

# Szczepionka PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

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

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

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

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

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

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

<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

# Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| Spis treści.....   | 2         |
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                      | 4         |
| Streszczenie .....   | 6         |
| <b>1 Cel analizy.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2 Metody .....</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Strategia i technika analityczna.....                            | 10        |
| 2.2 Perspektywa analizy .....  | 10        |
| 2.3 Horyzont czasowy .....   | 10        |
| 2.4 Populacja .....  | 10        |
| 2.5 Model.....   | 19        |
| 2.5.1 Adaptacja modelu dla Polski .....                              | 21        |
| 2.6 Parametry kliniczne.....   | 21        |
| 2.6.1 Epidemiologia .....  | 21        |
| 2.6.1.1 Zapadalność na IChP.....                                     | 22        |
| 2.6.1.2 Zapadalność na ZP leczone w szpitalu .....                   | 25        |
| 2.6.1.3 Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie .....               | 26        |
| 2.6.1.4 Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej .....         | 29        |
| 2.6.2 Skuteczność szczepień .....                                    | 30        |
| 2.6.2.1 Skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku ..... | 30        |
| 2.6.2.2 Skuteczność szczepionki w grupie wysokiego ryzyka.....       | 31        |
| 2.6.2.3 Czas utrzymywania się skuteczności szczepionki .....         | 32        |
| 2.6.2.4 Pokrycie serotypowe dla szczepionki .....                    | 32        |
| 2.6.3 Śmiertelność.....  | 32        |
| 2.6.3.1 Śmiertelność IChP.....                                       | 33        |
| 2.6.3.2 Śmiertelność zapalenia płuc.....                             | 34        |
| 2.6.3.3 Ogólna śmiertelność .....                                    | 34        |
| 2.7 Koszty .....   | 36        |
| 2.7.1 Koszt szczepionki .....  | 36        |
| 2.7.2 Koszt leczenia IChP.....                                       | 36        |
| 2.7.2.1 ZOMR.....  | 36        |
| 2.7.2.2 IChP innej niż ZOMR .....                                    | 37        |
| 2.7.3 Zapalenie płuc leczone w szpitalu.....                         | 38        |
| 2.7.4 Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie .....                    | 39        |
| 2.8 Użyteczności .....   | 41        |
| 2.9 Zestawienie parametrów modelu .....                              | 44        |
| 2.10 Analiza progowa .....   | 45        |
| 2.11 Analiza wrażliwości .....                                       | 46        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 2.12     | Analiza probabilistyczna .....                    | 51        |
| 2.13     | Dyskontowanie .....                               | 51        |
| 2.14     | Walidacja .....                                   | 51        |
| 2.14.1   | Walidacja wewnętrzna .....                        | 51        |
| 2.14.2   | Walidacja konwergencji .....                      | 51        |
| 2.14.3   | Walidacja zewnętrzna.....                         | 52        |
| <b>3</b> | <b>Wyniki .....</b>                               | <b>53</b> |
| 3.1      | Scenariusz podstawowy .....                       | 53        |
| 3.2      | Analiza wrażliwości .....                         | 56        |
| 3.2.1    | Analiza scenariuszowa .....                       | 56        |
| 3.2.2    | Analiza probabilistyczna .....                    | 62        |
| <b>4</b> | <b>Ograniczenia .....</b>                         | <b>66</b> |
| <b>5</b> | <b>Dyskusja.....</b>                              | <b>67</b> |
| <b>6</b> | <b>Wnioski .....</b>                              | <b>71</b> |
| <b>7</b> | <b>Aneks .....</b>                                | <b>72</b> |
| 7.1      | Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych ..... | 72        |
| 7.2      | Przegląd systematyczny użyteczności .....         | 76        |
| 7.3      | Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....  | 82        |
|          | <b>Spis rycin .....</b>                           | <b>84</b> |
|          | <b>Spis tabel .....</b>                           | <b>85</b> |
|          | <b>Bibliografia .....</b>                         | <b>88</b> |

## Wykaz skrótów i akronimów

|          |   |
|----------|---|
| AIDS     | zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i> )                                   |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| CAPITA   | akronim badania ang. <i>the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults</i>                                 |
| CFR      | śmiertelność (ang. <i>case fatality ratio</i> )   |
| ChPL     | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| CI       | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )  |
| CUA      | analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )   |
| EMA      | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i> )  |
| EQ-5D    | <i>EuroQol-5 Dimension</i>  |
| GUS      | Główny Urząd Statystyczny   |
| HIV      | ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )   |
| ICHp     | inwazyjna choroba pneumokokowa  |
| ICUR     | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )                             |
| JGP      | jednorodna grupa pacjentów  |
| KOROUN   | Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego                            |
| MZ       | Minister Zdrowia  |
| NFZ      | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny  |
| OIT      | oddział intensywnej terapii   |
| OPA      | test aktywności opsonofagocytarnej (ang. <i>opsonophagocytic assay</i> ).   |
| PCV10    | 10-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 10-valent</i> )                |
| PCV13    | 13-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 13-valent</i> )                |
| PCV20    | 20-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 20-valent</i> )                |
| PCV7     | 7-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 7-valent</i> )                  |
| PCV9     | 9-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 9-valent</i> )                  |
| PKB      | produkt krajowy brutto  |
| POChP    | przewlekła obturacyjna choroba płuc   |
| POZ      | podstawowa opieka zdrowotna   |
| PPSV23   | 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i> ) |
| PSA      | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )                                    |
| QALY     | rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )  |
| RCT      | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                   |
| RSS      | instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )  |

ZOMR

zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

ZP

zapalenie płuc

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDACTED] w porównaniu do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby (tj. brak szczepień).

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

Istnieje wyraźna potrzeba zwiększania świadomości na temat korzyści wynikających ze szczepień przeciw pneumokokom wśród [REDACTED]. Korzystne byłoby upowszechnianie szczepienia w populacji docelowej. Jednym ze sposobów na upowszechnienie szczepień jest zwiększenie dostępności poprzez współfinansowanie szczepionki przez płatnika.

W styczniu 2022 wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla szczepionki trzynastowalentnej we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogeną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego.

Szczepionka dwudziestowalentna stosowana [REDACTED] zapewni większe pokrycie serotypowe oraz możliwość skorzystania z profilaktyki [REDACTED] populacji, szczególnie narażonej na zachorowanie na choroby pneumokokowe.

## Metody

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

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

Charakterystykę populacji, tj. dystrybucję grup ryzyka, oparto na danych z Holandii z uwagi na brak polskich badań w tym zakresie. Zgodnie z przyjętymi danymi odsetek z podwyższonym ryzykiem

choroby pneumokokowej to 38,6%, 51,7% i 56,9% odpowiednio populacji w wieku 65-74 lata, 75-84 lata i ≥85. r.ż.

Epidemiologię uwzględnionych chorób określono na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej na ZOMR (dane NIZP-PZH), inne IChP (dane KOROUN), ZP z hospitalizacją (dane NFZ 2019), ZP leczone ambulatoryjnie (Harat 2016). Zapadalności zróżnicowano w zależności od grupy ryzyka na podstawie danych z innych krajów Europy, tj. dla IChP na podstawie danych z Wielkiej Brytanii a dla ZP na podstawie danych z Belgii (Marbaix 2018). Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 [REDAKTOWANE]

W modelu analizowano koszty leczenia uwzględnionych chorób oraz koszty szczepienia. Zgodnie z wnioskiem, szczepionka Apexxnar® ma być dostępna w refundacji aptecznej [REDAKTOWANE]. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS.

Użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar® w populacji docelowej.

Przeprowadzono analizę jednoczynnikową istotnych parametrów analizy oraz analizę probabilistyczną.

## Wyniki

Zaszczepienie całej populacji docelowej pozwoli na uniknięcie w dożywotnim horyzoncie analizy:

- 4,1 tys. przypadków IChP,
- 31,4 tys. przypadków ZP z hospitalizacją,
- 42,9 tys. przypadków ZP leczonego ambulatoryjnie oraz
- 13,7 tys. zgonów.

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

[REDAKTOWANE] Wartość ICUR dla scenariusza podstawowego jak i dla przeanalizowanych scenariuszy analizy wrażliwości nie przekraczają wartości progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 166 758 zł/QALY. Oszacowane ceny progowe są znacznie większe niż cena wnioskodawcy. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] tym samym profilaktykę szczepionką Apexxnar® w populacji docelowej można uznać za wysoce efektywną. Wyniki badania RCT CAPITA zostały potwierdzone w badaniu obserwacyjnym McLaughlin 2018. Analiza wrażliwości w oparciu o dane z badania obserwacyjnego oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie (35%, Welte 2012) wskazuje na większą efektywność szczepienia PCV20 w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. Podsumowując przyjęte założenia w scenariuszu podstawowym można uznać za konserwatywne szczególnie w zakresie istotnych parametrów dla wyników analizy, jakim jest odsetek ZP o etiologii pneumokokowej. Potwierdza to wiarygodność wniosku o wysokiej efektywności kosztowej szczepionki Apexxnar® we wnioskowanym wskazaniu.

## Wnioski

Zastosowanie szczepionki Apexxnar® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANE] wiąże się zmniejszeniem ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) oraz zapalenie płuc (ZP) a tym samym zapobiega zgonom z powodu IChP i ZP.



Podanie szczepionki Apexxnar® we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztowej jest znacznie poniżej progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 166 758 zł/QALY. Wartość ICUR z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym z uwzględnieniem RSS [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe wprowadzenie do refundacji szczepionki Apexxnar® będzie efektywną kosztowo strategią zwiększania dostępności do profilaktyki chorób penumokokowych w grupie dorosłych [REDACTED] najbardziej narażonych na powikłania tych chorób.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce ██████████ w porównaniu do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby.

Szczepienia dorosłych to obecnie niedostatecznie wykorzystywana strategia zdrowia publicznego mimo zaleceń w tym zakresie ze strony instytucji takich jak Rada Europy (RE 2017) i Światowa Koalicja na Rzecz Szczepienia Dorosłych (IFA 2017). Szczepienie przeciw pneumokokom pozwala zapobiegać m.in. zapaleniom płuc. Zapalenie płuc jest rodzajem infekcji dróg oddechowych i odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce (MPZ 2018). Zapalenie płuc może dotknąć każdego (Hoare 2006), choć niektóre populacje są bardziej narażone - dotyczy to osób powyżej 65 roku życia oraz osób z pewnymi przewlekłymi schorzeniami (Shea 2014). W 2019 roku ok. 50% hospitalizacji osób dorosłych z powodu zapalenia płuc wystąpiła w grupie 65+ (NFZ 2019). Wśród przypadków o zidentyfikowanym czynniku zakaźnym, najczęstszą przyczyną zapalenia płuc w Europie są bakterie *Streptococcus pneumoniae* (Welte 2012). *S. pneumoniae* to także wiodący czynnik zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Ogólny współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, wyliczony dla zakażeń ze znanym zejściem, był najwyższy u pacjentów powyżej 65 r.ż. (Dane KOROUN). Czynnikiem, który może utrudniać leczenie jest fakt, że pneumokoki są odporne na działanie antybiotyków (Dane KOROUN). Biorąc pod uwagę powyższe, szczepienia to najskuteczniejszy sposób zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki.

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

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

|             |  |
|-------------|--|
| Populacja   | Dorośli ██████████   |
| Interwencja | Szczepionka pneumokokowa polisacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV20 (Apexxnar®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.  |
| Komparator  | Brak interwencji   |
| Wyniki      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li> <li>• Koszt leczenia</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li> </ul> |

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Zastosowanie szczepionki Apexxnar® wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi względem braku interwencji (AK 2022). Tym samym wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.2 Perspektywa analizy

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

### 2.3 Horyzont czasowy

Szczepienie szczepionką Apexxnar® zapobiega zakażeniu przez wiele lat od wykonania iniekcji. Dotychczasowe dane dotyczące skuteczności dla szczepionki 13-walentnej nie wskazują na zanik efektu terapeutycznego tym samym spodziewane jest długotrwałe utrzymywanie się efektu terapeutycznego.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

### 2.4 Populacja

Modelowaną populację będą stanowić pacjenci w wieku 65 lat i starsi. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie najnowszych danych GUS z 2021 (GUS 2021).

