ceny Fluenz Tetra	'shtResourcesInput'!I35 = 0	Całkowita kwota refundacji za Fluenz Tetra = 0.	✓
Zerowa zaszczepialność Fluenz Tetra	'shtVaccination'!F12 = 0 'shtVaccination'!F14 = 0 'shtVaccination'!F26 = 0	Całkowita kwota refundacji za Fluenz Tetra = 0.	✓
Zerowa zaszczepialność we wszystkich grupach wiekowych	'shtVaccination'!F11:F17 = 0,0001 'shtVaccination'!F25:F31 = 0,0001	Całkowite koszty związane ze szczepionkami QIV/QLAIV bliskie zeru..	✓
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Brak obniżenia użyteczności przy epidemii grypy	'shtResourcesInput'!G8 = 0	Wyniki w postaci QALY związane z obniżeniem użyteczności podczas epizodu grypy równe 0.	✓
Parametry związane ze skutecznością kliniczną			
Zmniejszenie efektywności szczepionek QIV/QLAIV.	'shtVaccination'!F39:F40 = 25%	Zwiększona liczba zachorowań.	✓
Zwiększenie efektywności szczepionek QIV/QLAIV.	'shtVaccination'!F39:F40 = 100%	Zmniejszona liczba zachorowań	✓
Wydłużenie czasu odporności indukowanej przez szczepienie.	'shtVaccination'!F51:F52 = 24	Zmniejszona liczba zachorowań	✓
Skrócenie czasu odporności indukowanej przez szczepienie.	'shtVaccination'!F51:F52 = 1	Zwiększona liczba zachorowań.	✓

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

5.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra w profilaktyce grypy sezonowej, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 (str. 21).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz omówiono w Dyskusji (rozdział 9, str. 110).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej modelu farmakoekonomicznego porównano przewidywaną przez model ilość zachorowań na grypę rocznie z danymi publikowanymi przez Państwowy Zakład Higieny oraz porównania kosztów grypy w Polsce obliczonych w modelu z wynikami raportu „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

5.3.1 Ilość zachorowań na grypę rocznie

Wyniki modelowania zestawiono z danymi PZH przedstawionymi w Tabeli 37.

Tabela 37. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie.

Sezon	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne	Odsetek gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek	Liczba zgłoszonych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie	Liczba faktycznych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie ¹⁾
2019/2020	3 969 074	51,9%	2 059 949	4 904 641
2018/2019	4 623 114	43,7%	2 024 234	4 819 604
2017/2018	5 415 933	46,6%	2 521 269	6 003 022
2016/2017	4 839 024	49,0%	2 369 067	5 640 635
2015/2016	4 069 351	40,9%	1 665 641	3 965 812
2014/2015	3 770 573	35,4%	1 335 531	3 179 836
Średnia	4 449 345	44,6%	1 983 666	4 723 015

¹⁾ Przy założeniu na podstawie Bayer 2014, że około 42% przypadków zachorowania na grypę jest zgłaszanych lekarzowi.

Wykorzystane do walidacji dane cechują się dużą niepewnością, na którą składa się kilka czynników:

- Niepewność związana ze zmiennością sezonową danych. Od sezonu 2014/2015 do 2017/2018 zaobserwowano zauważalny trend wzrostowy liczby zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne, co może wiązać się nie tylko z faktycznym wzrostem zachorowań, ale także ze wzrostem raportowalności. W ostatnich dwóch sezonach zaobserwowano natomiast niższe wartości zachorowań.
- Trudny do uzasadnienia jest również rokroczny wzrost odsetka gryp potwierdzonych laboratoryjnie. Co roku badanych w Polsce jest średnio jedynie około 500-1 500 próbek pobieranych od pacjentów z podejrzeniem grypy, co również znacząco wpływa na niepewność oszacowania tego parametru.
- Celem wyznaczenia liczby zgłoszonych faktycznych zachorowań na grypę pomnożono liczbę zgłoszonych zachorowań na grypę i choroby grypopodobne przez odsetki gryp potwierdzonych laboratoryjnie w danym sezonie epidemiologicznym. Tym samym błąd pomiaru zależy multiplikatywnie od znacznych błędów pomiaru dla poszczególnych składników.
- Dodatkową trudność stanowi fakt, że dane PZH dotyczą liczby zgłoszonych, a nie faktycznych zachorowań. Na podstawie danych z publikacji *Bayer 2014* oszacowano, że jedynie 42% zachorowań zgłaszanych jest lekarzowi. Publikacja ta jednak dotyczy warunków niemieckich, wobec czego niepewnym jest w jakim stopniu odsetek pokrywa się ten z teoretycznym odsetkiem wyznaczonym dla warunków polskich.

Wobec powyższych uwag zdecydowano, że najlepszym zakresem dla walidacji będzie przyjęcie za minimum średniej liczby zgłaszanych zachorowań na grypę potwierdzoną laboratoryjnie z uwzględnionych okresów epidemiologicznych wynoszącą 1 983 666, zaś za maksimum teoretyczną ilość faktycznych zachorowań, z wykorzystaniem odsetka 42% zgłaszalności z publikacji *Bayer 2014*, otrzymując 4 723 015 zachorowań na grypę rocznie.

Otrzymana w wariancie podstawowym modelu w scenariuszu aktualnym ilość zachorowań rocznie wynosząca **2 297 113 epizodów rocznie** znajduje się wewnątrz wyznaczonego w ramach walidacji przedziału **od 1 983 666 do 4 723 015 zachorowań rocznie**. Tym samym uznaje się, że model przeszedł pozytywnie walidację zewnętrzną z danymi PZH.

5.3.2 Koszty grypy w Polsce

Koszty wyznaczone w modelu porównywano z kosztami przedstawionymi w raporcie „Grypa i jej koszty” przygotowanym przez firmę Ernst & Young (*EY 2013*).

Tabela 38. Zestawienie kosztów grypy wyznaczonych w modelu z raportem EY 2013.

Kategoria kosztów	Wynik modelu (scenariusz aktualny)	Raport EY 2013		
		Sezon z przeciętną zachorowalnością	Sezon bez epidemii	Sezon z epidemią
Koszty bezpośrednie	281 mln zł	181 mln zł	43,5 mln zł	730 mln zł
Koszty pośrednie	1,0 mld zł	1,5 mld zł	0,84 mld zł	4,3 mld zł

Wyniki walidacji kosztów wyznaczonych w modelu wskazują na wysoką zgodność z raportem EY 2013. Zarówno oszacowane koszty bezpośrednie, jak i koszty pośrednie grypy są bliskie oszacowaniom kosztów w sezonie z przeciętną zachorowalnością.

6 Zestawienie parametrów modelu

W kolejnych podrozdziałach zebrano w formie tabelarycznego zestawienia wszystkie parametry używane w procesie modelowania farmakoekonomicznego.

6.1 Analiza podstawowa

Poniższa Tabela 39 prezentuje wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 39. Wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry demograficzne		
Ilość osób w wieku poniżej 2 lata	739 578	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 2 do 4 lat	1 171 916	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 5 do 17 lat	5 040 515	Dane GUS
Ilość osób w wieku od 18 do 65 lat	24 343 708	Dane GUS
Ilość osób w wieku powyżej 65 lat	7 058 456	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej <2 lata	0,20%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 2-4 lat	0,01%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 5-17 lat	0,01%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej 18-65 lat	0,42%	Dane GUS
Śmiertelność w grupie wiekowej >65 lat	4,92%	Dane GUS
Wskaźnik narodzin	1,05%	Dane GUS
Macierz kontaktów	Parametr w postaci macierzy, Tabela 16, str. 46.	Mossong 2008

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne		
Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,8	<i>Vynnycky 2008</i>
Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie (bazowe)	59,4%	Obliczenia własne na podstawie przyjętego podstawowego współczynnika reprodukcji
Zaszczepialność w grupie wiekowej <2 lata	1,79%	<i>Konsensus OPZG 2021</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 2-4 lata (szczepionka QIV)	■	<i>Konsensus OPZG 2021, dane od Wnioskodawcy</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 2-4 lata (szczepionka QLAIIV)	■	<i>Konsensus OPZG 2021, dane od Wnioskodawcy, prognoza Wnioskodawcy</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 5-17 lata (szczepionka QIV)	■	<i>Konsensus OPZG 2021, dane od Wnioskodawcy</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 5-17 lata (szczepionka QLAIIV)	■	<i>Konsensus OPZG 2021, dane od Wnioskodawcy</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 18-65 lata	3,59%	<i>Konsensus OPZG 2021</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej >65 lat	18,45%	<i>Konsensus OPZG 2021</i>
Zaszczepialność w grupie wiekowej 5-17 lata (szczepionka QLAIIV, scenariusz nowy)	■	Prognoza Wnioskodawcy
Roczny rozkład szczepień w podziale na miesiące	Parametr w postaci tabelarycznej, Tabela 22, str. 52.	Opracowanie własne na podstawie danych sprzedażowych <i>IMS Health</i>
Początkowa odporność naturalna w populacji ogólnej	82,8%	Raport <i>EY 2013</i>
Ilość osób infekcyjnych wprowadzanych rokrocznie do modelu	10	Założenie własne
Użyteczności stanów zdrowia		
Obniżenie użyteczności związane z epizodem grypy	0,008 QALY/epizod	<i>Baguelin 2010, van Hoek 2011</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 0-24	0,968	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 25-24	0,962	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 35-44	0,943	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 45-54	0,903	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 55-64	0,861	<i>Golicki 2015</i>
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 64-74	0,815	<i>Golicki 2015</i>

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Użyteczność w populacji ogólnej w grupie wiekowej 75-100	0,730	<i>Golicki 2015</i>
Parametry kliniczne		
Efektywność szczepionek typu QIV	57,4%	Obliczenia własne na podstawie metaanalizy <i>Belongia 2016</i> oraz historycznego rozkładu genotypów wirusa grypy w Polsce (dane PZH)
Efektywność szczepionki Fluenz Tetra	78,0%	Metaanaliza <i>Jefferson 2018</i>
Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie	12 miesięcy	Założenie własne
Czas trwania naturalnej odporności	95 miesięcy	Obliczenia własne na podstawie <i>Vynnycky 2008</i> oraz historycznego rozkładu genotypów wirusa grypy w Polsce (dane PZH)
Czas trwania okresu inkubacyjnego grypy	2 dni	<i>Carrat 2008</i>
Czas trwania okresu infekcyjnego grypy	2 dni	<i>Carrat 2008</i>
Prawdopodobieństwo wizyty lekarskiej na epizod grypy	92,67%	Kalibracja modelu do danych PZH
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej <2 lata	0,410%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 2-4 lat	0,410%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 5-17 lat	1,470%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej 18-65 lat	0,377%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Prawdopodobieństwo hospitalizacji na epizod grypy w grupie wiekowej >65 lat	7,019%	Kalibracja modelu do danych <i>Uhart 2016</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej <2 lata	0,002%	Kalibracja modelu do danych <i>Nielsen 2019</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 2-4 lat	0,002%	Kalibracja modelu do danych <i>Nielsen 2019</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 5-17 lat	0,001%	Kalibracja modelu do danych <i>Nielsen 2019</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej 18-65 lat	0,071%	Kalibracja modelu do danych <i>Nielsen 2019</i>
Śmiertelność na epizod grypy w grupie wiekowej <65 lata	3,010%	Kalibracja modelu do danych <i>Nielsen 2019</i>
Parametry kosztowe		
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%	<i>AOTMIT 2016</i>
Roczna stopa dyskontowa dla efektów klinicznych	3,5%	<i>AOTMIT 2016</i>

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Cena zbytu netto szczepionki Fluenz Tetra	██████████	██████████
Cena zbytu netto szczepionki Vaxigrip Tetra	33,18 zł	MZ 18/02/2021
Cena zbytu netto szczepionki Influvac Tetra	36,75 zł	MZ 18/02/2021
Koszt hospitalizacji pediatrycznej (grypa bez powikłań)	1 533,44 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP P03 (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszt hospitalizacji pediatrycznej (grypa z powikłaniami)	5 002,55 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP D18 (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Hospitalizacja osoby dorosłej	5 002,55 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP D18 (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty leków stosowanych w ramach le- czenia objawowego	25,71 zł/epizod	<i>Kuchar 2007</i> , z aktualizacją o CPI w kate- gorii „Zdrowie” w latach 2007-2020
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	288,18 zł	Obliczenia własne na podstawie rapor- tów <i>EY 2013a</i> , <i>HTA Consulting 2014</i> oraz danych GUS
Średnia ilość dni pracy utraconych z po- vodu absenteizmu (na jedno zachoro- wanie)	4,21 dnia	Obliczenia własne na podstawie <i>EY 2013a</i>
Średnia ilość dni pracy utraconych z po- vodu prezenteizmu (na jedno zachoro- wanie)	2,00 dnia	Obliczenia własne na podstawie <i>EY 2013a</i>
Średnia ilość dni pracy utraconych z po- vodu opieki nad dzieckiem (na jedno za- chorowanie dziecka)	0,1 dnia	Obliczenia własne na podstawie <i>EY 2013a</i>
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej <2 lata	305 059 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabela 35, str. 71.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 2-4 lat	345 184 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabela 35, str. 71.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 5-17 lat	513 252 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabela 35, str. 71.
Koszt pośredni przedwczesnego zgonu w grupie wiekowej 18-65 lat	559 007 zł	Obliczenia własne, opis szczegółowy w Tabela 35, str. 71.
Inne parametry		
Długość cyklu modelu	1 dzień	Założenie własne
Okres generowania wyników w modelu	5 lat	Założenie własne
Funkcja wahań sezonowych podstawo- wego współczynnika reprodukcyjności	Funkcja sinus o okresie 1 roku i amplitu- dzie drgań 0,68	Założenie własne na podstawie <i>Vynnycky 2008</i>

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Parametry i założenia, których wpływ na wyniki modelu oceniano w deterministycznej analizie wrażliwości zebrano w Tabeli 40.