Modelowaną kohortę pacjentów podzielono na trzy grupy ze względu na ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej, tj. wydzielono:

- grupę niskiego ryzyka;
- grupę umiarkowanego ryzyka;
- grupę wysokiego ryzyka.

Pozwoli to precyzyjniej określić koszty i efekty zdrowotne porównywanych interwencji. Do umiarkowanej grupy ryzyka zalicza się: pacjentów z chorobami przewlekłymi lub stanami nie upośledzającymi bezpośrednio układu odpornościowego, ale pogarszającymi ogólny stan zdrowia, natomiast do grupy wysokiego ryzyka zalicza się choroby lub stany prowadzące do bezpośredniego zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego. Na potrzeby niniejszego oszacowania definicję grup ryzyka przyjęto za definicją opisaną we wniosku refundacyjnym dla szczepionki Prevenar 13® złożonym do Agencji (AOTMiT 2021).

Tab. 2. Liczebność populacji 65+ w Polsce na podstawie danych GUS 2021.

| Grupa wiekowa [lata] | Populacja ogółem |
|----------------------|------------------|
| 65-74                | 4 465 767        |
| 75-84                | 1 894 159        |
| 85+                  | 815 311          |

Polskich danych dotyczących odsetka pacjentów kwalifikujących się do grup ryzyka wskazanych w niniejszej analizie poszukiwano między innymi w raportach NFZ, mapach potrzeb zdrowotnych, raportach wydawanych przez inne podmioty. Przejrzano strony NFZ, MZ a także poszukiwano takich danych wykorzystując wyszukiwarkę PubMed oraz Google. AOTMiT zamieściła informację o odsetku pacjentów z grup ryzyka łącznie dla grupy umiarkowanego i wysokiego ryzyka, co uniemożliwia wykorzystanie tych danych w modelowaniu (AOTMiT 2021). Oszacowany odsetek pacjentów należących do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka wynosi 48% według danych przedstawionych przez Agencję. Nie odnaleziono innych polskich danych pozwalających na wiarygodne określenie odsetków pacjentów w wieku 65+ kwalifikujących się grup ryzyka (osobne dane dla każdej grupy). Stąd też do określenia tego odsetka wykorzystano dane z innych krajów z Europy, USA lub Australii<sup>1</sup>. Badań poszukiwano poprzez wyszukiwarkę PubMed oraz referencje odnalezionych badań. Przejrzano również rekordy z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych pod kątem danych dotyczących rozpowszechnienia ryzyka. Zidentyfikowane dane opisano w Tab. 4. Odnaleziono 12 źródeł danych, z których 5 opierało się na danych USA (Zimmerman 2010, Shea 2014, Wateska 2020, Gouveia 2019, dane w modelu), 6 na danych z krajów Europy (Van Hoek 2012, Mangen 2015, Jiang 2015, Marbaix 2018, Kuchenbecker 2018, Winje 2021) oraz 1 na podstawie danych z Australii (Dirmesropian 2019). Z uwagi na dostępność danych europejskich zrezygnowano z wykorzystania danych z USA i Australii. Zdecydowano, że dane z Europy będą lepiej odzwierciedlać rozpowszechnienie grupy ryzyka w Polsce. Spośród odnalezionych publikacji z Europy niektóre raportowały ogólne odsetki rozpowszechnienia dla grupy 65+. Publikacje te odrzucono z uwagi na dostępność badań raportujących odsetki dla kilku grup wiekowych w obrębie populacji 65+. Takie podejście umożliwia bardziej precyzyjne oszacowanie rozpowszechnienia grup ryzyka w Polsce niwelując wpływ różnic w strukturze wiekowej krajów.

Spośród odnalezionych publikacji powyższe kryteria spełniały publikacje:

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

Badania porównano pod względem uwzględnionych grup ryzyka z definicją grup ryzyka zamieszczoną we wniosku refundacyjnym dla szczepionki Prevenar 13® (AOTMiT 2021).

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

Odrzucono badanie Kuchenbecker 2018 z uwagi na niejasną metodykę badania a także z uwagi, że jako grupę ryzyka włączono pacjentów z chorobą Crohna, reumatologicznym zapaleniem stawów lub toczeniem, przez co badanie to obejmuje szerszą populację niż wnioskowane wskazanie (por. Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3). Odrzucono również badanie Gouveia 2019 z uwagi na mało szczegółowy opis metodyki. W badaniu Gouveia 2019 w oszacowaniach wykorzystano dane z USA. Odrzucono badanie Jing 2015 z uwagi na uwzględnienie w populacji pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, którzy prawdopodobnie znacząco wpływają na zwiększenie populacji. Spośród 2 badań Mangen 2015 i Marbaix 2015 wybrano badanie Mangen 2015 z uwagi na metodologię tych badań, tj. badanie Mangen 2015 było przeprowadzone biorąc pod uwagę 10x większą populację, co zwiększa precyzję oszacowań. Ponadto w populacji w badaniu Marbaix 2018 uwzględniono osoby stosujące glukokortykoidy, które mogą być stosowane u osób z chorobami autoimmunologicznymi. Sprawia to, że populacja może być szersza niż wnioskowane wskazanie. W badaniu Marbaix 2018 nie uwzględniono cukrzycy. Grupy uwzględnione w publikacji Mangen 2015 są zbliżone grup opisanych we wniosku refundacyjnym dla szczepionki Prevenar 13® (por. Tab. 5).

Oszacowany odsetek pacjentów należących do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka w populacji 65+ będzie wynosił 44% i jest zbliżony do odsetka raportowanego przez Agencję (48%, AOTMiT 2021).

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

| Grupa wiekowa [lata] | Odsetek [%]           |                            |                        |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49                | 95,8                  | 3,8                        | 0,5                    |
| 50-64                | 81,2                  | 16,9                       | 1,9                    |
| 65-74                | 61,5                  | 34,0                       | 4,6                    |
| 75-84                | 48,3                  | 43,2                       | 8,5                    |
| 85+                  | 43,1                  | 45,4                       | 11,5                   |

Tab. 4. Odsetek pacjentów z grupy 65+ z grup ryzyka.

| Nazwa        | Kraj       | Metodyka  | Uwzględnione czynniki ryzyka   |
|--------------|------------|---|--|
| Mangen 2015  | Holandia   | Retrospektywna analiza danych z lat 2006 do 2010 pacjentów z ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (N=222 594). Wykorzystano kody diagnostyczne i informacje o lekach przepisywanych pacjentom w ramach POZ. | <p>Umiarkowane: alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, przewlekła choroba układu krążenia, układu oddechowego, cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny).</p> <p>Wysokie: AIDS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego.</p>   |
| Marbaix 2018 | Belgia     | Na podstawie bazy INTEG0 obejmującej ośrodki POZ (90) w Belgii (2,3% populacji flamandzkiej). Dane z 2013 roku obejmujące 22 288 pacjentów ≥65.r.ż.   | <p>Umiarkowane ryzyko: przewlekła choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym wrodzona choroba serca, zawał serca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, migotanie przedsionków, serce płucne, choroba zastawek serca, przemijający atak niedokrwienny, udar, choroba naczyń obwodowych, przewlekłe choroby układu oddechowego, POChP, astma, przewlekła choroba nerek, wątroby, alkoholizm.</p> <p>Wysokie: AIDS, chłoniak, białaczka, inne nowotwory układu krwiotwórczego, przyjmowanie leków immunosupresyjnych, przyjmowanie glikokortykoidów.</p>  |
| Jiang 2015   | Francja    | Wykorzystano różne źródła danych dla Francji. Brak danych z Francji uzupełniano danymi z Wielkiej Brytanii (van Hoek 2012). Brak danych dotyczących sposobu łączenia tych danych.                                   | <p>Umiarkowane ryzyko: sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, przewlekłe choroby układu oddechowego, POChP, rozedma, ciężka astma wymagająca przewlekłego stosowania leków, niewydolność nerek, przewlekła choroba wątroby w tym z powodu alkoholizmu, cukrzyca (nie dająca się kontrolować prostym schematem), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy.</p> <p>Wysokie: pacjenci z obniżoną odpornością, tj. z asplenią, hiposplenią (w tym anemia sierpowata), wrodzone niedobory odporności, HIV, pacjenci otrzymujący chemioterapię z powodu nowotworów litych lub hematologicznych, pacjenci po przeszczepach lub oczekujący na przeszczep, pacjenci otrzymujący terapię immunosupresyjną lub kortykosteroidy z powodu przewlekłych chorób autoimmunologicznych lub zapalnych, zespół nerczycowy.</p> |
| Gouveia 2019 | Portugalia | Niejasny opis metodyki. Jako źródło podano przypis do publikacji dotyczącej ryzyka IChP w USA.  | Umiarkowane: przewlekła choroba dotycząca układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, wątroby, cukrzyca.  |



| Nazwa             | Kraj      | Metodyka   | Uwzględnione czynniki ryzyka  |
|-------------------|-----------|--|---|
|                   |           |  | Uwaga grupy analizowano osobno, brak możliwości określenia części wspólnej obu grup.  |
| Shea 2014         | USA       | Dane z lat 2006-2010 z 3 zintegrowanych baz danych obejmujących >35 milionów pacjentów każdego roku  | <p>Umiarkowane ryzyko: minimum jedno ze schorzeń wymienionych w ACIP (przewlekła choroba serca, układu oddechowego, wątroby, astma, cukrzyca, palenie, alkoholizm) oraz/lub z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, napadami padaczkowymi, chorobą autoimmunologiczną (reumatologiczne zapalenie stawów, choroba Crohna, tocień) lub przewlekłe stosowanie kortykosteroidów (powyżej 30 dni w ostatnim roku).</p> <p>Wysokie ryzyko: osoby o osłabionej odporności (niewydolność nerek, choroby układu krwiotwórczego, zakażone HIV, wrodzone zespoły niedoboru odporności, asplenia, stosowanie leków immunosupresyjnych), z implantem ślimakowym.</p> |
| Wateska 2020      | USA       | Dane z corocznej ankiety NHIS z 2013-2014 roku. Brak szczegółów dotyczących metodologii, inaczej zdefiniowane grupy wiekowe, konieczne było przeszacowanie wartości, przez co mniejsza wiarygodność oszacowań. | <p>Umiarkowane: przewlekła choroba sercowo-naczyniowa, Przewlekła choroba układu oddechowego (w tym astma), przewlekła choroba wątroby, cukrzyca, alkoholizm.</p> <p>Wysokie: obniżona odporność z powodu HIV, białaczki, chłoniaka, szpiczaka, uogólnionej choroby nowotworowej.</p>   |
| Dirmesropian 2019 | Australia | Dane z ankiety oraz z rejestru dla 267 000 osób z regionu Nowej Walii (2006-2008).   | Alkoholizm, palenie, przewlekła choroba serca, cukrzyca, astma, przewlekła choroba płuc, wątroby, niewydolność nerek, asplenia, stan obniżonej odporności (w tym nowotwory hematologiczne), inne nowotwory (z wyjątkiem innych nowotworów skóry niż czerniak).  |
| Winje 2021        | Norwegia  | Dane z narodowej bazy medycznej. Rozpoznanie określone na podstawie kodów ICD-10 sprawozdanych u pacjentów hospitalizowanych z ostatnich 2 lat   | <p>Umiarkowane ryzyko: przewlekła choroba serca, układu oddechowego, wątroby, cukrzyca, alkoholizm, implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; choroba nowotworowa inna niż wymienione w grupie wysokiego ryzyka.</p> <p>Wysokie ryzyko: HIV, asplenia, przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy, białaczka, chłoniaki, uogólnione nowotwory, pacjenci po transplantacji.</p>  |

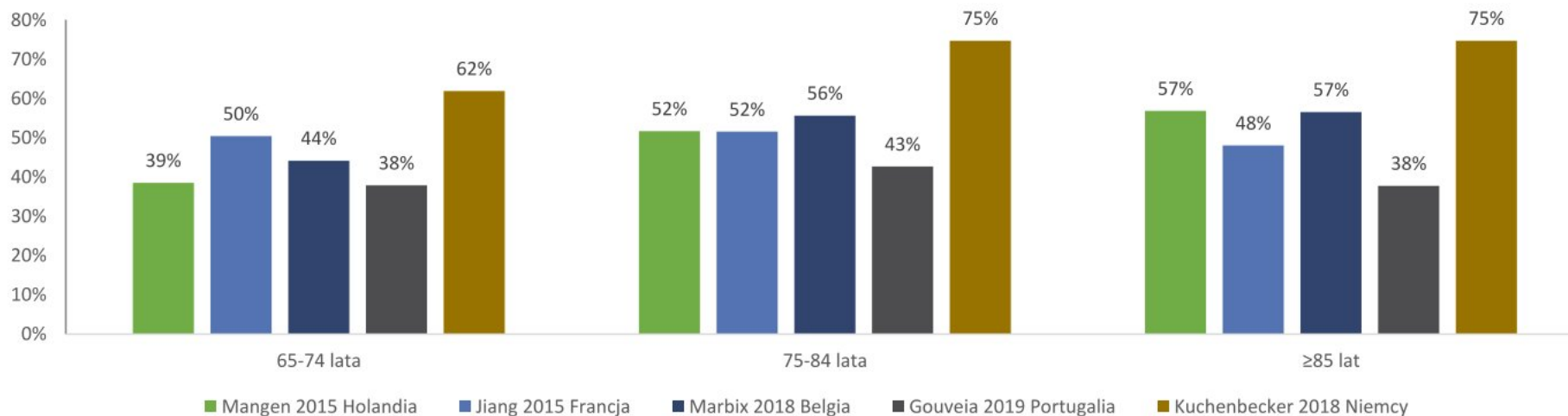
\* na podstawie danych z Zimmerman 2010 i danych z NHIS 2012; \*\* z uwagi na uwzględnienie różnych baz danych odsetek pacjentów z obniżoną odpornością jest sumą odsetków dla poszczególnych czynników ryzyka z tej grupy



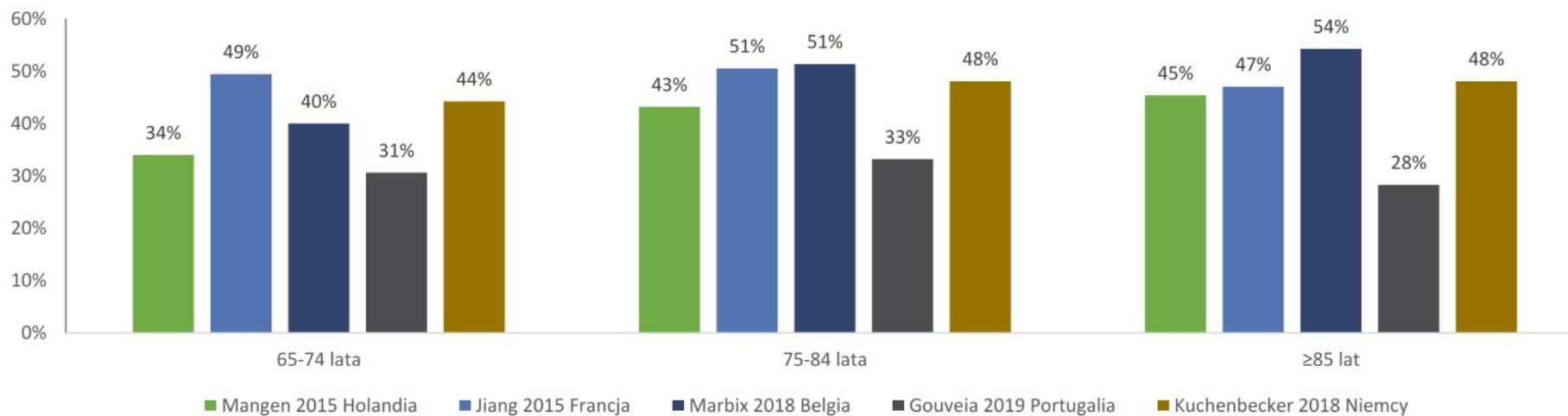
Tab. 5. Grupy ryzyka w badaniu Mangen 2015.

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Nazwa                    | Mangen 2015   |
| Kraj                     | Holandia  |
| Układ sercowo-naczyniowy | przewlekła choroba układu krążenia  |
| Układ oddechowy          | przewlekła choroba układu oddechowego   |
| Nerki                    | przewlekła choroba nerek  |
| Wątroba                  | przewlekła choroba wątroby  |
| Cukrzyca                 | cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny)  |
| Styl życia               | alkoholizm  |
| Inne                     | wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego  |
| Obniżona odporność       | AIDS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego |

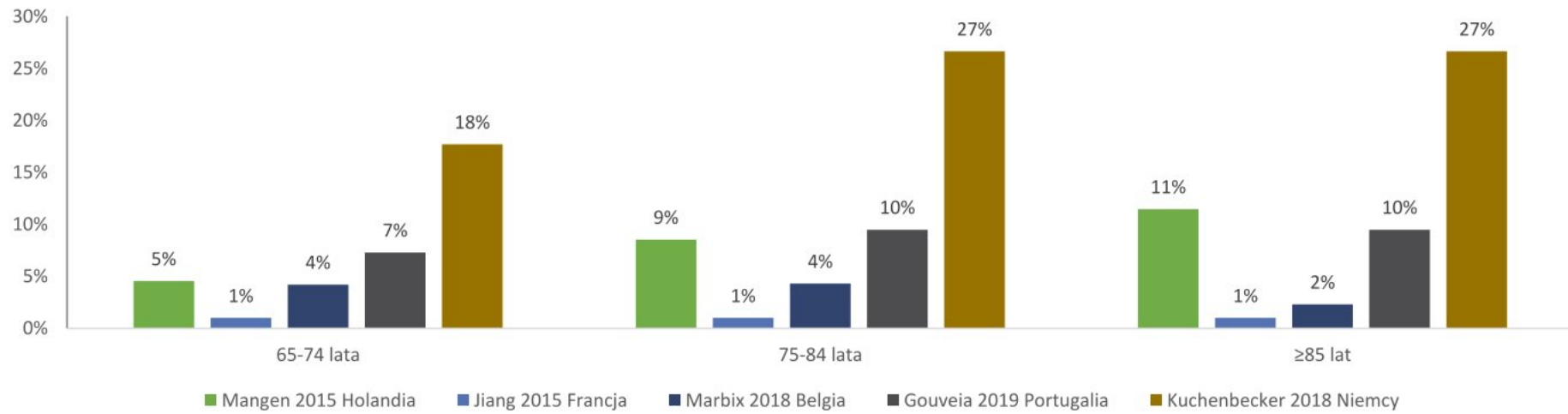
Ryc. 1. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy.



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



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



## 2.5 Model

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

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

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

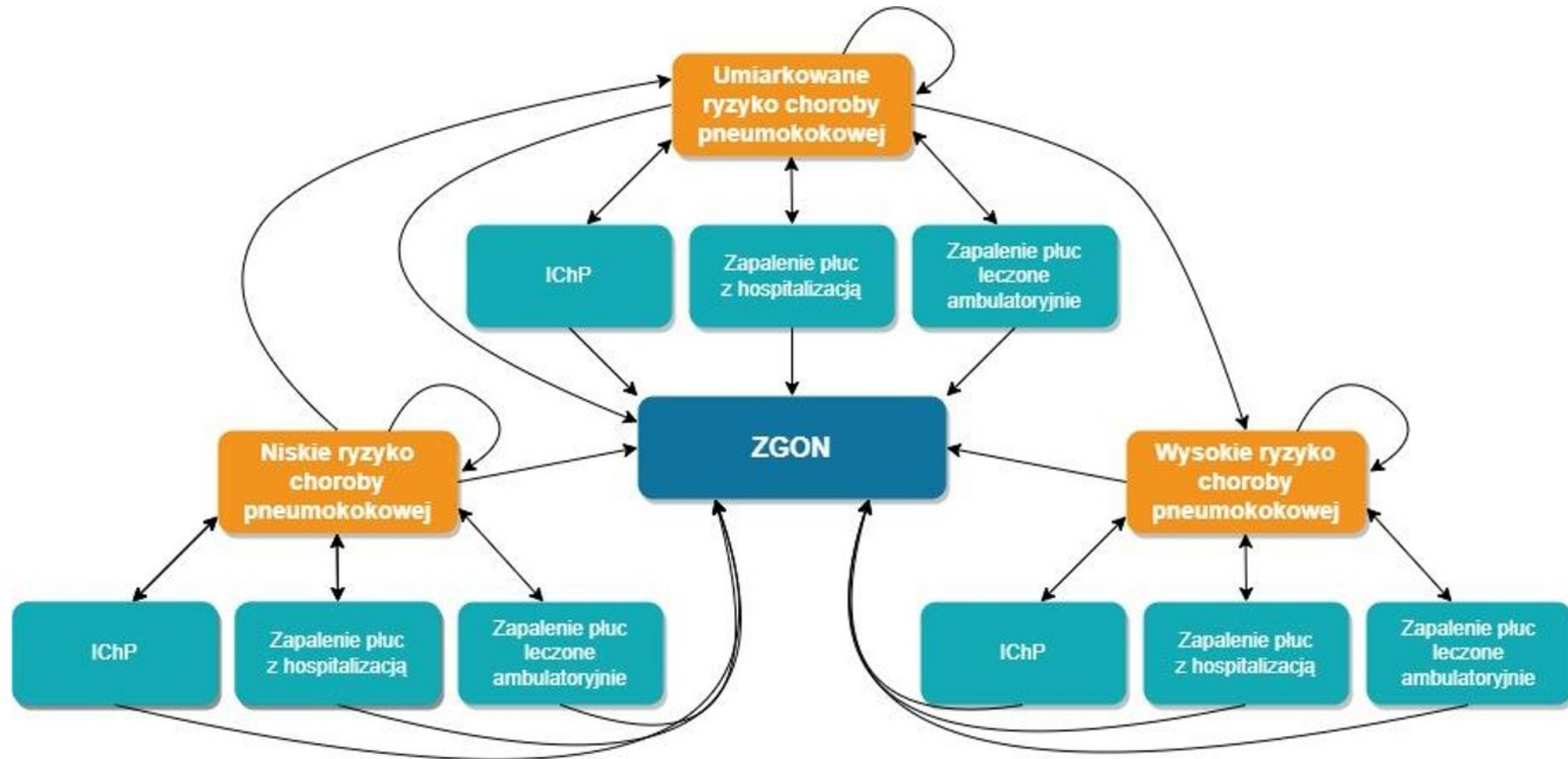
Kohorta jest charakteryzowana (wiek, grupa ryzyka) na początku modelowania. Następnie zgodnie z charakterystyką przypisywane są ryzyka wystąpienia zdarzeń. Kohorta jest modelowana w horyzoncie dożywotnym podzielonym na roczne cykle.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

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

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

Ryc. 4. Schemat działania modelu



## 2.5.1 Adaptacja modelu dla Polski

W ramach adaptacji modelu wykonano:

- wprowadzenie polskich danych kosztowych;
- poszukiwanie danych dotyczących epidemiologii chorób pneumokokowych oraz rozpowszechnienia ryzyka chorób pneumokokowych
- wprowadzenie stóp dyskontowych zgodnych z wytycznymi (AOTMiT 2016);
- zweryfikowanie przyjętych założeń dotyczących skuteczności szczepień;
- wprowadzenie danych dotyczących pokrycia szczepionkowego dla Polski;
- przegląd użyteczności.