Tabela 40. Parametry i założenia oceniane w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/uzasadnienie
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	12 miesięcy	10,8 miesięcy	13,2 miesięcy	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,80	1,30	2,50	<i>Vynnycky 2008</i>
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	0,008 QALY	0,004 QALY	0,010 QALY	Minimalne i maksymalne wartości z odnalezionych publikacji w ramach systematycznego przeglądu literatury
4	Początkowa odporność naturalna	83%	79%	87%	+/- 5% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych o szczególnym znaczeniu
5	Czas trwania odporności naturalnej	95 miesięcy	72 miesięcy	144 miesięcy	<i>Vynnycky 2008</i> , wartości dla różnych podtypów grypy
6	Efektywność szczepionek QIV	57,4%	33,0%	64,8%	<i>Belongia 2016</i> , zakres skuteczności dla różnych szczepów grypy
7	Efektywność szczepionek QLAIV	78,0%	61,0%	88,0%	<i>Jefferson 2018</i>
8	Koszt jednego dnia pracy	249,71 zł	216,14 zł	360,23 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	2 814,34 zł	1 533,44 zł	5 002,55 zł	Alternatywny sposób rozliczenia w ramach grup JGP
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	Uwzględniony	Brak uwzględnienia	nd.	Założenie własne
11	Koszty leczenia objawowego	25,71 zł	19,28 zł	32,13 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
12	Użyteczności w populacji ogólnej	Wartości średnie podane w Golicki 2015	Wartości minimalne podane w Golicki 2015	Wartości maksymalne podane w Golicki 2015	<i>Golicki 2015</i>

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/uzasadnienie
13	Odsetki hospitalizacji	Wyznaczone na podstawie danych PZH	Podstawowe z korektą 90%	Podstawowe z korektą 110%	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
14	Odsetki śmiertelności	Wyznaczone na podstawie Nielsen 2019	Minimalne wartości na podstawie Nielsen 2019	Maksymalne wartości na podstawie Nielsen 2019	Nielsen 2019, minimalne i maksymalne wartości z uwzględnionych w wartości średniej wartości
15	Udziały szczepionek LAIV	■	■	■	■
16	Zaszczepialność w grupie 5-17 lat	■	■	■	■
17	Odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę	■	■	■	■
18	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% dla efektów klinicznych, 5,0% dla kosztów	Brak dyskontowania	5,0% dla efektów klinicznych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

¹⁾ Jedynymi kosztami dyskontowanymi w analizie były koszty pośrednie przedwczesnych zgonów uwzględniane jedynie z perspektywy społecznej.

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przygotowując probabilistyczną analizę wrażliwości dokonano selekcji kluczowych parametrów modelu, którym przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa. Zmiennym przyjmującym wartości z zakresu od 0 do 1 (prawdopodobieństwa, wartości użyteczności, odsetki) przypisano rozkład beta, zaś zmiennym przyjmującym dowolne wartości dodatnie przypisano rozkład gamma.

W przypadku braku informacji o błędzie standardowym dla danego parametru, obliczano go na podstawie jego zakresu zmienności jako:

$$SE = \frac{UCI - LCI}{3,92}$$

Gdzie SE – błąd standardowy, UCI – górna granica przedziału ufności, LCI – dolna granica przedziału ufności.

Dla parametrów, dla których nie odnaleziono danych dotyczących przedziałów ufności, zmienność oszacowano arbitralnie, przyjmując, że błąd standardowy wynosi 10% wartości z analizy podstawowej,

$$SE = Value * 10\%$$

Tabela 41. Parametry i przypisane im rozkłady uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Parametry epidemiologiczne				
Bazowy współczynnik reprodukcji	Gamma	5% wartości z analizy podstawowej	■	■
Czas trwania odporności naturalnej	Gamma	5% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki zaszczepialności w grupie 5-17 lat (scenariusz nowy)	Beta	Na podstawie przedziału ufności ¹⁾	■	■
Śmiertelność w grupie <2 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Śmiertelność w grupie 2-4 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Śmiertelność w grupie 5-17 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Śmiertelność w grupie 18-65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Śmiertelność w grupie >65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki hospitalizacji w grupie <2 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki hospitalizacji w grupie 2-4 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki hospitalizacji w grupie 5-17 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki hospitalizacji w grupie 18-65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Odsetki hospitalizacji w grupie >65 lat	Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Efektywność szczepionek QIV	Beta	Na podstawie przedziału ufności	■	■
Efektywność szczepionki QLAIV	Beta	Na podstawie przedziału ufności	■	■
Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie (QIV/QLAIV)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Parametry kosztowe				
Koszt hospitalizacji (pediatrycznej)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Koszt hospitalizacji (dorośli)	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Koszty leczenia objawowego	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Koszty pośrednie jednego dnia pracy	Gamma	10% wartości z analizy podstawowej	■	■
Ilość szczepionek QLAIV na jednego zaszczepionego	1 + Beta	10% wartości z analizy podstawowej	■	■

Parametr	Rozkład	Metodyka oszacowania błędu standardowego	Parametr rozkładu α	Parametr rozkładu β
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia				
Obniżenie QALY na epizod grypy	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 0-24	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 25-34	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 35-44	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 45-54	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 55-64	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 65-74	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■
Wartości użyteczności w populacji ogólnej w grupie 75-100	Beta	Błąd standardowy podany w źródle	■	■

¹⁾ Za przedział ufności przyjęto przedział 3%-4% podany przez ekspertów jako prawdopodobne wartości zaszczepialności po refundacji Flu-enz Tetra (dane od Wnioskodawcy).

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z trzech odrębnych perspektyw:

- Perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- Perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P),
- Perspektywy społecznej.

Wyniki z każdej z perspektyw zaprezentowano w odrębnych rozdziałach. Wyniki podano w przeliczeniu na jeden sezon epidemiologiczny (12 miesięcy) dla całej populacji Polski.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu w podziale na perspektywy analizy.

Tabela 42. Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Inkrementalny koszt
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Koszty szczepień	██████████	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra	██████████	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	██	██	██
Koszty pośrednie	██	██	██
Całkowity koszt	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)			
Koszty szczepień	██████████	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra	██████████	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Koszty pośrednie	██	██	██
Całkowity koszt	██████████	██████████	██████████
Perspektywa społeczna			
Koszty szczepień	██████████	██████████	██████████
w tym koszty Fluenz Tetra	██████████	██████████	██████████
Koszty hospitalizacji	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia objawowego	██████████	██████████	██████████
Koszty pośrednie	██████████	██████████	██████████
Całkowity koszt	██████████	██████████	██████████

Scenariusz nowy wiąże się z większymi wydatkami z perspektyw płatnika (██████████ zł) oraz wspólnej (██████████ zł), natomiast z perspektywy społecznej, po uwzględnieniu również kosztów pośrednich grypy, generuje on oszczędności w wysokości ██████████.

Źródłem dodatkowych wydatków w scenariuszu nowym są koszty szczepień, co związane jest z założonym wzrostem zaszczepialności w scenariuszu nowym w grupie wiekowej ██████████, a także wyższym kosztem szczepionki Fluenz Tetra od dostępnych aktualnie szczepionek

QIV. Większa skuteczność szczepionek QLAIV, a także prognozowany dzięki refundacji Fluenz Tetra wzrost zaszczepialności przekładają się na mniejszą liczbę zachorowań, co prowadzi do oszczędności w zakresie kosztów związanych z gripą: kosztów hospitalizacji, leczenia objawowego (z perspektywy wspólnej) oraz pośrednich (z perspektywy społecznej).

Następna tabela zawiera zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.

Tabela 43. Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Efekt inkrementalny
Zaszczepialność			
Całkowita liczba zaszczepień	██████	██████	██████
w tym zaszczepieni Fluenz Tetra	██████	██████	██████
Obciążenie systemu ochrony zdrowia			
Całkowita liczba zachorowań	██████	██████	██████
Całkowita liczba wizyt lekarskich	██████	██████	██████
Całkowita liczba hospitalizacji	██████	██████	██████
Śmiertelność			
Całkowita liczba przedwczesnych śmierci	██████	██████	██████
Utracone lata życia	██████	██████	██████
Efekty w postaci skorygowanych o jakość lat życia			
QALY utracone z powodu zachorowań	██████	██████	██████
QALY utracone z powodu przedwczesnych śmierci	██████	██████	██████
Utracone QALY	██████	██████	██████

Inkrementalne wyniki pomiędzy porównywanymi strategiami zaszczepień wynoszą ████████. Dzięki unikniętym zgonom związanym z zachorowaniem na gripę zapobiega się utracie ████████ w całej populacji Polski w horyzoncie pojedynczego sezonu epidemiologicznego.

Scenariusz nowy przewiduje, że wprowadzenie refundacji szczepionki Fluenz Tetra przyczyni się do uniknięcia ████████ zachorowań na gripę rocznie, co będzie miało korzystny wpływ na system opieki zdrowotnej pozwalając uniknąć ████████ wizyt lekarskich oraz ████████ hospitalizacji związanych z ciężkim przebiegiem grypy. Beneficjentem refundacji Fluenz Tetra będą również osoby w grupach o podwyższonym

ryzyku, dzięki efektowi odporności zbiorowej wśród osób starszych (powyżej 65 roku życia) w scenariuszu nowym unika się ■ zgonów, zaś w całej populacji wartość ta wzrasta do ■ unikniętych zgonów rocznie.

7.2 Wyniki analizy użyteczności kosztów

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy po przyjęciu perspektywy płatnika (PPP), wspólnej (PPP+P) oraz społecznej.

7.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

W Tabeli 44 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny	Zmiana [%]
Koszty szczepień	■	■	■	■
w tym koszty Fluenz Tetra	■	■	■	■
Koszty hospitalizacji	■	■	■	■
Koszty leczenia objawowego	■	■	■	■
Koszty pośrednie	■	■	■	■
Całkowity koszt	■	■	■	■
Utracone QALY	■	■	■	■
Utracone LY	■	■	■	■
ICUR	■		■	
ICER	■		■	

■
■
■

Wzrost wydatków płatnika spowodowany jest zwiększonymi wydatkami na szczepienia profilaktyczne wynoszącymi ■ zł (wzrost o ■). Wydatki te w pewnym stopniu równoważone są oszczędnościami związanymi z mniejszą liczbą hospitalizacji (■ zł oszczędności). Całkowity inkrementalny wzrost wydatków w scenariuszu nowym wynosi ■.

Prognozowane wydatki płatnika na refundację szczepionki Fluenz Tetra wzrosną [REDACTED] [REDACTED] scenariuszu nowym. Znaczny wzrost wydatków na Fluenz Tetra z perspektywy płatnika spowodowany jest również zmianą warunków refundacji dla części pacjentów [REDACTED] którzy w scenariuszu istniejącym szczepieni są w warunkach pełnej odpłatności pacjenta, natomiast w scenariuszu nowym w warunkach 50% refundacji płatnika.

7.2.2 Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P)

W Tabeli 45 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy wspólnej.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny	Zmiana [%]
Koszty szczepień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszty Fluenz Tetra	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pośrednie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Utracone QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Utracone LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
ICER	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Nieznacznie mniej korzystny wynik z perspektywy wspólnej spowodowany jest wzrostem wydatków inkrementalnych na szczepienia, który związany jest z 50% odpłatnością pacjenta za szczepionkę Fluenz Tetra. Całkowite wydatki na szczepienia w scenariuszu nowym wynoszą [REDACTED].

Dodatkową względem analizy z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, kategorią kosztów, którą uwzględniono z perspektywy wspólnej są koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego. Koszty te w warunkach Polskich, oszacowane na 25,71 zł na epizod grypy, ponosi w całości pacjent. W związku z mniejszą liczbą zachorowań w scenariuszu nowym, ich uwzględnienie generuje oszczędności [REDACTED]. Całkowite koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej wynoszą [REDACTED].

7.2.3 Perspektywa społeczna

W Tabeli 46 zebrano wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy społecznej.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej.

Kategoria	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny	Zmiana [%]
Koszty szczepień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszty Fluenz Tetra	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia objawowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pośrednie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Utracone QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Utracone LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	Dominacja scenariusza nowego			
ICER	Dominacja scenariusza nowego			

Analiza z perspektywy społecznej wskazuje na **dominację** scenariusza nowego, tj. generowanie oszczędności, przy jednoczesnym pozytywnym wpływie w zakresie efektu zdrowotnego. Oszczędności z wprowadzenia refundacji Fluenz Tetra [REDACTED].

Inkrementalne oszczędności w scenariuszu nowym generowane są w zdecydowanej większości przez koszty pośrednie, które w scenariuszu istniejącym oszacowano na [REDACTED]. Refundacja szczepionki Fluenz Tetra [REDACTED] co generuje oszczędności w wysokości [REDACTED], które w połączeniu z oszczędnościami w kategoriach kosztów hospitalizacji oraz leczenia objawowego, w całości pokrywają dodatkowe wydatki wynikające z zwiększonej liczby szczepień profilaktycznych.

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 40 (str. 80). W kolejnych Tabeli 48, Tabela 49 oraz Tabela 50 przedstawiono wyniki inkrementalne analizy deterministycznej z perspektywy płatnika, wspólnej oraz społecznej. Wyniki całkowite, w tym koszt refundacji szczepionki Fluenz Tetra przedstawiono w Załączniku 11.6 (str. 119).