Populacją docelową były osoby po 65. roku życia. Model szacuje parametry w oparciu o dane wejściowe dla wszystkich grup wiekowych uwzględnionych w modelu, tj. od 18 r.ż. (wyznaczenie trendu liniowego na podstawie wartości wprowadzonych dla poszczególnych grup wiekowych). Stąd też oprócz danych wejściowych dla grupy 65+ wprowadzono dane dla grupy 18-64 lata.

## 2.6 Parametry kliniczne

W modelowaniu wykorzystano dane dotyczące:

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

### 2.6.1 Epidemiologia

Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom wśród dzieci prowadziło często do efektu pośredniego, tj. zmniejszenia zapadalności na choroby pneumokokowe w populacji nieszczepionej. Hanquet i wsp. (2018) oszacowali wpływ powszechnej immunizacji dzieci za pomocą PCV-13/PCV-10 na zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$

lat na podstawie danych z międzynarodowego nadzoru epidemiologicznego, finansowanego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpiDnet/I-MOVE+). Dane pochodziły z 13 ośrodków zlokalizowanych w 10 państwach europejskich. Wyniki analizy wskazują, że w krajach w których wprowadzono powszechne szczepienia dzieci tylko szczepionką PCV10 obserwowano 1% zmniejszenia zapadalności na IChP w grupie 65+ (95%CI: -21%; 18%, brak istotności statystycznej). Dane o zapadalności w Finlandii (wprowadzone powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom w 2005 szczepionką PCV10 i brak wcześniejszych szczepień PCV7) wskazują na brak zmniejszenia zapadalności na IChP w grupie 65+ (Hanquet 2018).

W Polsce wprowadzono powszechne szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom od początku 2017 roku. Najnowsze dane o zapadalności dla IChP oraz ZP leczonego w szpitalu dotyczą 2021 roku. Dane te wskazują na znaczące zmniejszenie zapadalności na IChP we wszystkich grupach wiekowych względem 2019 (o ok. 46% w 2020 i o ok. 36% w 2021, Dane KOROUN). Zmniejszenie zapadalności ma związek z pandemią COVID-19 i wprowadzonymi obostrzeniami. Podobnie jak COVID-19 choroby pneumokokowe mają podobną drogę rozprzestrzeniania się tym samym obostrzenia skierowane przeciwko pandemii COVID-10 prowadziły również do zmniejszenia zapadalności na choroby pneumokokowe.

Choć analiza Hanquet 2018 wskazuje, że nie ma podstaw do wykonywania korekty o efekt pośredni przeanalizowano dane dotyczące pokrycia serotypowego dla szczepionki PCV10 w latach 2017-2021 w Polsce (Tab. 6). Zgodnie z danymi udział serotypów szczepionkowych w zapadalności na IChP dla PCV10 spadał do 2019 następnie nastąpił wzrost w 2020 by ponownie zmniejszył się do poziomu 21,7%. Z uwagi na wahania obserwowane w 2020 roku założono, że efekt pośredni ujawnił się w pełni w 2021 (5 lat po wprowadzeniu powszechnych szczepień). Stąd też na potrzeby niniejszej analizy zostaną wykorzystane najnowsze dane epidemiologiczne (2019) skorygowane o efekt pośredni do poziomu obserwowanego w 2021. Metodę korekty i przeliczenia zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

Tab. 6. Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV10 w populacji 65+ (dane KOROUN).

| Rok  | Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV10 |
|------|---|
| 2017 | 33,1%                                     |
| 2018 | 30,6%                                     |
| 2019 | 22,9%                                     |
| 2020 | 23,4%                                     |
| 2021 | 21,7%                                     |

Wprowadzone dane o zapadalności mogą być korygowane przez model o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień PCV13 wśród dzieci. Nie korzystano z tej funkcjonalności modelu z uwagi na brak powszechnych szczepień PCV13 wśród dzieci w Polsce.

### 2.6.1.1 Zapadalność na IChP

Zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) o etiologii pneumokokowej w zależności od wieku oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH z 2019 roku (NIZP-PZH 2019). Liczbę przypadków IChP w zależności od wieku raportuje Krajowy Ośrodek Referencyjny ds.

Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT (AOMTiT 2019b) oba rejestry są niedoszacowane względem danych NFZ. Tym samym wartości podawane przez NIZP-PZH oraz KOROUN skorygowano o współczynnik oszacowany na podstawie danych zamieszczonych w AOTMiT 2019b.

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

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

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

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

Tab. 8. Skorygowana i nieskorygowana o współczynnik niedoszacowania zapadalność na IChP w 2019 roku.

| Postać IChP        | Grupa wiekowa | Zapadalność na 100 tys. bez korekty o współczynnik niedoszacowania | Zapadalność na 100 tys. z korektą o współczynnik niedoszacowania |
|--------------------|---------------|--|--|
| ZOMR               | 18-49 lat     | 0,340  | 0,376  |
|                    | 50-64 lata    | 0,754  | 0,835  |
|                    | 65+           | 0,605  | 0,669  |
| Inne IChP niż ZOMR | 18-49 lat     | 0,995  | 1,898  |
|                    | 50-64 lata    | 2,912  | 5,411  |
|                    | 65+           | 6,305  | 11,102   |

Oszacowaną wartość z 2019 poddano korekcie o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci szczepionką PCV10. Uzasadnienie tego podejścia zamieszczono w rozdziale 2.6.1. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku na arkuszu „Zap korekta efekt pośredni”. Wynik oszacowania zamieszczono w Tab. 9.



Tab. 9. Zapadalność na IChP skorygowana o efekt pośredni.

| Postać IChP        | Grupa wiekowa | Zapadalność na 100 tys. z korektą o efekt pośredni                 |  |
|--------------------|---------------|--|--|
|                    |               | Zapadalność na 100 tys. bez korekty o współczynnik niedoszacowania | Zapadalność na 100 tys. z korektą o współczynnik niedoszacowania |
| ZOMR               | 18-49 lat     | 0,371  | 0,335  |
|                    | 50-64 lata    | 0,822  | 0,743  |
|                    | 65+           | 0,659  | 0,596  |
| Inne IChP niż ZOMR | 18-49 lat     | 1,870  | 0,980  |
|                    | 50-64 lata    | 5,330  | 2,869  |
|                    | 65+           | 10,937   | 6,212  |

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na IChP w zależności od grupy ryzyka. Zapadalność ogólną zróżnicowano w zależności od grup ryzyka na podstawie danych z Marbaix 2018 (za van Hoek 2012) oraz wprowadzonych danych o dystrybucji grup ryzyka. Van Hoek 2012 to analiza zróżnicowania zapadalności w zależności od grupy ryzyka na podstawie danych z Wielkiej Brytanii. W ramach scenariusza analizy wrażliwości wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015).

Tab. 10. Ryzyko względne wystąpienia IChP w zależności od grupy ryzyka według danych z van Hoek 2012 (za Marbaix 2018).

| Grupa wiekowa [lata] | Ryzyko względne       |                            |                        |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat*           | 1                     | 3,5                        | 7,7                    |
| 50-64 lata*          | 1                     | 3,5                        | 7,7                    |
| 65-74 lata           | 1                     | 3,5                        | 7,7                    |
| 75-84 lata           | 1                     | 3,5                        | 7,7                    |
| ≥85 lat              | 1                     | 3,5                        | 7,7                    |

\* Założono, że ryzyko względne w tej grupie wiekowej będzie takie jak obserwowane dla grupy 65-74 lata

Przekalkulowane wartości zapadalności wprowadzone do modelu zamieszczono w tabelach poniżej. Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 11 i Tab. 12 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (Apexxnar®\_dorośli\_dane do modelu\_2022\_08\_04 na arkuszu „Zap a grupa ryzyka”).

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

| Grupa wiekowa [lata] | Zapadalność na 100 tys. skorygowana o współczynnik niedoszacowania i efekt pośredni |                            |                        |
|----------------------|---|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka   | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat            | 0,33  | 1,15                       | 2,53                   |
| 50-64 lata           | 0,53  | 1,86                       | 4,09                   |
| 65-74 lata           | 0,31  | 1,07                       | 2,36                   |
| 75-84 lata           | 0,25  | 0,87                       | 1,91                   |
| ≥85 lat              | 0,23  | 0,79                       | 1,75                   |

Tab. 12. Zapadalność na inną postać IChP niż ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012.

| Grupa wiekowa [lata] | Zapadalność na 100 tys. skorygowana o współczynnik niedoszacowania i efekt pośredni |                            |                        |
|----------------------|---|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka   | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat            | 1,66  | 5,81                       | 12,78                  |
| 50-64 lata           | 3,44  | 12,05                      | 26,50                  |
| 65-74 lata           | 5,08  | 17,76                      | 39,08                  |
| 75-84 lata           | 4,12  | 14,44                      | 31,76                  |
| ≥85 lat              | 3,77  | 13,18                      | 29,01                  |

### 2.6.1.2 Zapadalność na ZP leczone w szpitalu

Zapadalność ogólna dla ZP z hospitalizacją w Polsce została oszacowana na podstawie danych przekazanych przez NFZ (NFZ 2019). Oszacowaną wartość z 2019 poddano korekcie o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci szczepionką PCV10. Uzasadnienie tego podejścia zamieszczono w rozdziale 2.6.1. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (Apexxnar®\_dorośli\_dane do modelu\_2022\_08\_04 na arkuszu „Zap korekta efekt pośredni”).

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na ZP z hospitalizacją w zależności od grupy ryzyka. W ramach scenariusza podstawowego podjęto decyzję o wykorzystaniu danych europejskich z Belgii dla ZP (Marbaix 2018) do zróżnicowania zapadalności w zależności od grup ryzyka. Dane dotyczące ryzyka względnego opierały się na danych z rejestru placówek POZ (baza INTEG0) i dotyczyła głównie ZP leczonych ambulatoryjnie. W ramach analizy wrażliwości założono ryzyko względne wyznaczone dla IChP (van Hoek 2012). Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 14 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (Apexxnar®\_dorośli\_dane do modelu\_2022\_08\_04 na arkuszu „Zap a grupa ryzyka”).

Tab. 13. Ryzyko względne wystąpienia ZP w zależności od grupy ryzyka według danych z Marbaix 2018.

| Grupa wiekowa [lata] | Ryzyko względne       |                            |                        |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat*           | 1                     | 2,01                       | 6,83                   |
| 50-64 lata*          | 1                     | 2,01                       | 6,83                   |
| 65-74 lata           | 1                     | 2,01                       | 6,83                   |
| 75-84 lata           | 1                     | 2,64                       | 8,49                   |
| ≥85 lat              | 1                     | 2,7                        | 8,57                   |

\* brak danych dla populacji <65. r.ż. Założono, że ryzyko względne w tej grupie wiekowej będzie takie jak obserwowane dla grupy 65-74 lata

Tab. 14. Zapadalność na ZP z hospitalizacją w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej (NFZ 2019) oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012.

| Grupa wiekowa [lata] | Zapadalność na 100 tys. skorygowana o efekt pośredni |                            |                        |
|----------------------|--|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka                                | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat            | 32,59  | 65,51                      | 222,59                 |
| 50-64 lata           | 106,91   | 214,89                     | 730,18                 |
| 65-74 lata           | 197,32   | 396,61                     | 1347,69                |
| 75-84 lata           | 385,21   | 1016,94                    | 3270,40                |
| ≥85 lat              | 342,58   | 924,98                     | 2935,94                |

### 2.6.1.3 Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie

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

- Tichopad 2013;
- Harat 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

Konserwatywnie do analizy wybrano dane z korektą związaną ze zmianą zapadalności w czasie (2019 vs 2010/2011) oraz różnicy między zapadalnością oszacowaną w Chrzanowie a ogólnie w Polsce. Korektę wykonano na podstawie danych NIZP-PZH z badania chorobowości szpitalnej. Ponadto oszacowaną wartość z 2019 poddano korekcie o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci szczepionką PCV10. Uzasadnienie tego podejścia zamieszczono w rozdziale 2.6.1. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku na arkuszu „Zap korekta efekt pośredni”.

Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

Tab. 16. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie w populacji 65+.

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

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

Tab. 17. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie. Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Harat 2016, korekty na podstawie danych NIZP-PZH oraz korekty o efekt pośredni.

| Grupa wiekowa [lata] | Zapadalność na 100 tys. przed korektą o efekt pośredni | Zapadalność na 100 tys. po korekcie o efekt pośredni | Komentarz   |
|----------------------|--|--|---|
| 18-49 lat            | 248,96   | 239,11   | Według danych NFZ z POZ w 2019 (kody J12-J18) po odjęciu zap. na ZP z hospitalizacją w 2019 (według danych NFZ) |
| 50-64 lata           | 601,47   | 582,81   |   |
| 65-74 lata           | 786,55   | 783,36   | Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 65-69 lat (założenie konserwatywne)                                   |
| 75-84 lata           | 905,72   | 902,05   | Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 70-79 lat (założenie konserwatywne)                                   |
| ≥85 lat              | 1 169,74   | 1 164,99   | Wartość z publikacji Harat 2016 dla grupy 80+ (założenie konserwatywne)   |

Nie odnaleziono polskich danych różnicujących zapadalność na ZP z hospitalizacją w zależności od grupy ryzyka. W ramach scenariusza podstawowego podjęto decyzję o wykorzystaniu danych europejskich z Belgii dla ZP (Marbaix 2018) do oszacowania zapadalności w

zależności od grupy ryzyka. Dane dotyczące ryzyka względnego opierały się na danych z rejestru placówek POZ (baza INTEG0) i dotyczyła głównie ZP leczonych ambulatoryjnie (Tab. 13). Szczegóły oszacowania zapadalności przedstawionych w Tab. 18 zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku (Apexxnar®\_dorośli\_dane do modelu\_2022\_08\_04 na arkuszu „Zap a grupa ryzyka”).

Tab. 18. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangan 2015 i Marbaix 2012.

| Grupa wiekowa [lata] | Zapadalność na 100 tys. |                            |                        |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka   | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat            | 224,29                  | 450,83                     | 1 531,91               |
| 50-64 lata           | 455,18                  | 914,91                     | 3 108,86               |
| 65-74 lata           | 486,96                  | 978,79                     | 3 325,95               |
| 75-84 lata           | 384,18                  | 1 014,24                   | 3 261,72               |
| ≥85 lat              | 441,27                  | 1 191,44                   | 3 781,71               |

#### 2.6.1.4 Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej

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

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

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

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

wrażliwości jako scenariusz skrajny. Jako scenariusz maksymalny przyjęto wartość podawaną w polskich wytycznych wynoszącą 42% (Hryniewicz 2016).

## 2.6.2 Skuteczność szczepień

Skuteczność kliniczna szczepionki PCV13 (Prevenar 13®) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i IChP u osób w wieku  $\geq 65$  lat została udowodniona w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Nie przeprowadzono więc badań skuteczności klinicznej szczepionki PCV20, zawierającej 7 dodatkowych serotypów względem PCV13. Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA (EMA 2007, EMA 2022). Poza dodatkowymi serotypami szczepionka PCV20 zawiera te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13. Badania kliniczne PCV20 dotyczyły określenia immunogenności szczepionki, którą oceniono na podstawie zmiany miana przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych w teście aktywności opsonofagocytarnej (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA). Miano przeciwciał w teście OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki. Miano OPA odzwierciedla aktywność przeciwciał i ich zdolność do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae* (Poolman 2010, Karyński 2010).

W przeciwieństwie do badań immunogenności przeprowadzonych w populacji dzieci, w populacji dorosłych nie ustalono minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu. W tym celu immunogenność nowej szczepionki jest porównana z immunogennością szczepionkami o udowodnionej skuteczności klinicznej (EMA 2022). Wobec powyższego w ramach analizy klinicznej immunogenność szczepionki PCV20 w analizie klinicznej będzie porównana ze szczepionką PCV13 w zakresie 13 wspólnych serotypów oraz ze szczepionką PPSV23 w zakresie 7 dodatkowych serotypów.

### 2.6.2.1 Skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku

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

Badanie CAPITA to randomizowane badanie, w którym wzięły udział osoby powyżej 65. r.ż. w tym z chorobami współistniejącymi. Badanie zostało opisane i ocenione pod względem jakości w analizie klinicznej dołączonej do wniosku. Stanowi główne źródło danych dotyczących skuteczności szczepienia PCV20 w grupie docelowej.

Wyniki analizy *post hoc* z badania CAPITA wskazują na zależność skuteczności szczepień od wieku (van Werkhoven 2015). Tym samym w modelu skuteczność zróżnicowano pomiędzy grupami wiekowymi. W badaniu CAPITA zarejestrowano relatywnie mało zdarzeń w grupie  $\geq 85$ . r.ż. a populacja 85+ stanowiła 3,5% populacji badania CAPITA, z tego względu oszacowanie skuteczności szczepień na podstawie danych tylko z tej grupy nie można uznać za wiarygodne (van Werkhoven 2015). W niniejszej analizie podjęto decyzję o uwzględnieniu efektu wieku za analizą ekonomiczną Mangen 2015. Autorzy tej publikacji wykonali analizę

wpływu wieku na skuteczność szczepień w badaniu CAPITA po wykluczeniu mało wiarygodnych danych z grupy 85+. Za opisem w suplemencie Mangen 2015 wpływ wieku oszacowano wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki analizy wykazały zależność od wieku na poziomie 3,7% dla roku a oszacowana w badaniu CAPITA skuteczność (45,56%) zgodnie z modelem odpowiada skuteczności osób w wieku 76,2 lata. Oszacowane parametry nachylenia zastosowano do oszacowania skuteczności. Za Mangen 2015 założono, że skuteczność po 85. r.ż. nie zmniejsza się już znacząco i dla grupy 85+ przyjęto wartość oszacowaną dla 85. r.ż. W analizie wrażliwości konserwatywnie założono liniowy spadek do 0 w 100. r.ż. i oszacowano średnią skuteczność w grupie 85+. Należy mieć na uwadze, że skuteczność jest zależna od wieku, ale nie w całym horyzoncie życia człowieka i nie w takim samym stopniu, np. skuteczność nie jest uzależniona od wieku u młodszych dorosłych. Obserwowane różnice w skuteczności PCV13 w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu CAPITA mogą być związane ze zmniejszeniem aktywności układu immunologicznego wraz z wiekiem. W badaniach dotyczących 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki (PCV7) oraz 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom odnotowano zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej u osób powyżej 75 roku życia w porównaniu z osobami w wieku od 60 do 75 lat (Macintyre 2014). U pacjentów powyżej 75. r.ż. nie obserwuje się często zmniejszonego poziomu przeciwciał i obniżenia zdolności przeciwciał do fagocytozy, choć zmniejszona skuteczność w tej grupie może wynikać ze zmniejszenia funkcji fagocytarnej makrofagów (Solana 2012).

Tab. 19. Skuteczność szczepienia PCV20 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o umiarkowanym ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe.

| Grupa wiekowa | Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym | Skuteczność względem ZP spowodowanym serotypem szczepionkowym |
|---------------|---|---|
| 18-49 lat     | ████  | ████  |
| 50-64 lata    | ████  | ████  |
| 65-74 lata    | ████  | ████  |
| 75-84 lata    | ████  | ████  |
| ≥85 lat       | ████  | ████  |

### 2.6.2.2 Skuteczność szczepionki w grupie wysokiego ryzyka

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

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

Takie założenie pojawia się również w innych analizach ekonomicznych (Mangen 2015, Marbai 2018). Wartości oszacowanej skuteczności zamieszczono w Tab. 20.



Tab. 20. Skuteczność szczepienia PCV20 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o wysokim ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe.

| Grupa wiekowa | Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym | Skuteczność względem ZP spowodowanego serotypem szczepionkowym |
|---------------|---|--|
| 18-49 lat     | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| 50-64 lata    | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| 65-74 lata    | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| 75-84 lata    | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| ≥85 lat       | [REDACTED]  | [REDACTED]   |

### 2.6.2.3 Czas utrzymywania się skuteczności szczepionki

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

Nie opublikowano danych dotyczących utrzymywania się skuteczności szczepień dla dłuższego horyzontu czasowego. Dane z badania CAPITA nie wskazują na taki spadek, ale w analizie konserwatywnie założono, że skuteczność szczepienia będzie się zmniejszać w czasie i całkowicie zaniknie po 16 latach od szczepienia. Tempo spadku skuteczności szczepienia określono jak w innej opublikowanej analizie ekonomicznej Mangen 2015, tj. 5%-towy spadek rocznie (względem poprzedzającego roku) w okresie od 6 do 10 lat od szczepienia oraz 10%-towy spadek rocznie (względem poprzedzającego roku) w kolejnych latach. Założono utratę skuteczności szczepienia po 16 latach od zaszczepienia. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono skrajny scenariusz zakładający liniowy spadek skuteczności szczepienia po 5 latach a także alternatywny scenariusz zakładający 5%-towy roczny spadek (względem poprzedzającego roku) w okresie do 16 lat od zaszczepienia.

### 2.6.2.4 Pokrycie serotypowe dla szczepionki

Pokrycie serotypowe dla szczepionki określono na podstawie danych KOROUN z 2021 roku.

Zgodnie z danymi KOROUN pokrycie serotypowe dla PCV20 [REDACTED]

Tab. 21. Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 w 2021 (Dane KOROUN).

| Grupa wiekowa | Pokrycie serotypowe dla szczepionki |
|---------------|-------------------------------------|
| 18-49 lat     | 75,7%                               |
| 50-64 lata    | 73,5%                               |
| 65+           | 79,9%                               |

### 2.6.3 Śmiertelność

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

### 2.6.3.1 Śmiertelność IChP

Śmiertelność w przebiegu IChP oszacowano biorąc pod uwagę najlepsze dostępne dane polskie. Wykorzystano dane KOROUN o śmiertelności IChP z 6 ostatnich lat, tj. z 2014-2019 roku (Dane KOROUN). Wykorzystano dane z kilku lat z uwagi na małą częstość zdarzeń, choć śmiertelność jest stała i nie zmienia się znacząco w ostatnich 6 latach (Tab. 22). Odstąpiono od uwzględnienia w obliczeniach lat 2020 i 2021 z uwagi na trwającą pandemię COVID-19. Obserwowane w tych latach zwiększenie wydaje się być wynikiem pandemii COVID-19 z pogorszeniem dostępu do opieki zdrowotnej oraz być może z współwystępowania koinfekcji pneumokokami i koronawirusem. Należy się spodziewać, że śmiertelność po pandemii wróci do poziomu rejestrowanego w latach 2014-2019.

Tab. 22. Dane KOROUN dotyczące śmiertelności IChP w Polsce w latach 2014-2021 (Dane KOROUN).

| Grupa wiekowa [lata] | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  | 2020   | 2021   | 2014-2019* |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|------------|
| 65+                  | 46,5% | 46,0% | 49,3% | 39,7% | 48,6% | 44,4% | 55,60% | 65,50% | 45,8%      |

\* średnia (oszacowanie własne)

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

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

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

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

Powyżej opisana metoda oszacowania została wykorzystana w poprzedniej analizie ekonomicznej dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2014a, AOTMiT 2019a). Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 23 a szczegóły oszacowania w dokumencie MS Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 23. Śmiertelność IChP, ZOMR i posocznicy oszacowana na podstawie danych KOROUN i danych z Rumunii.

| Grupa wiekowa [lata] | IChP   | ZOMR    | Inne IChP niż ZOMR |
|----------------------|--------|---------|--------------------|
| 18-49 lat            | -      | 0%*     | 0,9%*              |
| 50-64 lata           | -      | 79,27%* | 27,7%*             |
| 65+                  | 45,75% | 84,1%   | 43,4%              |

\* oszacowanie na podstawie danych z Rumunii na podstawie stosunku śmiertelności w grupie 65+ a w grupie 50-64 i 18-49 lat. Dane z KOROUN były raportowane dla innych grup wiekowych, co zmniejszałoby wiarygodność oszacowań. Szczegółowe oszacowanie w pliku excel dołączonym do wniosku

### 2.6.3.2 Śmiertelność zapalenia płuc

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

Tab. 24. Śmiertelność w wyniku albo z powodu zapalenia płuc leczonego w szpitalu. Oszacowanie na podstawie danych NFZ z 2019 roku (NFZ 2019).

| Grupa wiekowa | Śmiertelność |
|---------------|--------------|
| 18-49 lat     | 3,7%         |
| 50-64 lata    | 7,8%         |
| 65-74 lata    | 10,9%        |
| ≥75. r.ż.     | 20,2%        |

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

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

Konserwatywnie założono, że zapalenie płuc w populacji poniżej 65. roku życia nie kończy się zgonem.