7.4.1.1 Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Scenariuszem generującym największą zmienność jest scenariusz 10. *Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY*. Zapobieganie przedwczesnym zgonom będącym konsekwencją zachorowania na gripę odpowiada za [REDACTED] efektu klinicznego mierzonego w QALY. Scenariusz, w którym go nie uwzględniono stosownie wiąże się więc z ponad dwukrotnie wyższym wskaźnikiem ICUR w wysokości [REDACTED].

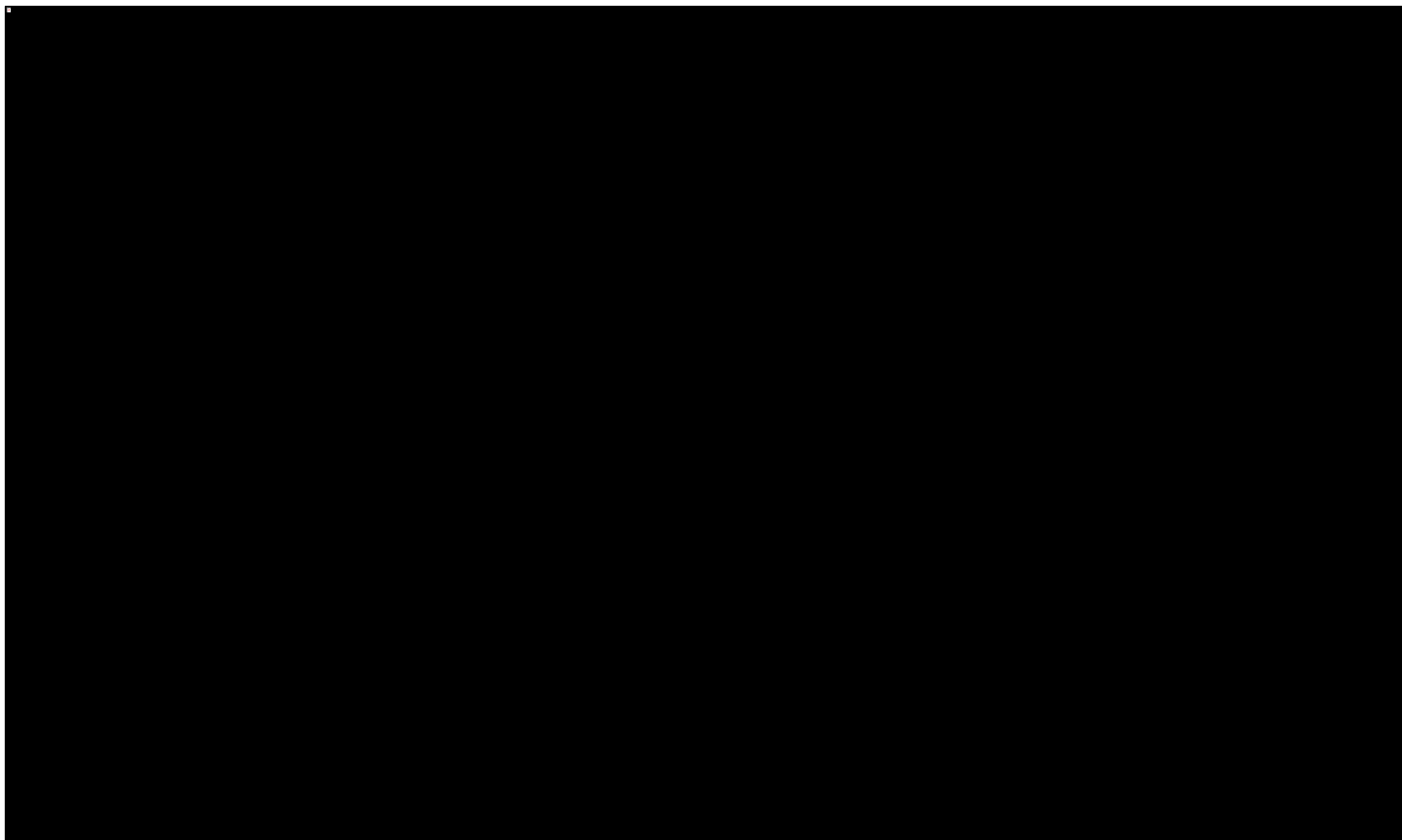
Również scenariusz 15. *Udziały szczepionek QLAIIV* generuje znaczącą zmienność wskaźnika ICUR. Związane jest to z wyższą ceną szczepionki Fluenz Tetra od szczepionek QIV, a także zmianą warunków refundacji dla części pacjentów stosujących Fluenz Tetra w scenariuszu istniejącym (w ramach pełnej odpłatności pacjenta) co wpływa na koszty zaszczepień. Należy jednak zwrócić uwagę, że założenia przyjęte w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości są mało realistyczne, gdyż w wariancie maksymalnym zakładane jest przejmowanie udziałów przez Fluenz Tetra również od szczepionek typu QIV, co w praktyce najprawdopodobniej nie będzie miało miejsca przez niskie poziomy zaszczepialności – zakładane jest raczej, że szczepionka donosowa wpłynie na wzrost zaszczepialności poprzez stosowanie jej u pacjentów, którzy dotychczas odmawiali zaszczepienia ze względu na formę podania. Również wariant minimalnym prowadzi do mało prawdopodobnego założenia, że refundacja szczepionki Fluenz Tetra wpłynie na wzrost zaszczepialności szczepionkami typu QIV.

Podsumowując, z perspektywy płatnika publicznego parametrami, na jakość oszacowania których wrażliwy jest model farmakoekonomiczny są parametry związane ze śmiertelnością spowodowaną zachorowaniem na gripę oraz kosztem zaszczepień. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż oba te parametry mają znaczący wpływ na wyniki modelowania z tej perspektywy.

W pozostałych 16 scenariuszach wartości ICUR znajdowały się w przedziale od [REDACTED] (analiza podstawowa: [REDACTED]).

Na następnej stronie załączono wykres tornado przedstawiający zmiany wartości wskaźnika ICUR w scenariuszach analizy wrażliwości.

Wykres 7. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

7.4.1.2 Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców

Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

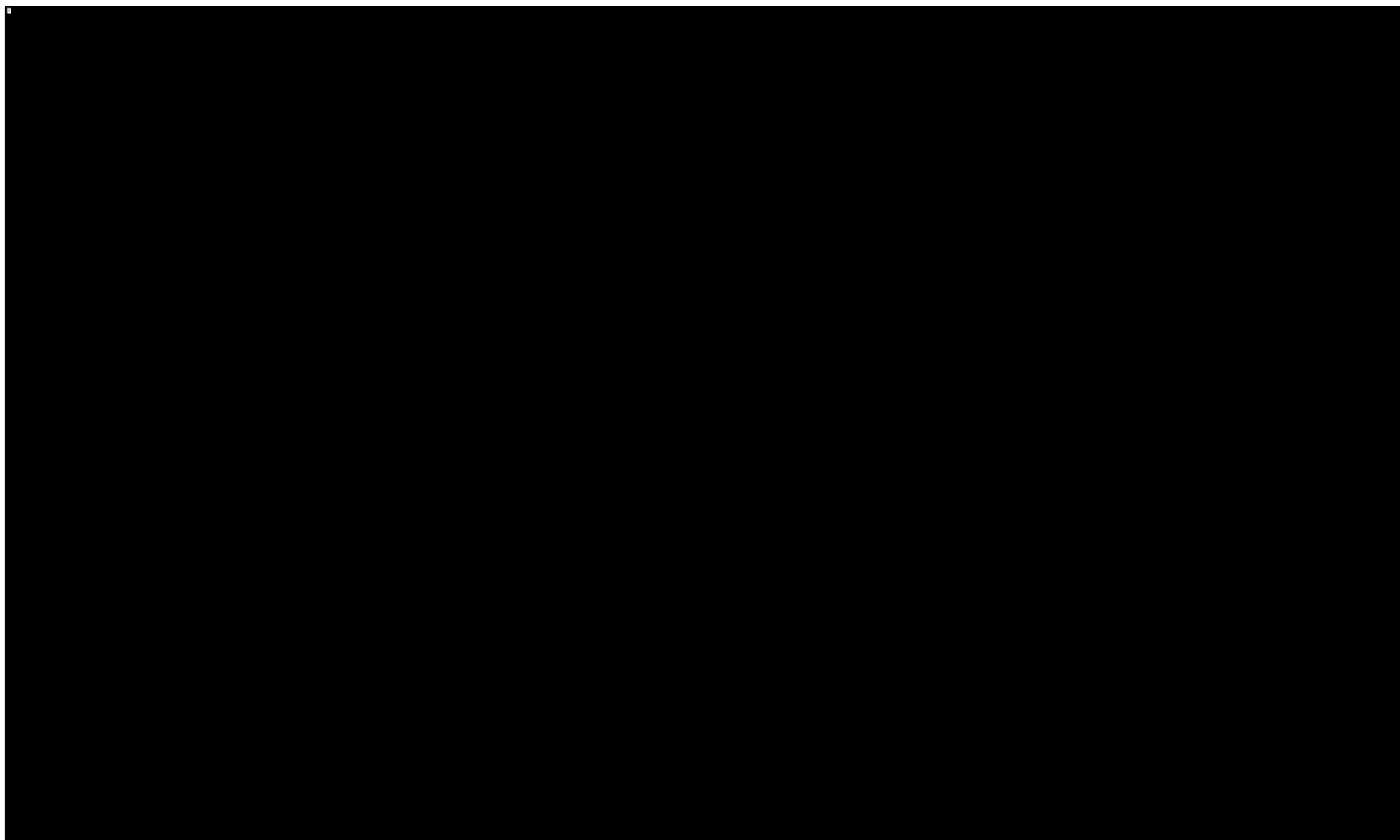
w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████
■	██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████	██████████	██████████	██████████

Również z perspektywy wspólnej scenariusz 10. Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY powoduje znaczną zmianę wyników modelu. Ponownie w żadnym z testowanych scenariuszy nie zaobserwowano zmiany wnioskowania – zaszczepienie populacji ██████████ szczepionką Fluenz Tetra pozostaje strategią opłacalną kosztowo w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. W pozostałych 17 scenariuszach wartości ICUR znajdowały się w przedziale od ██████████ Wskazuje to na stabilność wyników analizy.

Na następnej stronie załączono wykres tornado przedstawiający zmiany wartości wskaźnika ICUR w scenariuszach analizy wrażliwości.

Wykres 8. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP+P).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

7.4.1.3 Perspektywa społeczna

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

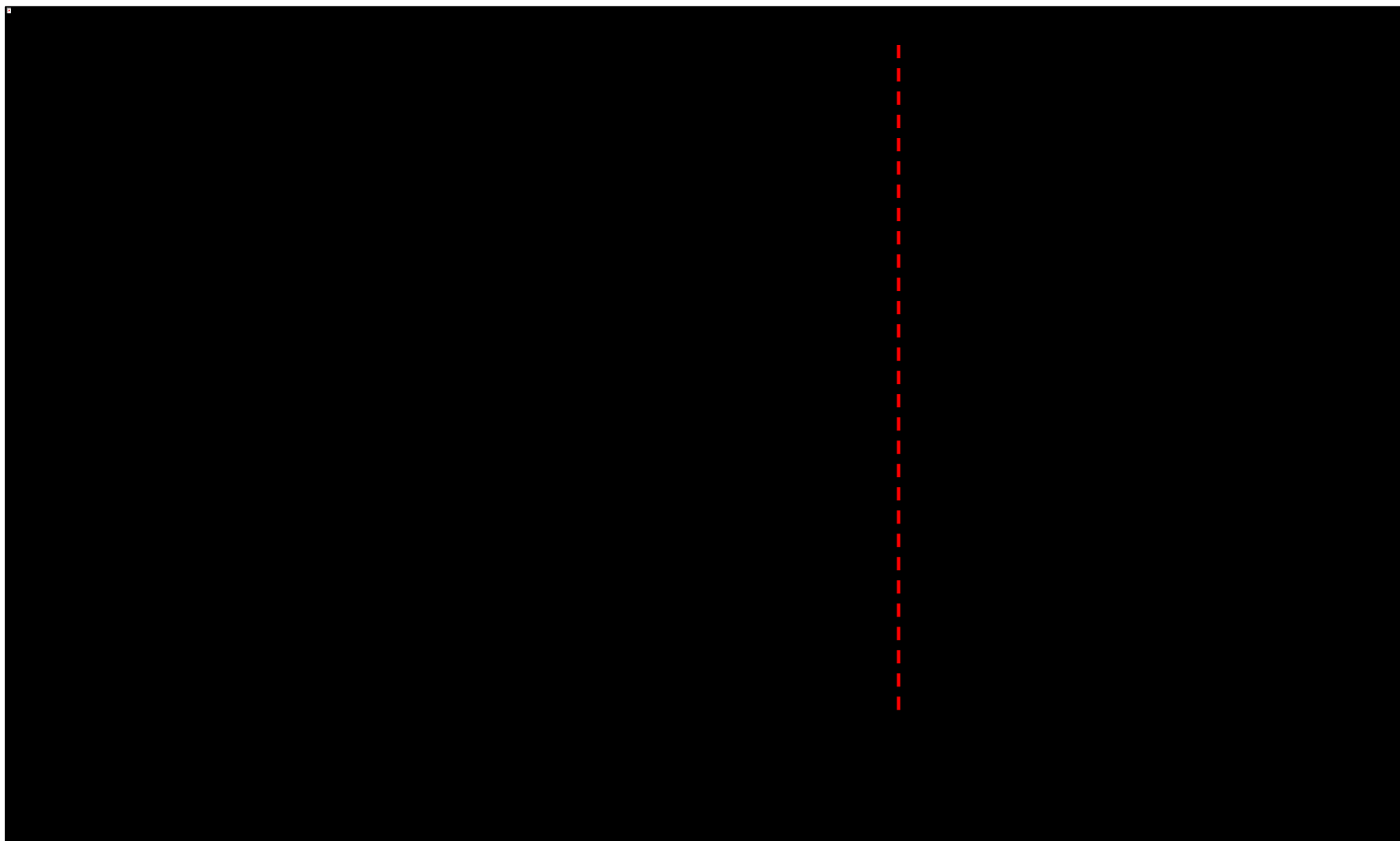
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie [REDACTED]

Lp.	Scenariusz	Inkrementalne koszty		Inkrementalne LY		Inkrementalne QALY		ICUR		Cena progowa netto	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
■	██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████

Większość testowanych scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości nie doprowadziła do zmiany wnioskowania z analizy. W 7 z 35 testowanych wariantów nastąpiła zmiana z dominacji scenariusza nowego na kosztową efektywność scenariusza nowego. Najwyższa zaobserwowana wartość wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ w ramach wariantu minimalnego scenariusza 7. *Efektywność szczepionek QLAIV*. Wykres tornado przedstawiony na kolejnej stronie pozwala na graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości,

Wykres 9. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa społeczna).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Parametry oraz przypisane im rozkłady prawdopodobieństwa przedstawiono w Tabeli 41 (str. 82). Dla parametrów, dla których nie odnaleziono danych dotyczących przedziałów ufności, zmienność oszacowano arbitralnie, przyjmując, że błąd standardowy wynosi 10% wartości z analizy podstawowej.