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

Tab. 25. Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie na podstawie danych GUS i danych NFZ z 2019 i 2018 roku (NFZ 2019, Statystyka JGP, GUS 2020).

| Grupa wiekowa [lata] | Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie |
|----------------------|---|
| 18-49 lat            | 0%  |
| 50-64 lata           | 0%  |
| 65-74 lata           | 3,5%  |
| ≥75 lat              | 22,0%   |

### 2.6.3.3 Ogólna śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność ogólną. Wartości wprowadzone do modelu oszacowano na podstawie danych GUS dla 2019 roku (GUS 2019). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w dokumencie MS Excel dołączonym do wniosku. Nie uwzględniono danych z 2020 roku z uwagi na trwającą w tym czasie pandemię COVID-19. Pandemia COVID-19 wiązała się ze

zwiększeniem śmiertelności. Należy się spodziewać powrotu śmiertelności ogólnej do poziomu obserwowanego przed pandemią COVID-19.

Tab. 26. Śmiertelność ogólna w populacji na podstawie danych GUS dla 2019 roku.

| Grupa wiekowa | Roczna śmiertelność w przeliczeniu na 100 osób |
|---------------|--|
| 18-49 lat     | 0,14   |
| 50-64 lata    | 0,90   |
| 65-74 lata    | 2,3  |
| 75-84 lata    | 5,2  |
| 85+           | 14,6   |

Śmiertelność ogólną przeszacowano w zależności od grupy ryzyka, co umożliwiłoby bardziej precyzyjne modelowanie populacji chorych w przypadku, gdy śmiertelność na choroby pneumokokowe jest mocno zróżnicowana. Przyjęto, że ogólne ryzyko zgonu w populacji o umiarkowanym ryzyku i wysokim ryzyku wzrasta względem ryzyka w grupie o niskim ryzyku odpowiednio o 1,2 (Marbaix 2018).

Tab. 27. Ryzyko względne śmiertelności ogólnej w zależności od grupy ryzyka.

| Grupa wiekowa [lata] | Ryzyko względne       |                            |                        |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
|                      | Grupa niskiego ryzyka | Grupa umiarkowanego ryzyka | Grupa wysokiego ryzyka |
| 18-49 lat            | 1                     | 1,2                        | 1,2                    |
| 50-64 lata           | 1                     | 1,2                        | 1,2                    |
| 65-74 lata           | 1                     | 1,2                        | 1,2                    |
| 75-84 lata           | 1                     | 1,2                        | 1,2                    |
| ≥85 lat              | 1                     | 1,2                        | 1,2                    |

Ponadto śmiertelność ogólną skorygowano o zgony z powodu chorób pneumokokowych w celu uniknięcia podwójnego uwzględnienia tych zgonów. Szczegóły korekty umieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku na arkuszu „Zgony ogólne”.

Tab. 28. Skorygowana śmiertelność ogólna w zależności od grupy ryzyka.

| Grupa wiekowa [lata] | Grupa ryzyka         | Śmiertelność ogólna na 100 osób (wartość skorygowana o zgony z powodu chorób pneumokokowych) |
|----------------------|----------------------|--|
| 18-49                | Niskiego ryzyka      | 0,138  |
|                      | Umiarkowanego ryzyka | 0,164  |
|                      | Wysokiego ryzyka     | 0,158  |
| 50-64                | Niskiego ryzyka      | 0,858  |
|                      | Umiarkowanego ryzyka | 1,019  |
|                      | Wysokiego ryzyka     | 0,972  |

| Grupa wiekowa [lata] | Grupa ryzyka         | Śmiertelność ogólna na 100 osób (wartość skorygowana o zgony z powodu chorób pneumokokowych) |
|----------------------|----------------------|--|
| 65-74                | Niskiego ryzyka      | 2,131  |
|                      | Umiarkowanego ryzyka | 2,520  |
|                      | Wysokiego ryzyka     | 2,324  |
| 75-84                | Niskiego ryzyka      | 4,556  |
|                      | Umiarkowanego ryzyka | 5,228  |
|                      | Wysokiego ryzyka     | 4,266  |
| 85+                  | Niskiego ryzyka      | 12,902   |
|                      | Umiarkowanego ryzyka | 15,228   |
|                      | Wysokiego ryzyka     | 14,241   |

## 2.7 Koszty

### 2.7.1 Koszt szczepionki

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

Tab. 29. Cena szczepionki Apexxnar® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

| Cena zbytu netto [zł] | Cena detaliczna [zł] | Koszt NFZ [zł] | Koszt pacjenta [zł] | [REDACTED] | Koszt NFZ z uwzględnieniem RSS [zł] | Koszt wspólny z RSS [zł] |
|-----------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|
| [REDACTED]            | [REDACTED]           | [REDACTED]     | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]                          | [REDACTED]               |

### 2.7.2 Koszt leczenia IChP

#### 2.7.2.1 ZOMR

Koszt pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) oszacowano w oparciu o założenia wykonane w raporcie dla szczepionki Prevenar 13® złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2019a, AOTMiT 2021), tj.:

- pacjenci z ZOMR są leczeni w warunkach szpitalnych, według procedury JGP A57: Choroby zapalne układu nerwowego, gdyż nie zidentyfikowano innych grup, w których raportowane byłyby ZOMR o etiologii pneumokokowej;
- 56,8% hospitalizowanych z ZOMR wymaga pobytu na OIT; średnia długość pobytu na OIT wynosi 6,5 dnia (Beutels 2006, str. 20, Table 1, Vergison 2006),

- ze względu na brak danych o średniej punktacji TISS wśród pacjentów z ZOMR wymagających leczenia na OIT, w oparciu o skalę TISS-28 i hipotetyczne procedury wykonywane w tej grupie pacjentów, założono, że średnia punktacja TISS-28 wyniesie 30 punktów.

Ostateczny koszt leczenia pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oszacowano na 10 643,71 zł. Dane zamieszczono w Tab. 30. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 30. Zestawienie kosztów leczenia ZOMR (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 41/2022/DSOZ, Zarządzenie 1/2022/DSOZ).

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

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

### 2.7.2.2 IChP innej niż ZOMR

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

Koszty leczenia posocznicy pneumokokowej oszacowano w oparciu o założenia wykonane w raporcie dla szczepionki Prevenar 13® złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2019a, AOTMiT 2021), tj.:

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

Ostateczny koszt leczenia szpitalnego posocznicy pneumokokowej oszacowano na 8 320,79 zł. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej zamieszczono w Tab. 31. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 31. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 41/2022/DSOZ, Zarządzenie 1/2022/DSOZ).

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

† koszt po założeniu, że 5,82% hospitalizowanych z posocznicą wymaga pobytu na OIT, a średnia długość pobytu na OIT wynosi 0,57 dnia (patrz Tab. 32);

Tab. 32. Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006/ Beutels 2006, Table 1, str. 20).

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

### 2.7.3 Zapalenie płuc leczone w szpitalu

Koszt leczenia szpitalnego oszacowano na podstawie danych przekazanych przez NFZ (NFZ 2019, oraz wyceny JGP z Zarządzenia 4/2021/DSOZ dla D47 i Zarządzenia 41/2022/DSOZ dla pozostałych JGP). Zidentyfikowano 4 grupy JGP, w ramach których odbywało się leczenie zapalenia płuc pacjentów dorosłych w 2019 roku, tj. D17, D18, D47 i D48.

Zestawienie kosztów zamieszczono w Tab. 33. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

Obecnie (w 2022) nie jest już możliwe rozliczanie hospitalizacji w ramach D47. Grupa została usunięta z listy JGP, jednocześnie nie powstała nowa grupa JGP w obrębie zakresu D w

ramach której mogliby być leczeni pacjenci z zapaleniem płuc. Brak danych statystycznych uniemożliwia określenie jakie będą udziały pozostałych JGP w 2022. Na potrzeby analizy założono, że koszt leczenia pacjentów z zapaleniem płuc leczonych w szpitalu nie będzie mniejszy niż oszacowany koszt na podstawie danych z 2019 roku.

Tab. 33. Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w warunkach szpitalnych.

| Kod grupy  | Nazwa grupy                        | Udział w hospitalizacji* | Koszt grupy [zł]† |
|--|------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Grupa wiekowa 18-49  |                                    |                          |                   |
| D17  | D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA          | 3%**                     | 5 314,00          |
| D18  | ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE | 48%                      | 4 252,00          |
| D47  | ZAPALENIE PŁUC Z PW                | 5%                       | 2 370,00          |
| D48  | ZAPALENIE PŁUC BEZ PW              | 44%                      | 1 602,00          |
| Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 18-49 lat |                                    |                          | 3 022,50          |
| Grupa wiekowa 50-64 lata   |                                    |                          |                   |
| D17  | D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA          | 3%**                     | 5 314,00          |
| D18  | ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE | 50%                      | 4 252,00          |
| D47  | ZAPALENIE PŁUC Z PW                | 8%                       | 2 370,00          |
| D48  | ZAPALENIE PŁUC BEZ PW              | 39%                      | 1 602,00          |
| Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 50-64 lat |                                    |                          | 3 081,40          |
| Grupa wiekowa 65-74 lata   |                                    |                          |                   |
| D17  | D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA          | 2%**                     | 5 314,00          |
| D18  | ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE | 51%                      | 4 252,00          |
| D47  | ZAPALENIE PŁUC Z PW                | 12%                      | 2 370,00          |
| D48  | ZAPALENIE PŁUC BEZ PW              | 35%                      | 1 602,00          |
| Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 65-74 lat |                                    |                          | 3 116,61          |
| Grupa wiekowa ≥75. r.ż.  |                                    |                          |                   |
| D17  | D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA          | 1%**                     | 5 314,00          |
| D18  | ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE | 50%                      | 4 252,00          |
| D47  | ZAPALENIE PŁUC Z PW                | 19%                      | 2 370,00          |
| D48  | ZAPALENIE PŁUC BEZ PW              | 30%                      | 1 602,00          |
| Średni koszt zapalenia płuc leczonego szpitalnie dla grupy 75+       |                                    |                          | 3 102,43          |

\* dane z 2019 przekazane przez NFZ; † wycena grupy z zarządzenia 4/2021/DSOZ dla D47 i 41/2022/DSOZ dla pozostałych JGP; \*\* uwzględniono 32,04% wystąpień o etiologii J85.1 Ropień płuca z zapaleniem płuc (Statystyka JGP)

## 2.7.4 Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie

Koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc u dorosłych, bez względu na etiologię, oszacowano biorąc pod uwagę, że chorzy będą wymagali średnio 2 porad u lekarza rodzinnego i terapii antybiotykowej (Tab. 36). Przyjęto, że koszt porad wynosi 0 zł ze względu na rozliczanie kosztów podstawowej opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną niezależną bezpośrednio od liczby udzielonych pacjentowi porad.



Koszty antybiotykoterapii oszacowano w oparciu o wytyczne leczenia przygotowane na zlecenie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (Hryniewicz 2016). Dane z wytycznych uzupełniono o informacje z ChPL, jednak informacje w wytycznych były traktowane jako główne źródło danych. Zalecenia dotyczące dawek oraz substancji czynnej oraz czasu trwania antybiotykoterapii zamieszczono w Tab. 34. Oszacowanie jest zbieżne z oszacowaniem opisanym w raporcie złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2019a, AOTMiT 2021). Szczegóły oszacowania zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku.

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

Tab. 34. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii (Hryniewicz 2016).

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

Tab. 35. Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc (MZ 2022, DGL 2022).

| Antybiotykoterapia                |                                   | Założenia  | Komentarz  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Koszt z perspektywy płatnika [zł] | Koszt z perspektywy wspólnej [zł] |  |  |
| 14,18                             | 20,34                             | Amoksycylina w dawce zgodnej z wytycznymi, tj. 3x 1g przez 7 dni | Amoksycylina jest najskuteczniejszym antybiotykiem względem <i>S. pneumoniae</i> - główny patogen zapalenia płuc |

Tab. 36. Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie.

| Perspektywa         | Koszt leczenia [zł] | Źródło           |
|---------------------|---------------------|------------------|
| Perspektywa NFZ     | 14,18               | Tab. 35          |
| Perspektywa wspólna | 185,98              | Jahnz-Różyk 2010 |

## 2.8 Użyteczności

Model wymagał wprowadzenia wartości bazowych użyteczności. Wartości użyteczności pochodziły z publikacji Golicki 2021 (Tab. 37).

Tab. 37. Użyteczności bazowe dla osób zdrowych dla grup wiekowych występujących w modelu na podstawie Golicki 2021.

| Grupa wiekowa [lata] | Użyteczność |
|----------------------|-------------|
| 18-49 lat*           | 0,968       |
| 50-64 lata*          | 0,912       |
| 65-74 lata           | 0,860       |
| 75+                  | 0,760       |

\* szczegóły oszacowania zamieszczono w dokumencie excel dołączonym do wniosku

Wystąpienie choroby wiązało się ze zmniejszeniem użyteczności stanu zdrowia. Wartości zmniejszenia użyteczności poszukiwano w ramach przeglądu użyteczności. Zaktualizowano przegląd użyteczności opisany w raporcie HTA dla szczepionki Prevenar 13® w populacji 65+ z grup ryzyka (AOTMiT 2021b). W raporcie AOTMiT 2021b opisano przegląd systematyczny Shiri 2019. W ramach aktualizacji odnaleziono dodatkowy przegląd systematyczny użyteczności O'Reilly 2022.

Pozostano przy założeniach opisanych w raporcie AOTMiT 2021b, do których nie wniesiono uwag. Pozwala to zachować spójność założeń dotyczących użyteczności z analizą złożoną do Agencji. Alternatywne zestawy stały się podstawą do zestawów wykorzystanych w analizie wrażliwości. Poniżej opisano przyjęte założenia.

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

Analiza dostępnych danych wykazała, że zestaw opisany w Tab. 38 będzie najbardziej odpowiedni do oszacowania wpływu szczepień na jakość życia. Wartości te były tożsame z zestawami wykorzystywanymi w najnowszych opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących szczepionki Prevenar 13®. Takie podejście pozwala zachować spójność postrzegania zmniejszenia użyteczności z powodu chorób pneumokokowych w środowisku naukowym zajmującym się oceną efektywności kosztowej szczepień przeciw pneumokokom. Podsumowując wykorzystywany zestaw użyteczności można uznać za wiarygodny i odpowiedni do oceny efektywności kosztowej szczepień w świetle obecnie dostępnych danych.

Zmniejszenia użyteczności nie różnicowano w zależności od wieku.

**Tab. 38. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania chorób uwzględnionych w modelu.**

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

W raporcie dla Synflorix® złożonym do AOTMiT odnaleziono zestaw użyteczności dla chorób uwzględnionych w modelu (AOTMiT 2014b). Zestaw ten pochodzi z analizy złożonej w 2013 roku i zawiera wartości użyteczności bez wskazania publikacji źródłowych, co uniemożliwia weryfikację. Przegląd systematyczny użyteczności został oceniony przez analityków jako prawidłowy. Tym samym zestaw ten wykorzystano w analizie wrażliwości niniejszej analizy. Wartościami wymienionymi w Tab. 39 zastąpiono wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym.

**Tab. 39. Zestaw użyteczności z raportu dla Synflorix® wykorzystany w analizie wrażliwości (AOTMiT 2014b).**

| Jednostka chorobowa/powikłanie        | Zmniejszenie użyteczności |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Posocznica                            | 0,0186                    |
| ZOMR                                  | 0,0342                    |
| Zapalenie płuc z hospitalizacją       | 0,0115                    |
| Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie | 0,0070                    |

W przeglądzie Shiri 2019 opisano publikację Galante 2011 raportującą użyteczności dla stanów zdrowia z modelu wyznaczone metodą EQ-5D. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej opierającej się na tych wartościach. Aby oszacować zmniejszenie użyteczności na epizod konieczne były założenia dotyczące czasu trwania epizodu. W oparciu o wartości użyteczności dla populacji brytyjskiej oraz wykonane założenia przygotowano zestaw użyteczności do wprowadzenia do modelu (Tab. 40). Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w dokumencie elektronicznym dołączonym do wniosku.

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

Tab. 40. Zestaw użyteczności na podstawie publikacji Galante 2011.

| Stan zdrowia              | Użyteczność dla populacji Wielkiej Brytanii (średnia) | Zmniejszenie względem wartości bazowej w Polsce† | Liczba dni trwania choroby | Oszacowane zmniejszenie użyteczności na epizod | Komentarz  |
|---------------------------|---|--|----------------------------|--|--|
| ZOMR                      | -0,3300   | 1,152  | 13                         | 0,0410   | Liczba dni jak w statystykach JGP za 2019 dla grupy 61+*   |
| Posocznica                | -0,2950   | 1,117  | 12                         | 0,0367   |  |
| ZP z hospitalizacją       | 0,0350  | 0,787  | 9                          | 0,0194   |  |
| ZP leczone ambulatoryjnie | 0,5080  | 0,314  | 9                          | 0,0077   | Liczba dni jak dla zapalenia płuc leczonego szpitalnie (założono, że leczenie trwa tyle samo, choć sama choroba ma lżejszy przebieg) |

\* wykorzystano dane dla grupy 61+ z uwagi na brak danych dla grupy 65+, co nie stanowi dużego ograniczenia, gdyż mediana liczby dni hospitalizacji dla większości JGP nie różniła się pomiędzy grupą 61-80 lat a 81+; † wartość użyteczności to średnia ważona użyteczności wprowadzonych do modelu (patrz Tab. 37), wagę oszacowano na podstawie liczebności populacji

W przeglądzie O'Reilly 2022 zamieszczono publikację Mangen 2017 oraz Oppong 2016. W Mangen 2017 oceniono wpływ zapalenia płuc leczonego w szpitalu na jakość życia w okresie roku od wystąpienia zdarzenia. W publikacji Oppong 2016 oceniono wpływ wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych leczonej ambulatoryjnie na jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Na podstawie danych oszacowano zmniejszenie użyteczności na epizod na 0,0062. Wartości zmniejszenia użyteczności dla zapalenia płuc w tych publikacjach są większe niż przyjęte w scenariuszu podstawowym. Zestaw tych wartości wykorzystano w scenariuszu analizy wrażliwości.

Tab. 41. Zestaw użyteczności do analizy wrażliwości wartości dla zapalenia płuc zmienione na podstawie danych z Mangen 2017 (zapalenie płuc z hospitalizacją), Oppong 2016 (zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie).

| Jednostka chorobowa/powikłanie        | Zmniejszenie użyteczności | Źródło                                  |
|---------------------------------------|---------------------------|---|
| Posocznica                            | 0,1300                    | Bennett 2000                            |
| ZOMR                                  | 0,1300                    | Bennett 2000                            |
| Zapalenie płuc z hospitalizacją       | 0,1100                    | Mangen 2017 (wartość dla osób żyjących) |
| Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie | 0,0062                    | Oppong 2016                             |

## 2.9 Zestawienie parametrów modelu

Tab. 42. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego.

| Parametr   | Założenie/Wartość   |
|--|---|
| Stopa dyskontowa   | 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych   |
| Perspektywa  | NFZ, wspólna  |
| Horyzont analizy   | Dożywni (do 100.r.ż.)   |
| Podział na grupy wiekowe   | 18-49, 50-64, 65-74 lata, 75-84 lata, ≥85 lat   |
| Liczebność populacji   | Według danych GUS z 2021, Tab. 2  |
| Dystrybucja grup ryzyka (niskiego, umiarkowanego, wysokiego ryzyka) Tab. 4 | Według danych z Mangen 2015 (Tab. 3)  |
| Zapadalność na ZOMR w zależności od grupy ryzyka                           | Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względnego między grupami ryzyka (van Hoek 2012) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 11  |
| Zapadalność na IChP inne niż ZOMR w zależności od grupy ryzyka             | Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 12   |
| Zapadalność na ZP leczone w szpitalu w zależności od grupy ryzyka          | Oszacowana na podstawie danych przekazanych przez NFZ dla 2019 roku, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w * brak danych dla populacji <65. r.ż. Założono, że ryzyko względne w tej grupie wiekowej będzie takie jak obserwowane dla grupy 65-74 lata<br>Tab. 14. |
| Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w zależności od grupy ryzyka      | Oszacowana na podstawie danych z badania Harat 2016, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 18.   |
| Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej                             | 27,3% według Said 2013  |
| Skuteczność względem IChP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka       | Na podstawie danych z badania CAPITA. Skuteczność zróżnicowana względem wieku Dane z analizy Mangen 2015  |
| Skuteczność względem ZP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka         | Na podstawie danych z badania CAPITA. Skuteczność zróżnicowana względem wieku Dane z analizy Mangen 2015  |
| Skuteczność względem IChP w grupie wysokiego ryzyka                        | 78% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003   |

| Parametr   | Założenie/Wartość  |
|--|--|
| Skuteczność względem ZP w grupie wysokiego ryzyka                  | 65% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003  |
| Czas utrzymywania się skuteczności szczepień                       | 5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat. Brak skuteczności po 16 latach od zaszczepienia za Mangen 2015   |
| Pokrycie serotypowe dla szczepionki                                | 79,9% na podstawie danych KOROUN z 2021 roku<br>Założono, że pokrycie serotypowe szczepionki dla zapaleń płuc jest takie samo jak pokrycie serotypowe szczepionki dla IChP. Nie odnaleziono polskich danych o pokryciu serotypowym dla zapaleń płuc. |
| Śmiertelność IChP  | Na podstawie danych KOROUN oraz danych z Rumunii, według metodyki opisanej w AOTMIT 2014a, AOTMiT 2019a. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 23   |
| Śmiertelność ZP leczonego szpitalnie                               | Na podstawie danych przekazanych przez NFZ z 2019 roku. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 24  |
| Śmiertelność ZP leczonego ambulatoryjnie                           | Na podstawie danych GUS o zgonach z powodu ZP oraz danych o zgonach w szpitalu z danych NFZ. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 25   |
| Śmiertelność ogólna  | Na podstawie danych GUS z 2019 roku. Wyniki oszacowań zamieszczono w Tab. 26   |
| Koszt szczepionki  | [REDACTED]   |
| Koszt leczenia ZOMR  | 10 643,71 zł   |
| Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR                                 | 8 320,79 zł  |
| Koszt leczenia szpitalnego ZP                                      | Tab. 33  |
| Koszt leczenia ambulatoryjnego ZP                                  | Tab. 36  |
| Użyteczność stanu zdrowia  | Tab. 37  |
| Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZOMR                        | 0,0232   |
| Zmniejszenie użyteczności wynikające z IChP innej niż ZOMR         | 0,0079   |
| Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZP leczonego w szpitalu     | 0,0060   |
| Zmniejszenie użyteczności wynikające z ZP leczonego ambulatoryjnie | 0,0040   |

## 2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu

Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 55 586 zł. Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 166 758 zł/QALY.