Dla każdej z uwzględnionych w analizie perspektyw przeprowadzono 1 000 symulacji, tzn. iteracji modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

Wykresy rozrzutu wyników inkrementalnych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności dołączono w załączniku 11.7 (str. 123).

7.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano w Tabeli 51.

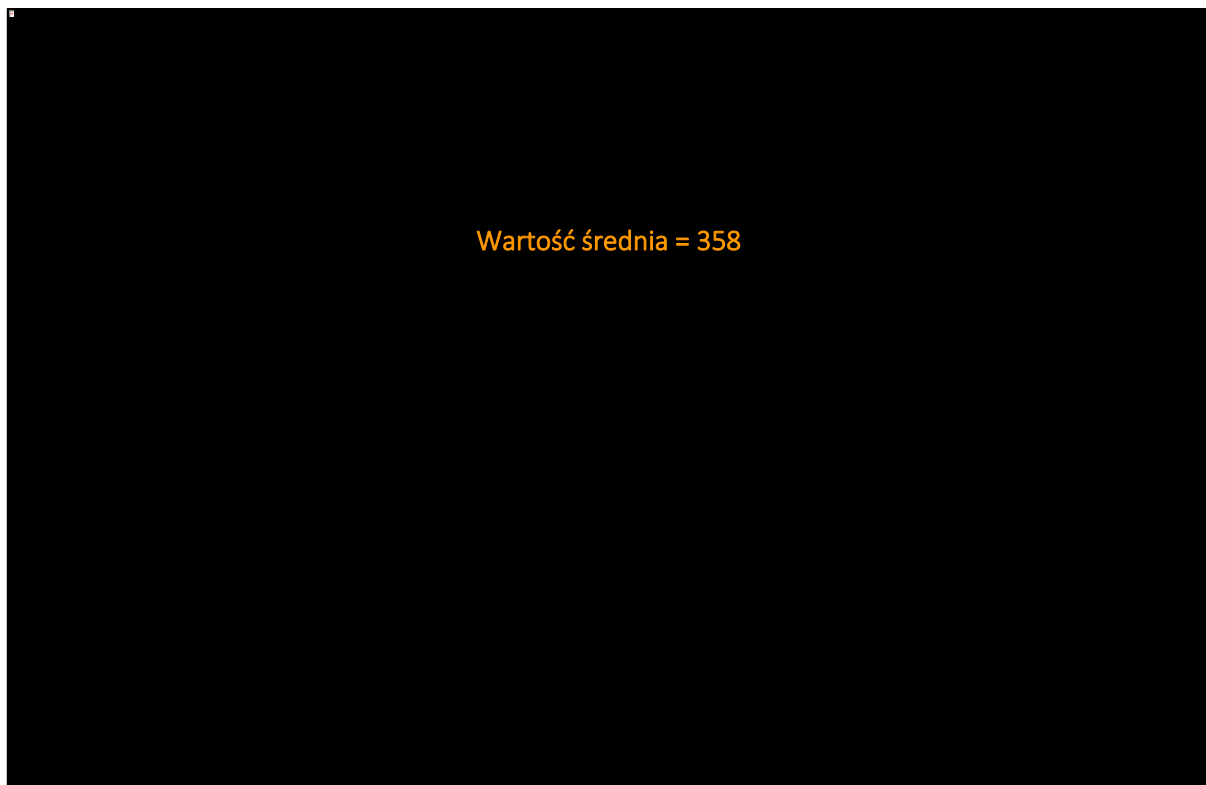
Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej	Przedział ufności ¹⁾
Inkrementalna ilość zachorowań na gripę	██████████	██████████
Inkrementalne koszty	██████████	██████████
Inkrementalne lata życia	██████████	██████████
Inkrementalne QALY	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████

¹⁾ Przyjęto współczynnik ufności $1-\alpha = 0,95$.

Probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ (analiza podstawowa: ██████████). Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wysoką stabilność wyników analizy podstawowej. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (załącznik 11.7, str. 123) wskazuje na istotną prawostronną skośność empirycznego rozkładu efektów zdrowotnych otrzymanego w ramach analizy probabilistycznej, w postaci iteracji, w których osiągnięte wyniki zdrowotne znacznie odbiegają od wartości średniej (*in plus*). Pomimo zaobserwowanej skośności oraz występowania iteracji, w których oszacowany efekt zdrowotny istotnie odbiega od wartości średniej, generalnie wyniki analizy probabilistycznej należy uznać za potwierdzające wyniki analizy podstawowej, na co wpływ ma znaczna kumulacja wyników wokół wartości średniej, potwierdzona zarówno przez wizualną inspekcję histogramu rozkładu inkrementalnych efektów zdrowotnych (Wykres 10) oraz wartość statystyki kurtozy tego rozkładu ($k = 4,6 \gg 0$).

Wykres 10. Histogram empirycznego rozkładu inkrementalnych efektów zdrowotnych.



Zaobserwowano również antykorelację (współczynnik korelacji równy $-0,45$) pomiędzy inkrementalnymi wynikami zdrowotnymi a kosztami, co wynika z tego, że większa ilość unikniętych zachorowań wpływa pozytywnie na efekty inkrementalne, ale jednocześnie również obniża inkrementalne koszty, dzięki dodatkowym unikniętym kosztownym hospitalizacjom.

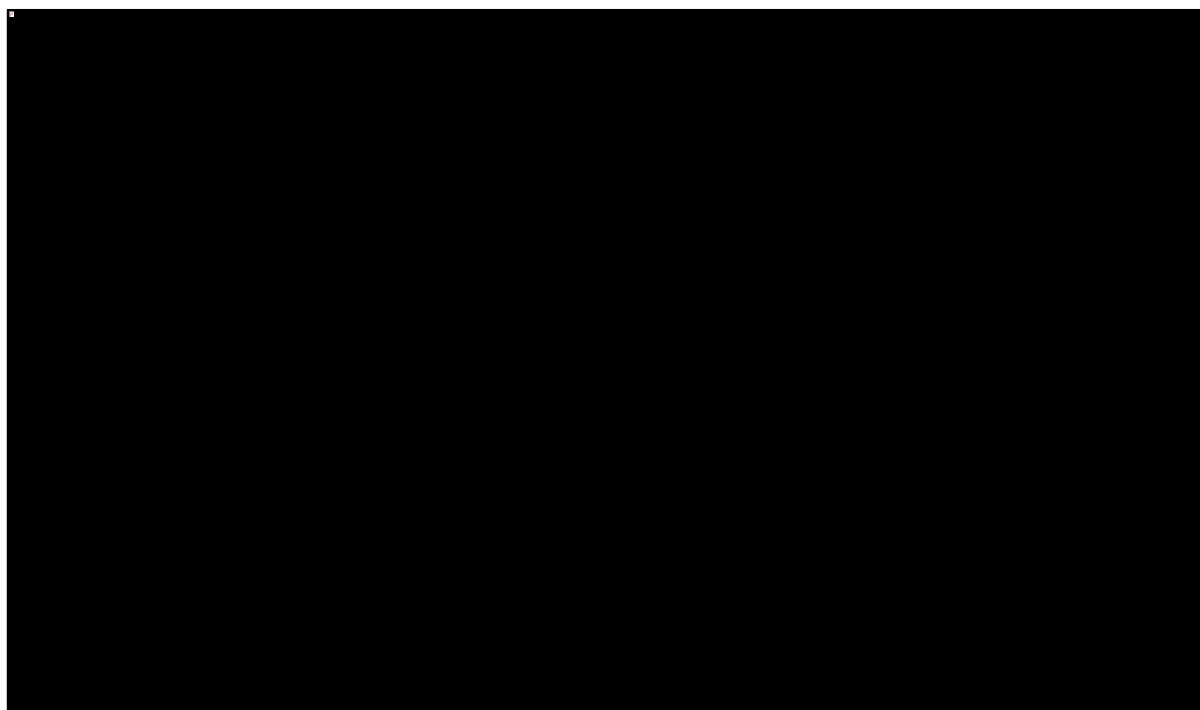
Procentowa zmienność wyników, obliczona jako stosunek długości przedziału ufności do średniej z analizy probabilistycznej wynosi [redacted] dla wyznaczonych wyników QALY oraz [redacted] dla inkrementalnych kosztów, co oznacza relatywnie znaczącą zmienność inkrementalnego efektu zdrowotnego.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (155 514 zł) wynosi **100,0%**. W żadnej z iteracji modelu scenariusz nowy nie okazał się być dominujący.

■. Zmienność kosztów z perspektywy wspólnej wyniosła ■. Ponownie zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy inkrementalnymi wynikami zdrowotnymi i inkrementalnymi kosztami, jednakże jej siła jest nieznacznie mniejsza niż w przypadku perspektywy PPP (współczynnik korelacji równy -0,31), gdyż koszty związane z efektami zdrowotnymi (hospitalizacje, leczenie objawowe) stanowią mniejszy odsetek kosztów całkowitych niż miało to miejsce z perspektywy płatnika publicznego.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności w Polsce (155 514 zł) wynosi ponownie 100,0%.

Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców.



7.4.2.3 Perspektywa społeczna

Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy społecznej zaprezentowano w Tabeli 53.

Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa społeczna.

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej	Przedział ufności ¹⁾
Inkrementalna ilość zachorowań na grypę	██████████	██████████
Inkrementalne koszty	██████████	██████████
Inkrementalne lata życia	██████████	██████████
Inkrementalne QALY	██████████	██████████
ICUR	██████████	██████████

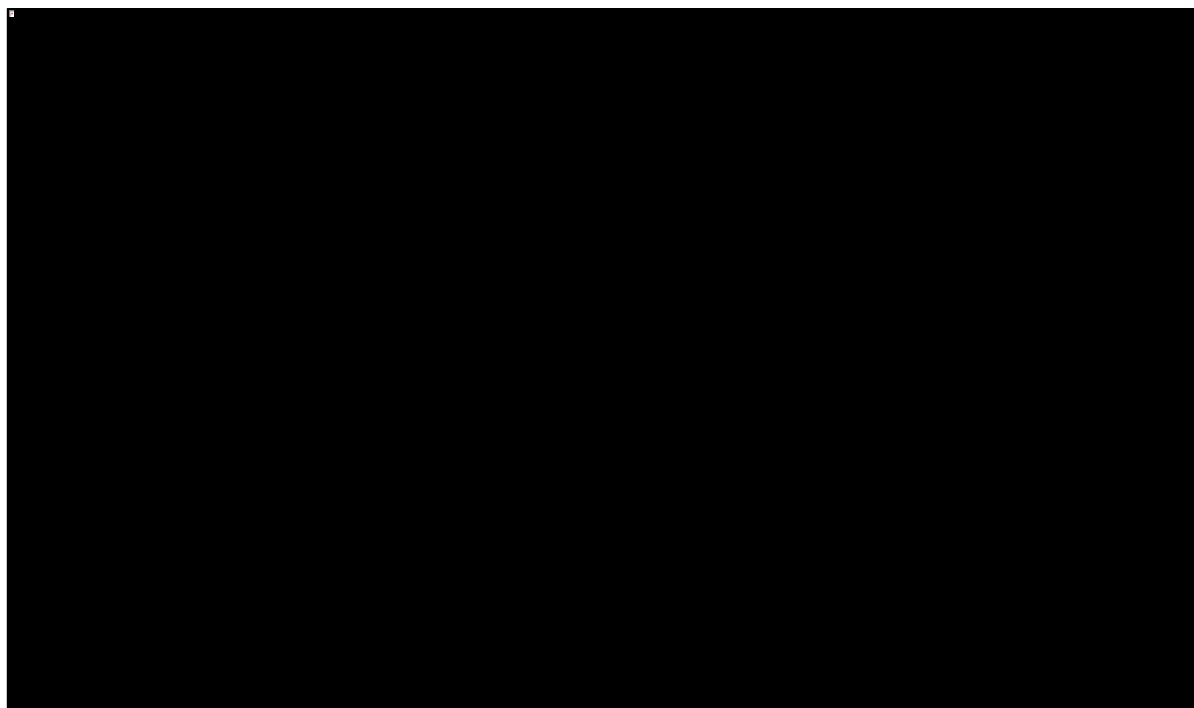
¹⁾ Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

Probabilistyczna wartość średnia wskaźnika ICUR wskazuje na **dominację scenariusza nowego**, podobnie jak miało to miejsce w ramach analizy podstawowej. W 754 z 1 000 symulacji (██████████) scenariusz nowy dominował nad scenariuszem aktualnym (dodatkowe efekty zdrowotne przy jednoczesnych oszczędnościach). ██████████

Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (załącznik 11.7, str. 123) wskazuje na znaczną lewostronną skośność rozkładu kosztów w analizie probabilistycznej, co może wskazywać na konserwatywne oszacowanie kosztów w analizie podstawowej. Współczynnik korelacji pomiędzy inkrementalnymi kosztami a efektami zdrowotnymi przyjął wartość -0,90 wskazując na praktycznie liniową zależność.

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności scenariusza nowego przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (155 514 zł) wynosi 100,0%. Scenariusz nowy dominuje nad scenariuszem istniejącym z prawdopodobieństwem ██████████

Wykres 13. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa społeczna.



8 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano główne ograniczenia analizy w ocenie autorów. Ze względu na rozbudowaną, złożoną strukturę modelu ekonomicznego, niepewności dotyczące dokładności oszacowania wartości parametrów wejściowych, a także konieczności przyjęcia pewnych upraszczających założeń, ograniczenia dotyczą w znacznej mierze bezpośrednio procesu modelowania ekonomicznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy.

Wyniki zdrowotne pośrednie

Dynamiczna struktura modelu pozwala na uwzględnienie efektów zdrowotnych osiągniętych nie tylko wśród osób zaszczepionych, ale także, poprzez mechanizm odporności zbiorowej (z ang. *herd immunity*), wśród osób z populacji ogólnej, w tym także w innych grupach wiekowych. W analizie podstawowej w scenariuszu nowym zakłada się zaszczepienie dodatkowych [REDACTED] osób w grupie wiekowej [REDACTED]



Wynika to z faktu, że pojedyncze zachorowanie na gripę w grupie wiekowej osób starszych wiąże się z największym ryzykiem komplikacji (hospitalizacji, śmierci), a także z przyjętej na podstawie badania *Mossong 2008* struktury kontaktów interpersonalnych. Model przewiduje, że w scenariuszu nowym unika się [REDACTED]

Warto jednak zwrócić uwagę, że scenariusz analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniano głównego efektu pośredniego, czyli wpływu śmiertelności na wyniki w postaci QALY nie doprowadził do zmiany wnioskowania na niekorzystne z punktu widzenia żadnej z perspektyw analizy – scenariusz nowy zakładający zaszczepianie populacji [REDACTED] szczepionką Fluenz Tetra pozostaje kosztowo-efektywny w warunkach polskich również w momencie braku uwzględnienia efektów zdrowotnych wynikających ze zwiększonej śmiertelności spowodowanej zachorowaniami na gripę.

Efektywność szczepionek QLAIV

Założenia przyjęte na etapie projektowania modelu ekonomicznego prowadziły do technicznego wymogu dotyczącego wprowadzenia pojedynczej liczby związanej z efektywnością szczepionek QLAIV. Była ona wykorzystywana w modelu jako odsetek zaszczepień, które indukują odporność na gripę spośród wszystkich zaszczepień z wykorzystaniem szczepionki Fluenz Tetra. Wykorzystano w tym celu wartość pochodzącą z metaanalizy badań RCT, która zdefiniowana była jako względna redukcja ryzyka zakażenia potwierdzonego laboratoryjnie. Oba te pojęcia odnoszą się do skuteczności szczepionki, jednakże różnią się definicją. Skorzystanie z tej wartości podyktowane było tym, że w rzeczywistości nie można zaobserwować wymaganej przez model wielkości.

Wartość wykorzystana w modelu cechuje się również sporą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy *Jefferson 2018* obarczone były znaczącą heterogenicznością, a sam parametr zależy od wielu innych czynników, takich jak na przykład rodzaj głównego szczepu grypy krążącego w danym sezonie czy też dopasowanie do niego szczepionki na dany sezon. Przyjęte uproszczenia stanowią ograniczenie analizy, jednakże ich przyjęcie było podyktowane koniecznością wynikającą z bezpośrednich ograniczeń dostępnych danych naukowych.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawierała wariant, w którym sprawdzono wpływ przyjętej wartości efektywności szczepionek QLAIV na wyniki modelu. W wariancie tym zmienność modelu była ograniczona i nie zmieniała wnioskowania z analizy.

Dane epidemiologiczne PZH

Wiele z wykorzystanych w modelu parametrów kalibrowano w oparciu o rzeczywiste dane epidemiologiczne. W Polsce dostępne są cotygodniowe meldunki epidemiologiczne przygotowywane przez Państwowy Zakład Higieny. Podawane w nich informacje dotyczą ogółem zachorowań na grypę oraz choroby grypopodobne. W celu wykorzystania ich w procesie modelowania należałoby je przekonwertować na zachorowania wyłącznie na grypę, jednak wymagałoby to skorzystania z odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek. Rokrocznie liczba analizowanych próbek wynosi od niecałego tysiąca do dwóch tysięcy, co w porównaniu z raportowaną ilością zachorowań rzędu kilku milionów stanowi bardzo niewielki odsetek. Odsetki te należy więc traktować ostrożnie, co przekłada się na jakość takiego oszacowania zachorowań na prawdziwą grypę w Polsce. Dane PZH mają również ograniczoną użyteczność, ze względu na niepełną raportowalność.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w modelu zdecydowano się skorzystać z alternatywnych źródeł. Prawdopodobieństwo hospitalizacji pod warunkiem zachorowania na grypę kalibrowano na podstawie publikacji *Uhart 2016* (szczegóły w rozdziale 4.8.1, str. 42), zaś śmiertelność związaną z grypą na podstawie danych z europejskiej sieci EuroMOMO (*Nielsen 2019*, szczegóły w rozdziale 4.8.5, str. 38). Odstąpiono również od kalibrowania ilości zachorowań na grypę, podejście te szerzej uargumentowano w następnym punkcie dyskusji.

Wartość bazowego współczynnika reprodukcji

Prawdopodobieństwo zarażenia wirusem grypy przy kontakcie wyznaczono na podstawie przyjętego bazowego współczynnika reprodukcji. Jego wartość oszacowano na podstawie wartości przyjętej w opublikowanym modelu o podobnej strukturze *Vynnycky 2008*. Jej przyjęcie w analizie prowadzi do oczekiwanej liczby zachorowań na grypę w Polsce, wobec czego zdecydowano się odstąpić od jego dokładnej kalibracji względem danych PZH, w szczególności uwzględniając możliwe niedoszacowanie ilości zachorowań na grypę rocznie obliczonej na podstawie tych danych.

W związku z pozytywną oceną walidacji modelu w zakresie ilości zachorowań (rozdział 5.3.1, str. 74) uznano takie postępowanie za słuszne, niemniej zdecydowano się uznać je za ograniczenie analizy, gdyż rzeczywista wartość tego parametru w warunkach Polskich nie jest możliwa do wyznaczenia.

Struktura rynku szczepionek przeciwgrypowych w Polsce

Rynek sprzedaży szczepionek przeciwgrypowych w Polsce jest bardzo złożoną strukturą ze względu na mnogość kanałów sprzedaży (apteki, placówki medyczne, zakupy centralne Ministerstwa Zdrowia), skomplikowaną strategię refundacyjną płatnika (częściowa refundacja w niektórych grupach wiekowych, całkowity brak refundacji w innych) czy wreszcie ze względu na brak centralnego rejestru konsolidującego dane sprzedażowe i refundacyjne z różnych źródeł.

Z tego względu dokładna aproksymacja struktury rynkowej jest bardzo trudna, o ile nie niemożliwa ze względu na ograniczenia dostępnych danych, podkreślone również w ramach dokumentu „Konsensus Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2022” (*Konsensus OPZG 2021*) stanowiącego najaktualniejsze, najbardziej wyczerpujące opracowanie dotyczące polskiej strategii profilaktyki grypy.

W ramach wspomnianego dokumentu przygotowanego przez ekspertów OPZG przedstawiono w postaci tabelarycznej zestawienie liczby szczepionek rozdyskrebowanych w podziale na poszczególne segmenty i kanały rynkowe w ostatnich dwóch sezonach grypowych (2019/2020 oraz 2020/2021). Tabelę tą przytoczono poniżej.

Tabela 54. Zestawienie liczby szczepionek rozdyskrebowanych w podziale na poszczególne segmenty i kanały rynkowe (*Konsensus OPZG 2021*).

Segmenty rynku		2019/2020		2020/2021	
		Dawki	W tym refundacja	Dawki	W tym refundacja
Rynek prywatny	Apteki	858 935	293 981	874 074	368 807
	Placówki medyczne	706 353	0	736 365	0
	Suma	1 565 288	293 981	1 614 439	368 807
Rynek publiczny	Wojsko	17 000	0	21 000	0
	Zakupy centralne MZ	0	0	665 380	0
	Suma	17 000	0	686 380	0
Suma		1 582 288	293 981	2 300 819	368 807

Jak można wyznaczyć na podstawie powyższych szacunków, sprzedaż refundacyjna stanowiła jedynie **18,6%** rynku w sezonie 2019/2020 oraz **16,0%** w sezonie 2020/2021. Z ponad 2,3 mln szczepionek rozdstrybuowanych w ostatnim sezonie epidemiologicznym, większość, **70,2%** (1,6 mln) stanowiła segment prywatny rynku (w ramach sprzedaży aptecznej i szpitalnej). W ramach analizy przyjęto upraszczające założenie dotyczące rynku szczepionek – całkowicie pominięto sprzedaż w ramach rynku publicznego. Nie redukowano przy tym liczby zaszczepień, gdyż ze względu na strukturę model epidemiologicznego miałyby to negatywny wpływ na wiarygodność oszacowania efektów zdrowotnych. Oznacza to, że w ramach analizy z dużym prawdopodobieństwem zawyżono wydatki płatnika oraz pacjenta, gdyż w rzeczywistości część z nich ponoszona jest *de facto* bezpośrednio przez Ministerstwo Zdrowia. Należy jednak podkreślić, że ma to niewielki wpływ na wyniki inkrementalne, gdyż w obu scenariuszach analizy uwzględniono wydatki na szczepienia w ramach dotychczasowej strategii profilaktyki grypy.

Warto również zaobserwować, że wolne od tego ograniczenia są wyniki przedstawione z punktu widzenia perspektywy społecznej, w ramach której należy również uwzględnić wydatki ponoszone przez Ministerstwo Zdrowia.

9 Dyskusja

Analiza została przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów, to jest w formie preferowanej przez AOTMiT. Porównywano dwa scenariusze, w których przedstawiono obecną strategię profilaktyki grypy w Polsce (scenariusz aktualny) oraz nową strategię uwzględniającą pozytywną decyzję dotyczącą rozszerzenia wskazań refundacyjnych szczepionki Fluenz Tetra o profilaktykę grypy u [REDACTED].

Na potrzeby analizy zaadaptowano do warunków polskich model farmakoekonomiczny przygotowany przez firmę Wickenstones pierwotnie dla warunków brytyjskich [REDACTED]. Zakres adaptacji modelu polegał na walidacji przyjętych założeń, wprowadzeniu wartości parametrów specyficznych dla warunków polskich, a także technicznym dostosowaniu modelu umożliwiającym obliczenia przy założeniu zaszczepiania [REDACTED]. Wykorzystany model miał strukturę dynamicznego modelu transmisji choroby SEIR. Taka struktura modelu pozwalała oszacować efekty zdrowotne osiągnane nie tylko u zaszczepionych pacjentów, ale także te wy-

nikające ze zjawiska odporności zbiorowej w całej populacji ogólnej. Jest to struktura standardowo wykorzystywana w ramach ocen HTA w zakresie profilaktyki grypy sezonowej (przykładowo w analizach Vynnycky 2008, Gerlier 2017).

Wyniki analizy podstawowej wskazują na **kosztową efektywność** strategii profilaktyki grypy uwzględniającej refundację szczepionki Fluenz Tetra [REDACTED] z wszystkich trzech uwzględnionych w analizie perspektyw: płatnika publicznego, wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, a dodatkowo z perspektywy społecznej scenariusz nowy okazał się **dominować** nad scenariuszem aktualnym, generując oszczędności w stosunku do obecnej strategii profilaktyki grypy. Wartości wskaźnika ICUR wynoszą odpowiednio [REDACTED] i znajdują się znacząco poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, który wynosi 155 514 zł/QALY. W ramach analizy probabilistycznej ustalono, że dominacja scenariusza nowego utrzymuje się w przypadku zdecydowanej większości iteracji: w [REDACTED] z 1 000 przeprowadzonych symulacji, rozszerzenie wskazań refundacyjnych szczepionki Fluenz Tetra wiąże się z oszczędnościami, przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Koszty pośrednie stanowią większość kosztów związanych z gripą sezonową, według dostępnych oszacowań odpowiadają za 86% całkowitego kosztu w Polsce (EY 2013). W analizie z perspektywy społecznej stanowią one 78% całkowitych kosztów w scenariuszu aktualnym. Z tego też powodu uznaje się, że w ocenie ekonomicznej strategii profilaktyki grypy **perspektywa społeczna powinna zostać uznana za nadrzędną**, gdyż wyniki uzyskane po jej przyjęciu najlepiej oddają realne obciążenie, jakie stanowią rokroczne epidemie grypy dla całego społeczeństwa Polski.

Grypa wiąże się również ze znaczącym wpływem na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia w Polsce, najnowsze dane PZH dotyczące sezonu 2019/2020 wskazują na cztery milionów zgłoszonych zachorowań na gripę i choroby grypopodobne w Polsce. Na podstawie przeprowadzonego modelowania szacuje się, że refundacja szczepionki Fluenz Tetra pozwoli uniknąć około [REDACTED] hospitalizacji związanych z zachorowaniami na gripę w przeciętnym sezonie epidemiologicznym. Pozwoli to znacząco odciążać system ochrony zdrowia, co jest szczególnie istotnym argumentem przemawiającym za rozszerzeniem wskazań refundacyjnych szczepionki Fluenz Tetra w okresie pandemicznym COVID-19.

Według ekspertów Rady Naukowej Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy szczepienie przeciwko grypie powinno być szczególnie istotne w nadchodzącym sezonie z uwagi na ryzyko nałożenia się infekcji wirusowych dróg oddechowych, w tym koronawirusem SARS-CoV2. Drogi rozprzestrzeniania wirusa grypy i SARS-CoV2 oraz objawy są takie same. Objawowy COVID-19 rzadko dotyczy dzieci i młodzieży, jednak odnotowano przypadki pediatryczne z wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z tym zakażeniem. W przeciwieństwie do zakażenia SARS-CoV2, uważa się zachorowania na grypę u dzieci obciążone są wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu i z tego względu stanowią one jedną z najważniejszych grup, które powinny zostać objęte profilaktyką. Wydaje się, że do czasu upowszechnienia szczepienia na COVID-19 najlepszą drogą zapobiegania zakażenia wirusem SARS-CoV2 jest ograniczenie kontaktów społecznych, podczas gdy **w przypadku grypy są nią szczepienia ochronne**. Zdaniem ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy **zwiększenie odsetka szczepionych na grypę osób uprości diagnostykę różnicową grypy od COVID-19**, który stanowi dużo poważniejsze rozpoznanie i priorytet diagnostyczny w aktualnej sytuacji epidemiologicznej na świecie. Sugeruje się, że osoby zaszczepione na grypę mogą być mniej narażone na zakażenie SARS-CoV2 w kolejnych falach zakażeń (*OPZG 2020*). Według niektórych doniesień zakażenie wirusem grypy ułatwia zakażenie SARS-CoV2. Podkreśla się, że obecność obu patogenów potęguje uciążliwe objawy i potencjalnie może prowadzić do wystąpienia cięższych powikłań. Zakres wpływu wirusa SARS-CoV2, który w 2020 i 2021 roku wywołał pandemię, na coroczne zachorowania na grypę nie jest do końca możliwy do przewidzenia, szacuje się jednak, że szczyty zachorowań na powyższe choroby mogą się nałożyć i spotęgować (*ACIP 2020*). Skuteczna profilaktyka zachorowań na grypę bezpośrednio wpłynie na liczbę hospitalizacji oraz ciężkich komplikacji, co pozwoli utrzymać wydajność systemu opieki zdrowotnej w czasie pandemii COVID-19 (*AAP 2020*).

Wyniki walidacji zewnętrznej wskazują na wysoką zgodność wyników przewidywanych przez model z danymi PZH dotyczącymi zachorowań na grypę, a także z podziałem i wielkością kosztów przedstawionymi w raporcie „Grypa i jej koszty” przygotowanym przez firmę Ernst & Young (*EY 2013*).

W ramach walidacji konwergencji modelu przeprowadzono systematyczny przegląd analiz ekonomicznych, w którym odnaleziono jedną analizę oceniającą kosztową efektywność wprowadzenia refundacji szczepionek QLAIV [REDACTED] w warunkach francuskich (*Gerlier 2017*). Odnaleziona analiza również korzystała z dynamicznego modelu transmisji choroby, jednak różniła się przyjętą techniką analityczną. Przeprowadzoną ją w formie analizy efektywności kosztów, której głównym wynikiem

jest wartość wskaźnika ICER, czyli wysokość inkrementalnego kosztu za jeden dodatkowy rok życia. Wykazała ona, że stosowanie szczepionki QLAIV przeciw grypie w ogólnej populacji dzieci jest kosztowo opłacalne zarówno z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, jak i społecznej.

W procesie doboru danych wejściowych do modelu starano się zmaksymalizować wiarygodność oszacowań wykorzystanych parametrów. Ze względu na rozbudowaną konstrukcję modelu, korzystano z szerokiego zakresu danych i źródeł, co miało nieunikniony wpływ na heterogeniczność parametrów. Celem uwiarygodnienia wyników modelu, o ile było to możliwe korzystano z dostępnych danych specyficznych dla warunków Polskich. Dane demograficzne oraz epidemiologiczne pochodziły z dostępnych polskich baz danych (GUS, PZH), również uwzględniona w modelu struktura kontaktów interpersonalnych była wyznaczona w populacji polskiej (*Mossong 2008*).

Przeprowadzono także szeroką analizę wrażliwości, w której sprawdzono wpływ przyjętych założeń oraz wartości parametrów wejściowych na wyniki modelowania. Wyniki okazały się być stabilne, żaden z rozważanych scenariuszy w deterministycznej analizie wrażliwości nie doprowadził do zmiany wnioskowania z perspektyw płatnika oraz wspólnej, natomiast w 7 z 35 testowanych wariantów z perspektywy społecznej nastąpiła zmiana wnioskowania na kosztową efektywność scenariusza nowego (z dominacji w analizie podstawowej). Parametry cechujące się największą niepewnością, czyli wartość podstawowego współczynnika reprodukcji, czas trwania i początkowy rozkład odporności naturalnej, których precyzyjne oszacowanie w warunkach rzeczywistych jest praktycznie niemożliwe wykazały się jedynie umiarkowanym wpływem na wyniki analizy. Probabilistyczna analiza wrażliwości dodatkowo potwierdziła wyniki analizy podstawowej, wykazując, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych Fluenz Tetra będzie kosztowo efektywne z prawdopodobieństwem 100% przy przyjęciu ustawowego progu opłacalności. Z perspektywy społecznej wykazała on również, że z [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwem scenariusz nowym będzie dominował scenariusz istniejący (dodatkowe efekty zdrowotne przy jednoczesnych oszczędnościach ekonomicznych).

Przykładem skutecznego wprowadzenia programu zapobiegania grypie [REDAKTOWANE] jest program szczepień działający od sezonu 2013/14 w Wielkiej Brytanii. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Efekty zdrowotne programu osiągnięte w sezonie 2015/16 zostały szczegółowo opisane w publikacjach *Pebody*

2016 oraz *Pebody 2017*. Potwierdzają one skuteczność szczepionek QLAIV zarówno w zapobieganiu zachorowaniom na grypę, jak i związanym z nimi hospitalizacjom. [REDACTED]

[REDACTED] Brytyjski Narodowy Fundusz Zdrowia (NHS) zwraca uwagę, że program szczepień u dzieci wpływa pozytywnie również na ilość zachorowań w innych grupach wiekowych, co wynika z występowania zjawiska odporności zbiorowiskowej. Skuteczność żywej atenuowanej szczepionki podawanej w programie również oceniono pozytywnie, ze szczególnym podkreśleniem jej potencjału w indukowaniu ochrony również na szczepy wirusa, które podległy przesunięciu genetycznemu względem tych zawartych w szczepionce.

10 Wnioski końcowe

Strategia profilaktyki grypy sezonowej przedstawiona w scenariuszu nowym, który zakłada pozytywną decyzję dotyczącą rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla szczepionki Fluenz Tetra o profilaktykę grypy w grupie wiekowej [REDACTED] jest kosztowo efektywna z punktu widzenia perspektyw płatnika publicznego, wspólnej płatnika i świadczeniobiorców, a także z perspektywy społecznej.

Oszacowane wartości wskaźnika ICUR dla scenariusza nowego względem obecnej strategii profilaktyki grypy sezonowej w Polsce znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 155 514 zł. Dodatkowo analiza z punktu widzenia perspektywy społecznej wykazała wystąpienie oszczędności w scenariuszu nowym, co związane jest z znacznym obciążeniem społecznym w postaci absenteizmu i prezenteizmu w pracy podczas zachorowania na grypę.

Strategia dodatkowego zaszczepienia [REDACTED] pozwala na uniknięcie zachorowań w grupie wiekowej, która cechuje się sporą ilością kontaktów interpersonalnych, przez co teoretyczne pojedyncze zarażenie wirusem grypy może prowadzić do wielu zarażeń wtórnych. Wykorzystany w analizie model dynamiczny o strukturze SEIR pozwala na oszacowanie efektów pośrednich w całej populacji, dzięki czemu otrzymane wyniki są bliższe rzeczywistości niż przy skorzystaniu w analizie z modelu statycznego.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

11.2 Macierz kontaktów z badania *Mossong 2008*

W niniejszym załączniku dołączono macierz kontaktów dla danych Polskich dotyczącą kontaktów fizycznych. W modelu wykorzystano zaadaptowaną macierz, w której dokonano konsolidacji grup wiekowych w grupy odpowiadające założonemu podziałowi populacji Polski na pięć podgrup.

Konsolidacji dokonywano uwzględniając liczebności osób w każdej z obu grup biorącej udział w danym kontakcie. Poniższa Tabela 55 przedstawia oryginalną macierz z badania Mossong 2008, a macierz skonsolidowaną wykorzystaną w modelu przedstawiono w rozdziale 4.9.2 (str.45).

Tabela 55. Macierz kontaktów dla danych polskich dotycząca kontaktów fizycznych (Mossong 2008).

age of contact	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
00-04	1,18	0,54	0,21	0,09	0,20	0,37	0,31	0,21	0,11	0,11	0,29	0,21	0,20	0,16	0,23
05-09	0,66	4,30	0,84	0,22	0,05	0,20	0,51	0,58	0,31	0,07	0,18	0,42	0,24	0,36	0,20
10-14	0,56	0,87	7,39	0,64	0,11	0,10	0,64	0,56	0,42	0,15	0,24	0,29	0,15	0,20	0,20
15-19	0,35	0,27	1,42	7,77	1,16	0,47	0,31	0,47	0,77	0,48	0,40	0,39	0,24	0,24	0,37
20-24	0,55	0,26	0,28	1,06	3,72	1,65	0,69	0,73	0,87	0,62	0,81	0,42	0,34	0,28	0,23
25-29	1,12	0,64	0,30	0,44	1,25	2,27	1,26	1,42	0,89	0,69	0,94	0,69	0,46	0,40	0,20
30-34	0,94	1,00	0,57	0,22	0,48	0,95	1,25	1,58	0,79	0,61	0,73	0,68	0,59	0,52	0,23
35-39	0,67	0,60	0,63	0,46	0,31	0,52	1,02	2,05	0,95	0,48	0,53	0,44	0,39	0,24	0,46
40-44	0,27	0,40	0,52	0,52	0,38	0,60	0,72	0,98	1,55	0,69	0,84	0,31	0,58	0,40	0,40
45-49	0,31	0,37	0,40	0,41	0,49	0,53	0,69	0,68	0,94	1,28	1,11	0,58	0,10	0,36	0,51
50-54	0,46	0,35	0,15	0,24	0,52	0,65	0,49	0,55	0,55	0,75	1,02	0,71	0,25	0,36	0,51
55-59	0,47	0,41	0,13	0,15	0,30	0,30	0,30	0,45	0,47	0,33	0,58	1,21	0,44	0,32	0,37
60-64	0,21	0,23	0,13	0,09	0,08	0,15	0,28	0,31	0,24	0,20	0,26	0,50	0,69	0,32	0,46
65-69	0,21	0,14	0,09	0,12	0,05	0,08	0,10	0,29	0,23	0,16	0,08	0,27	0,41	0,52	0,43
70+	0,20	0,28	0,26	0,12	0,13	0,20	0,13	0,48	0,26	0,39	0,45	0,42	0,42	0,28	0,80

11.3 Dane sprzedażowe szczepionek czterowalentnych w Polsce

Dane przedstawione w poniższym załączniku dotyczą szacunkowej sprzedaży dostępnych na polskim rynku szczepionek czterowalentnych w 2020 roku. Pochodzą one od firmy *IMS Health* i zostały udostępnione autorom modelu przez Wnioskodawcę na potrzeby oszacowania rocznego harmonogramu szczepień.

Tabela 56. Dane sprzedażowe za rok 2020 dla czterowalentnych szczepionek przeciw grypie dostępnych na polskim rynku.

Szczepionka	Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
Influvac Tetra	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vaxigrip Tetra	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fluenz Tetra	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

11.4 Przypadki grypy potwierdzone laboratoryjnie

W celu oszacowania czasu trwania odporności naturalnej koniecznym było wyznaczenie odsetków zachorowań w podziale na podtypy grypy (A lub B). W analizie korzystano z danych Państwowego Zakładu Higieny (PZH), który zajmuje się monitorowaniem sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Wykorzystano dane dotyczące potwierdzonych laboratoryjnie przypadków zakażeń wirusami grypy z ostatnich pięciu sezonów epidemiologicznych.

Tabela 57. Dane z raportów PZH dotyczące ilości przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie w danych sezonach epidemiologicznych.

Sezon epidemiologiczny	Ilość przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie	Ilość potwierdzonych przypadków grypy wywołanej wirusem podtypu A	Ilość potwierdzonych przypadków grypy wywołanej wirusem podtypu B
2019/2020	338	321	17
2018/2019	351	347	3
2017/2018	714	209	505
2016/2017	618	612	6
2015/2016	645	317	328
łącznie	2 666	1 806	860
Odsetek	100,0%	67,7%	32,3%

Na podstawie danych z raportów PZH przyjęto, że za **67,7%** zachorowań odpowiada wirus grypy o podtypie A, a za **32,3%** odpowiada wirus grypy o podtypie B.

11.5 Indeks CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2017

Korzystając z bazy danych Bank Danych Lokalnych wyznaczono wartości indeksu CPI (ang. Consumer Price Index) w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2020 (do 3 kwartału).

Tabela 58. Wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2020.

Rok	Wartość CPI	Skumulowana wartość (od 2008 roku)
2007	102,1	102,1
2008	103,4	105,6
2009	103,2	108,9
2010	102,9	112,1
2011	104,5	117,2
2012	103,2	120,9
2013	101,8	123,1
2014	100,2	123,3
2015	101,9	125,7
2016	99,2	124,7
2017	101,2	126,2
2018	102,0	128,7
2019	103,2	132,8
2020 (IIIQ)	105,2	139,7

Wartość skumulowaną wskaźnika CPI (**139,7%**) wykorzystano do przeniesienia kosztów leków stosowanych w ramach leczenia objawowego z roku 2007 na 2020.

11.6 Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

W kolejnych trzech tabelach przedstawiono całkowite wyniki analizy wrażliwości z perspektywy odpowiednio: płatnika publicznego (Tabela 59), wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (Tabela 60) oraz społecznej (Tabela 61).

Tabela 59. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluencz koszty	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluencz koszty
1. Czas trwania odporności po zaszczepieniu										
2. Podstawowy współczynnik reprodukcji										
3. Obniżenie QALY na epizod grypy										
4. Początkowa odporność naturalna										
5. Czas trwania odporności naturalnej										
6. Efektywność szczepionek QIV										
7. Efektywność szczepionek QLAIIV										
8. Koszt jednego dnia pracy										
9. Koszt hospitalizacji pediatrycznej										
10. Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY										
11. Koszty leczenia objawowego										
12. Użyteczności w populacji ogólnej										
13. Odsetki hospitalizacji										
14. Odsetki śmiertelności										
15. Udziały szczepionek QLAIIV										
16. Zaszczepialność w grupie 5-17 lat										
17. Odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę										
18. Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów										

Fluencz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Tabela 60. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorcy.

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluenz koszty	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluenz koszty
1. Czas trwania odporności po zaszczepieniu										
2. Podstawowy współczynnik reprodukcji										
3. Obniżenie QALY na epizod grypy										
4. Początkowa odporność naturalna										
5. Czas trwania odporności naturalnej										
6. Efektywność szczepionek QIV										
7. Efektywność szczepionek QLAIIV										
8. Koszt jednego dnia pracy										
9. Koszt hospitalizacji pediatrycznej										
10. Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY										
11. Koszty leczenia objawowego										
12. Użyteczności w populacji ogólnej										
13. Odsetki hospitalizacji										
14. Odsetki śmiertelności										
15. Udziały szczepionek QLAIIV										
16. Zaszczepialność w grupie 5-17 lat										
17. Odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę										
18. Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów										

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Tabela 61. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa społeczna.

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluenz koszty	Nowy: QALY	Aktualny: QALY	Nowy: koszty	Aktualny: koszty	Fluenz koszty
1. Czas trwania odporności po zaszczepieniu										
2. Podstawowy współczynnik reprodukcji										
3. Obniżenie QALY na epizod grypy										
4. Początkowa odporność naturalna										
5. Czas trwania odporności naturalnej										
6. Efektywność szczepionek QIV										
7. Efektywność szczepionek QLAIIV										
8. Koszt jednego dnia pracy										
9. Koszt hospitalizacji pediatrycznej										
10. Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY										
11. Koszty leczenia objawowego										
12. Użyteczności w populacji ogólnej										
13. Odsetki hospitalizacji										
14. Odsetki śmiertelności										
15. Udziały szczepionek QLAIIV										
16. Zaszczepialność w grupie 5-17 lat										
17. Odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę										
18. Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów										

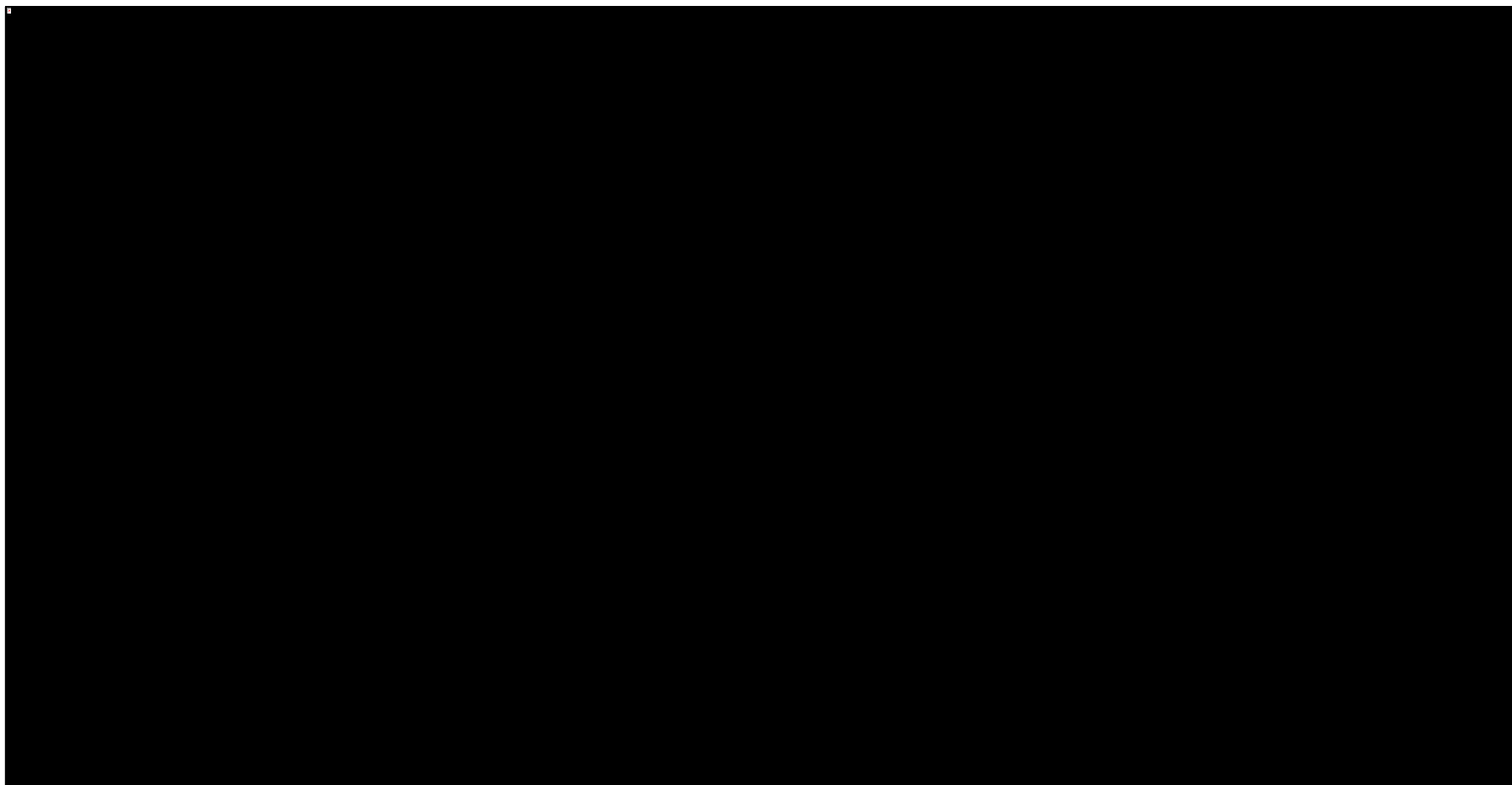
Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

11.7 Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (analiza probabilistyczna)

Na kolejnych stronach załączono wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiające wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości. Każdy punkt odpowiada jednej z tysięcy przeprowadzonych symulacji. Czerwonym trójkątem zaznaczono na wykresach wyniki analizy podstawowej.

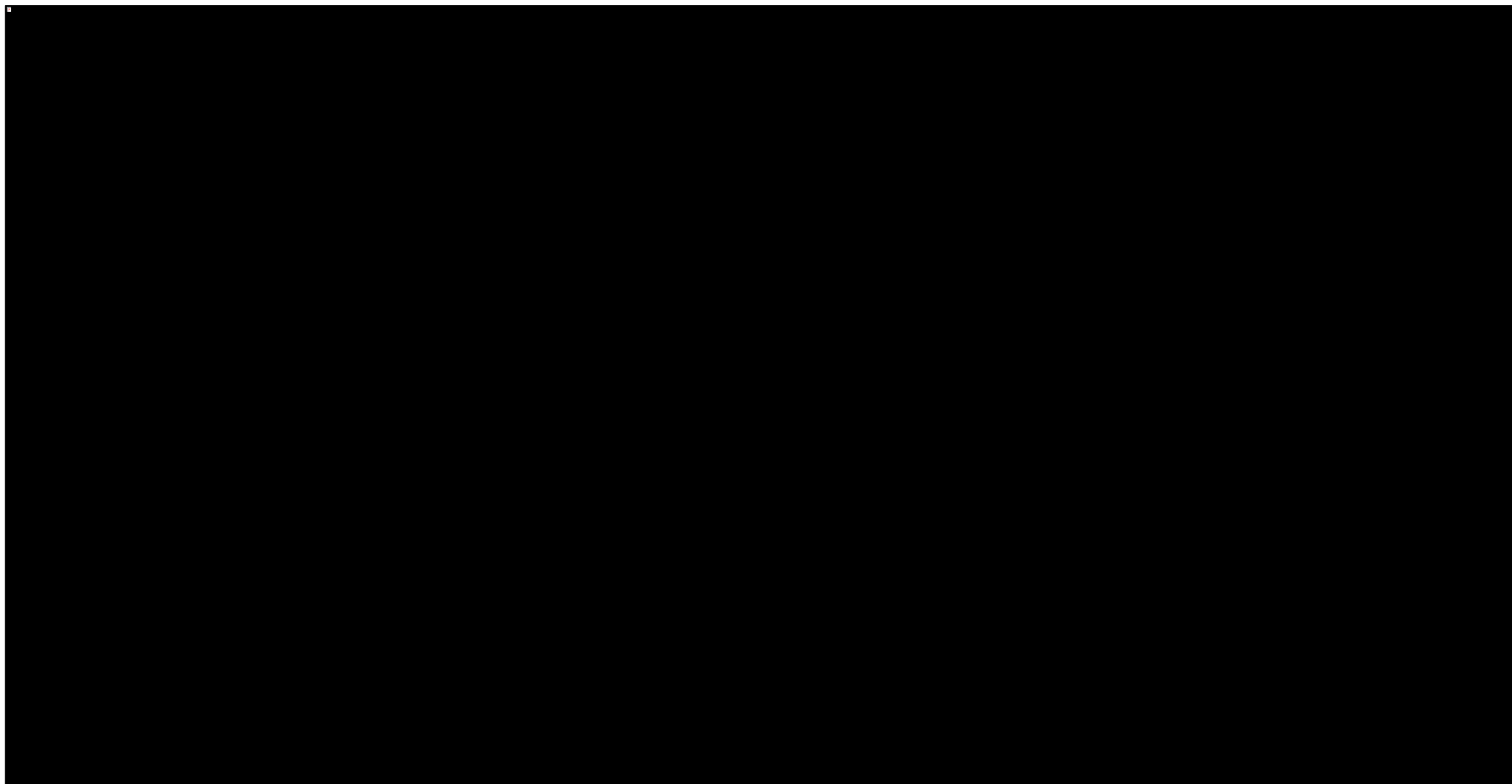
Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

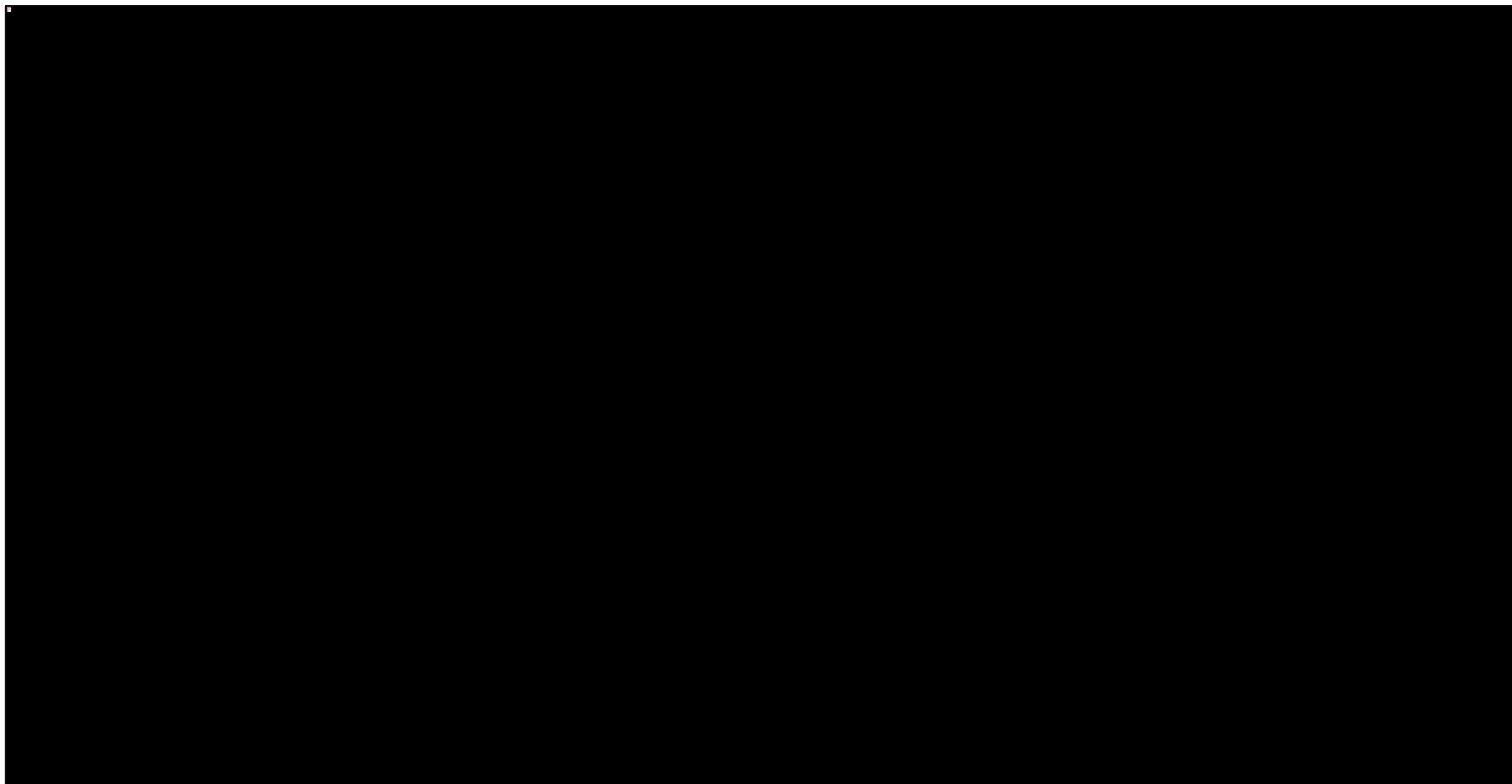
Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P).



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa społeczna.



Fluenz Tetra® (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Spis Tabel

Tabela 1. Porównywane strategie profilaktyki grypy sezonowej.	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra.	19
Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	22
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.	23
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.	23
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	25
Tabela 8. Przyjęta w modelu efektywność szczepionek QIV oraz QLAIV.	37
Tabela 9. Liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) na podstawie danych EuroMOMO (<i>Nielsen 2019</i>).	40
Tabela 10. Prawdopodobieństwo zgonu / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.	41
Tabela 11. Utracone lata życia / QALY w wyniku zgonu z powodu grypy.	42
Tabela 12. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków grypy potwierdzonych laboratoryjnie (opracowanie własne).	43
Tabela 13. Prawdopodobieństwo hospitalizacji / epizod grypy w poszczególnych kategoriach wiekowych.	44
Tabela 14. Struktura demograficzna Polski na rok 2020.	45
Tabela 15. Śmiertelność naturalna w podziale na grupy wiekowe uwzględnione w modelu oraz wskaźnik narodzin w Polsce na rok 2019.	45
Tabela 16. Macierz kontaktów opracowana na podstawie <i>Mossong 2008</i> (dane Polskie dotyczące kontaktów fizycznych).	46
Tabela 17. Zaszczepialność na grypę w Polsce. Stan w sezonie epidemiologicznym 2020/2021.	48
Tabela 18. Opracowanie danych dotyczących sprzedaży Fluenz Tetra w 2020 roku.	49
Tabela 19. Zaszczepialność w Polsce w 2020 roku w podziale na kategorię wiekowe oraz rodzaj szczepionki (opracowanie własne).	49
Tabela 20. Prognozowany poziom zaszczepialności w Polsce (scenariusz istniejący).	50
Tabela 21. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące przyjętych odsetków.	52
Tabela 22. Odsetek szczepień w danych miesiącach roku.	52
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	55
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	55
Tabela 25. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem grypy.	55
Tabela 26. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeгляdu systematycznego literatury.	58

Tabela 27. Wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski na podstawie <i>Golicki 2015</i>	61
Tabela 28. Warunki refundacji szczepionek typu QLAIV.	63
Tabela 29. Zakres wskazań refundacyjnych szczepionek typu QIV (<i>MZ 18/02/2021</i>).	64
Tabela 30. Udział pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań pogrypowych w grupie wiekowej 18-65 roku życia (Zimmermann 2010, dane GUS).	65
Tabela 31. Warunki refundacji szczepionek typu QIV.	66
Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.	67
Tabela 33. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2019 r.	69
Tabela 34. Parametry służące do oszacowania kosztów absencji chorobowej oraz obniżonej efektywności w pracy.	70
Tabela 35. Oszacowanie kosztów pośrednich przedwczesnego zgonu spowodowanego zachorowaniem na gripę.	71
Tabela 36. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	73
Tabela 37. Dane PZH dotyczące liczby zgłoszonych zachorowań oraz odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie.	74
Tabela 38. Zestawienie kosztów grypy wyznaczonych w modelu z raportem <i>EY 2013</i>	76
Tabela 39. Wartości parametrów przyjęte w analizie podstawowej.	76
Tabela 40. Parametry i założenia oceniane w deterministycznej analizie wrażliwości.	80
Tabela 41. Parametry i przypisane im rozkłady uwzględnione w analizie probabilistycznej.	82
Tabela 42. Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu.	85
Tabela 43. Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu.	86
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego (PPP).	87
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).	88
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej.	89
Tabela 47. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.	90
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP).	91
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).	95
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.	98
Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa płatnika publicznego (PPP).	101
Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P).	103
Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej, perspektywa społeczna.	105
Tabela 54. Zestawienie liczby szczepionek rozdstrybuowanych w podziale na poszczególne segmenty i kanały rynkowe (<i>Konsensus OPZG 2021</i>).	109
Tabela 55. Macierz kontaktów dla danych polskich dotycząca kontaktów fizycznych (<i>Mossong 2008</i>).	116

Tabela 56. Dane sprzedażowe za rok 2020 dla czterowalentnych szczepionek przeciw grypie dostępnych na polskim rynku.....	117
Tabela 57. Dane z raportów PZH dotyczące ilości przypadków grypy potwierdzonych laboratoryjnie w danych sezonach epidemiologicznych.	118
Tabela 58. Wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2008-2020.	119
Tabela 59. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa płatnika publicznego.	120
Tabela 60. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorcy.	121
Tabela 61. Całkowite wyniki analizy wrażliwości: perspektywa społeczna.	122

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania szczepionki Fluenz Tetra.....	24
Wykres 2. Liczba zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce w latach 2014-2020 na podstawie danych PZH (opracowanie własne).....	28
Wykres 3. Schemat przebiegu dynamicznego modelu.....	30
Wykres 4. Prawdopodobieństwo zarażenia przy kontakcie względem czasu.	47
Wykres 5. Harmonogram szczepień opracowany na podstawie danych sprzedażowych.....	53
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem grypy.	56
Wykres 7. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP).	94
Wykres 8. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (PPP+P).	97
Wykres 9. Wykres tornado wyników deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa społeczna).	100
Wykres 10. Histogram empirycznego rozkładu inkrementalnych efektów zdrowotnych.	102
Wykres 11. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa płatnika publicznego.	103
Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców.	104
Wykres 13. Krzywa akceptowalności dla scenariusza nowego, perspektywa społeczna.	106
Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa płatnika publicznego (PPP). .	124
Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P).	125
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Perspektywa społeczna.....	126

Piśmiennictwo

- AAP 2020** American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).
- ACIP 2020** Advisory Committee on Immunization Practices. Influenza ACIP Vaccine Recommendations. Dostęp online: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html> , data dostępu: 16.03.2021 r.
- AE Vaxigrip Tetra 2017** Aestimo s.c. Vaxigrip Tetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia. Analiza ekonomiczna. Kraków 2017.
- AKL Fluenz Tetra 2021** [redacted] i wsp. Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]. Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Fluenz Terra 2021** [redacted] i wsp. Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021.
- Baguelin 2010** Baguelin M, van Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: A real-time economic evaluation. *Vaccine* 28 (2010): 2370-2384.
- Belongia 2016** Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016 Aug;16(8):942-51.
- BIA Fluenz Tetra 2021** [redacted] MP i wsp. Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2021.
- Blicke 2014** Blicke 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. *PLoS One.* 2014 Jul 17;9(7):e102634.
- Carrat 2008** Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr 1;167(7):775-85.
- 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.
- ChPL Fluenz Tetra** Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra aerozol do nosa zawiesina. Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137428/anx_137428_pl.pdf , data dostępu: 10.03.2021.
- ChPL Influvac Tetra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywna.
- ChPL Vaxigrip Tetra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana.
- Damm 2014** Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, Krüger H, Greiner W. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *Eur J Health Econ* 2015; 16(5):471-488.

- De Serres 2013** De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill.* 2013 Sep 12;18(37).
- EY 2013** Ernst & Young. Grypa i jej koszty. Warszawa 2013. Dostęp online: <http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/dla-pracodawcow/Grypa-i-jej-koszty-w-Polsce.pdf> , data dostępu: 22.03.2021.
- EY 2013a** Ernst & Young. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013. Dostęp online: http://www.medica.home.pl/pub/Metodyka_pomiaru_kosztow.pdf , data dostępu: 10.03.2021.
- Fragaszy 2017** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC. 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 Respir Viruses.* 2018 Jan; 12(1): 171–182.
- Gerlier 2017** Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017 Apr;15(2):261-276.
- Gibson 2016** Gibson E, Begum N, Martínón-Torres F, Aurélio Safadi M, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *J Mark Access Health Policy.* 2016; 4.
- Gibson 2016** Gibson E, Begum N, Martínón-Torres F, Safadi MA, Sackeyfio A, Hackett J, Rajaram S. Cost-effectiveness analysis of the direct and indirect impact of intranasal live attenuated influenza vaccination strategies in children: alternative country profiles. *J Mark Access Health Policy* 2016; 4.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- Green Book 2020** Public Health England – Green Book. Guidance. Flu in the children and young people’s secure estate. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.uk/government/publications/seasonal-flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate/flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate-guidance#preparation-and-vaccination> , data dostępu: 19.03.2021.
- Griffin 2001** Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-Effectiveness Analysis of Inhaled Zanamivir in the Treatment of Influenza A and B in High-Risk Patients. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (3): 293-301.
- HAS 2015** Haute Autorite de Sante. Avis d’efficience. Fluenz Tetra (vaccin grippal, vivant atténue nasal tetravalent). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/fluenz_tetra_20150609_avis_efficience.pdf , data dostępu: 15.03.2021.
- Hibbert 2007** Hibbert CL, Piedra PA, McLaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine* 2007; 25(47):8010-8020.
- 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.
- HTA Consulting 2014** HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Warszawa 2014. Dostęp online: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf , data dostępu: 15.03.2021.

- Jackson 2013** Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2013 Apr 19;31(17):2165-8.
- Jefferson 2018** Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD004879.
- Konsensus OPZG 2021** Konsensus Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2020. Marzec 2021 Dostęp online: <http://opzg.pl/aktualnosci/konsensus-ekspertow-w-sprawie-zapotrzebowania-na-szczepionki-przeciw-grypie-w-sezonie-2021-2022/189> , data dostępu: 19.03.2021.
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia*; 2007;5/2008;1
- Matias 2014** Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997-2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep;8(5):507-15.
- Mossong 2008** Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008 Mar 25;5(3):e74.
- 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 (Dz.U. 2021 poz. 74).
- 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 marzec 2021 r.
- NHS 2018** National Health Service England. The national flu immunisation programme 2018/19. 26 marca 2018 r. Dostęp online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/694779/Annual_national_flu_programme_2018-2019.pdf , data dostępu: 15.03.2021.
- Nielsen 2019** Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, Trebbien R, Denissov G, Innos K, Virtanen MJ, Fouillet A, Lytras T, Gkolfinopoulou K, Heiden MA, Grabenhenrich L, Uphoff H, Paldy A, Bobvos J, Domegan L, O'Donnell J, Scortichini M, de Martino A, Mossong J, England K, Melillo J, van Asten L, de Lange MM, Tønnessen R, White RA, da Silva SP, Rodrigues AP, Larrauri A, Mazagatos C, Farah A, Carnahan AD, Junker C, Sinnathamby M, Pebody RG, Andrews N, Reynolds A, McMenamin J, Brown CS, Adlhoch C, Penttinen P, Mølbak K, Krause TG. 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. Zalecenia WHO w sprawie szczepień przeciwko grypie w czasie pandemii COVID-19. Dostęp online: <http://opzg.pl/aktualnosci/zalecenia-who-w-sprawie-szczepien-przeciwko-grypie-w-czasie-pandemii-covid-19/172> , data dostępu: 16.03.2021 r.

- Pebody 2015** Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington NL, Zhao H, Yonova I, Ellis J, Steinberger S, Donati M, Elliot AJ, Hughes HE, Pathirannehelage S, Mullett D, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill*, 2015; Oct 01; 20(39).
- Pebody 2016** Pebody RG, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Byford R, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Pathirannehelage S, Donati M, Moore C, de Lusignan S, McMenamin J, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-the-season results. *Euro Surveill*, 2016; Sept 22; 21(38)
- Pebody 2017** Pebody RG, Sile B, Warburton F, Sinnathamby M, Tsang C, Zhao H, Ellis J, Andrews N. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill*. 2017 Jan 26;22(4).
- 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 Feb 14;165(3):265-72.
- Tarride 2012** Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (QLAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-298.
- Thorrington 2016** 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 Mar;87(3):209-216.
- Tricco 2013** Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Jun 25;11:153.
- 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; 6(3): e17030.
- Velasco 2009** Velasco PR, Villar FA, Martinez-Zarate PM. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. *Gac Sanit*. 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
- Vynnycky 2008** Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*. 2008 Sep 26;26(41):5321-30.
- Yang 2017** Yang J, Jit M, Zheng Y, Feng L, Liu X, Wu JT, Yu H. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey. *BMC Infect Dis*. 2017 Oct 16;17(1):686.
- Zawłocka 2016** Zawłocka E, Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. *Nowa Pediatria* 3/2016, s. 98-104.