## **2.11 Analiza wrażliwości**

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

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

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 43.

Tab. 43. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

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



| Nr scenariusza | Zmieniany parametr/założenie                                 | Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym   | Wartość/założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie   |
|----------------|--|---|--|--|
| 5*             | Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie                     | Harat 2016 z korektą  | Harat 2016 bez korekty                   | Wykonano scenariusz na wartościach bez korekty   |
| 6*             | Korekta o efekt pośredni powszechnych szczepień dzieci PCV10 | Zapadalności na choroby z uwzględnieniem korekty o efekt pośredni powszechnych szczepień dzieci PCV10 | Brak korekty                             | Dostępne ostatnie dane epidemiologiczne dla IChP obejmują okres pandemii COVID-19. W tym czasie znacząco spadła zapadalność na IChP. Z uwagi na podobny sposób rozprzestrzeniania do koronawirusa. Na zmniejszenie zapadalności najprawdopodobniej w największym stopniu wpłynęły wprowadzone obostrzenia. Efekt pośredni oszacowano na podstawie udziału serotypów szczepionkowych w ogóle zarejestrowanych przypadków. Wyniki analizy Hanquet 2018 wskazują, że w krajach w których wprowadzono powszechne szczepienia dzieci tylko szczepionką PCV10 obserwowano 1% zmniejszenia zapadalności na IChP w grupie 65+ (95%CI: -21%; 18%, brak istotności statystycznej). Stąd też w ramach analizy wrażliwości odstępiono od korekty o efekt pośredni. |
| 7a, 7b         | Odsetek ZP o etiologii pneumokokowej                         | 27,3%‡  | 11%‡ (7a)<br>42%‡ (7b)                   | Wartość w scenariuszu podstawowym pochodziła z metaanalizy wielu badań. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z polskiego badania Harat 2016. W badaniu Harat 2016 odsetek ZP o etiologii pneumokokowej jest niski względem wartości wskazywanych w polskich wytycznych (Hryniewicz 2016). Jak wskazują sami autorzy badania odsetek ten jest zaniżony wskazując wcześniejszą antybiotykoterapię jako jeden z możliwych powodów takiego wyniku w populacji badanej. Jako wartość maksymalną przyjęto wartość wskazywaną w polskich wytycznych Hryniewicz 2016.  |

| Nr scenariusza | Zmieniany parametr/założenie   | Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym   | Wartość/założenie w analizie wrażliwości  | Uzasadnienie  |
|----------------|--|---|---|---|
| 8a,* 8b*       | Czas utrzymywania się skuteczności szczepień                               | 5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat i braku skuteczności po 16 latach od zaszczepienia (za Mangen 2015)                    | liniowy spadek skuteczności szczepienia po 5 latach (8a)<br>5% roczny spadek od 5 do 16 lat od szczepienia (8b)   | Brak badań dotyczących utrzymywania się efektu szczepień w populacji docelowej. Dane z badania CAPITA potwierdzają brak spadku skuteczności szczepień w okresie 5 lat od zaszczepienia. Założenia o utrzymywaniu się efektu szczepień są założeniami arbitralnymi za publikacją Mangen 2015. Skrajne scenariusze pozwalają na sprawdzenie wpływu tego ograniczenia na wyniki analizy. |
| 9a*, 9b*, 9c*  | Spadek użyteczności związanych z chorobami                                 | Według Bennett 2000 i Melegaro 2004   | Zestaw z raportu AOTMiT 2014b dla szczepionki Synflorix (9a)<br>Zestaw z publikacji Galante 2011 wraz z założeniami opisanymi w AOTMiT 2019a (9b)<br>Zestaw w oparciu o dane z Mangen 2017 i Oppong 2016 (9c) | Użyteczności według Bennett 2000 i Melegaro 2004 były wykorzystywane w wielu opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących efektywności szczepień przeciwko pneumokokom. W analizie wrażliwości wykorzystano inne zestawy w celu sprawdzenia wpływu zmiany tego parametru na wyniki analizy.   |
| 10             | Stopy dyskontowe   | 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów   | 0% dla efektów i kosztów zdrowotnych  | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie ma szczególnie duży wpływ na technologie medyczne przynoszące zysk zdrowotny przez całe życie pacjenta   |
| 11a*, 11b*     | Koszty leczenia chorób   | Jak w rozdziale 2.7   | 11a +20%<br>11b -20%  | Sprawdzenie jak zmiana kosztów leczenia chorób wpłynie na efektywność kosztową szczepienia  |
| 12*            | Skuteczność szczepionki względem ZP i odsetek ZP o etiologii pneumokokowej | Skuteczność szczepionki względem ZP na podstawie danych z badania CAPITA, odsetek ZP o etiologii pneumokokowej z badań z krajów rozwiniętych ujętych w publikacji Said 2013 | Skuteczność szczepionki względem ZP na podstawie badania obserwacyjnego McLaughlin 2018 i odsetek ZP o etiologii pneumokokowej z badań europejskich ujętych w publikacji Welte 2012                           | W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z badania obserwacyjnego, które oceniało skuteczność szczepień w praktyce klinicznej. Wykorzystano również informację o odsetku ZP o etiologii pneumokokowej z badań z terenu Europy. Konserwatywnie założono, że skuteczność względem ZP będzie wynosić 70,1% dla grupy 65-74 lat. Średnia wieku w badaniu                            |

| Nr scenariusza | Zmieniany parametr/założenie | Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym | Wartość/założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie  |
|----------------|------------------------------|---|--|---|
|                |                              |   |  | <p>McLaughlin 2018 wynosiła 76 lat. Zmniejszenie skuteczności w następnych grupach wiekowych będzie analogiczne do obserwowanego w badaniu CAPITA. Założono, że skuteczność w grupie wysokiego ryzyka będzie stanowić 65% skuteczności w grupie o umiarkowanym ryzyku. Jest to założenie konserwatywne z uwagi, że w badaniu McLaughlin 2018 odsetek osób z grupy wysokiego ryzyka wynosił ok. 46%. Można obserwować, że odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy regionami świata. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie dane z publikacji Said 2013. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono wyniki w oparciu o dane z regionu, tj. Europy.</p> |

\* dane wejściowe do modelu zamieszczono w arkuszu „Dane wejściowe AW” pliku excel dołączonym do wniosku; ‡ wartość wpisywana w modelu na zakładce VT-NBP

## 2.12 Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 700 symulacji. Listę uwzględnionych parametrów oraz rozkład zmienności określono w poniższej tabeli. Szczegóły zamieszczono w dokumencie elektronicznym.

Tab. 44. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

| Parametr   | Rozkład      |
|--|--------------|
| Zapadalność na choroby (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)                 | Beta         |
| Użyteczność stanu zdrowia  | Beta         |
| Spadek użyteczności związany z chorobą (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie) | Beta         |
| Śmiertelność (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)                           | Beta         |
| Skuteczność PPSV23   | Trójkątny    |
| Skuteczność szczepienia PCV13 (dla IChP i ZP)  | Beta         |
| Koszty medyczne (ZOMR, inne IChP, ZP z hospitalizacją, ZP leczone ambulatoryjnie)                        | Log-normalny |

## 2.13 Dyskontowanie

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

## 2.14 Walidacja

### 2.14.1 Walidacja wewnętrzna

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

### 2.14.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono analizy ekonomicznej dotyczącej opłacalności stosowania szczepionki Apexxnar® w populacji 65+ w porównaniu z brakiem szczepień.

Model z niniejszej analizy porównano z modelem zastosowanym w analizie złożonej do AOTMiT dla szczepionki Prevenar 13 w populacji 65+ z grup ryzyka.

Struktura obu modeli jest taka sama. Uwzględniono wystąpienie IChP, zapalenia płuc (z hospitalizacją i leczonych ambulatoryjnie). Skuteczność szczepień względem stereotypów szczepionkowych, zestaw użyteczności dla zdarzeń, metoda szacowania kosztów zdarzeń oraz źródła danych epidemiologicznych były takie same w obu modelach.

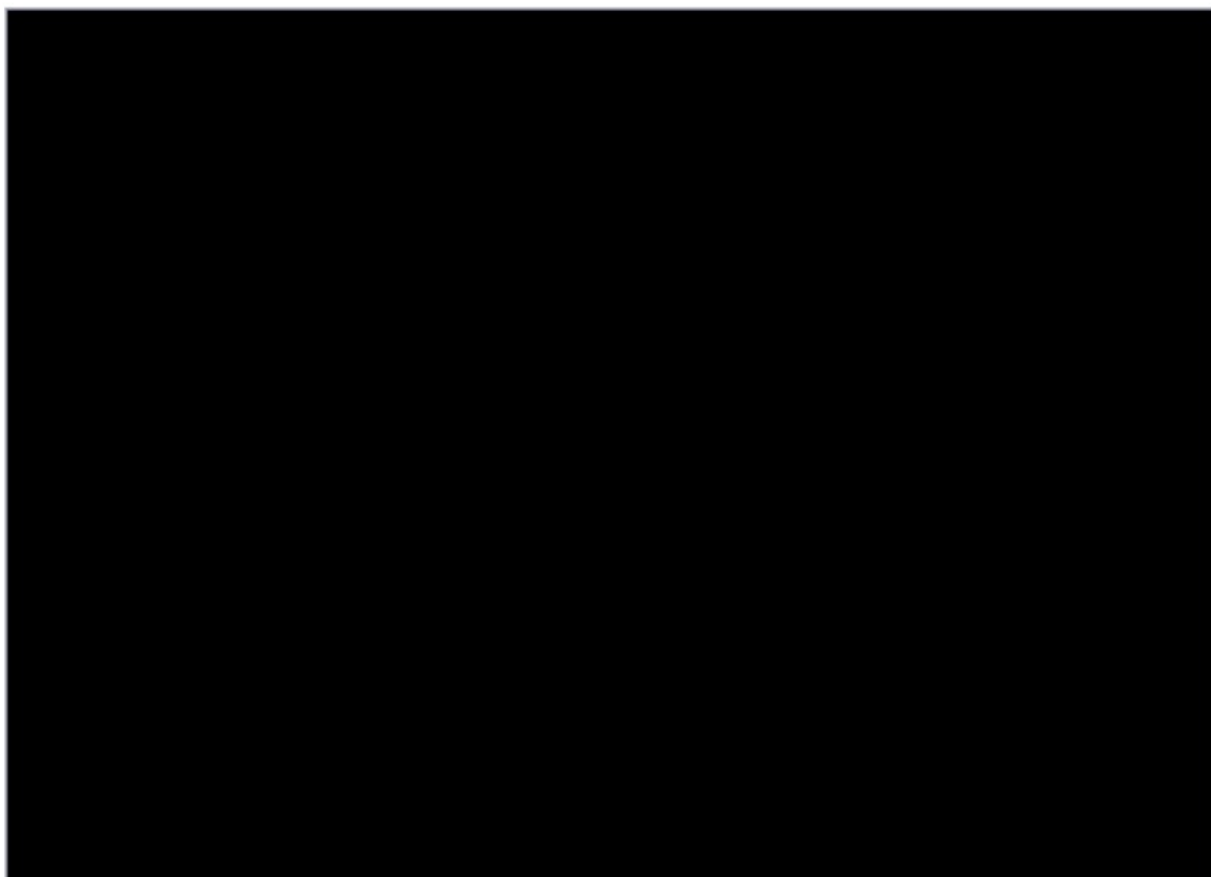
W niniejszym modelu wykonano korektę o efekt pośredni, której nie zastosowano w raporcie dla szczepionki Prevenar 13® z uwagi na wyniki analizy Hanquet 2018. Ponadto zróżnicowano populacyjne ryzyko zgonu w zależności od grupy ryzyka, co jest założeniem konserwatywnym względem raportu AOTMiT 2021b.

### **2.14.3 Walidacja zewnętrzna**

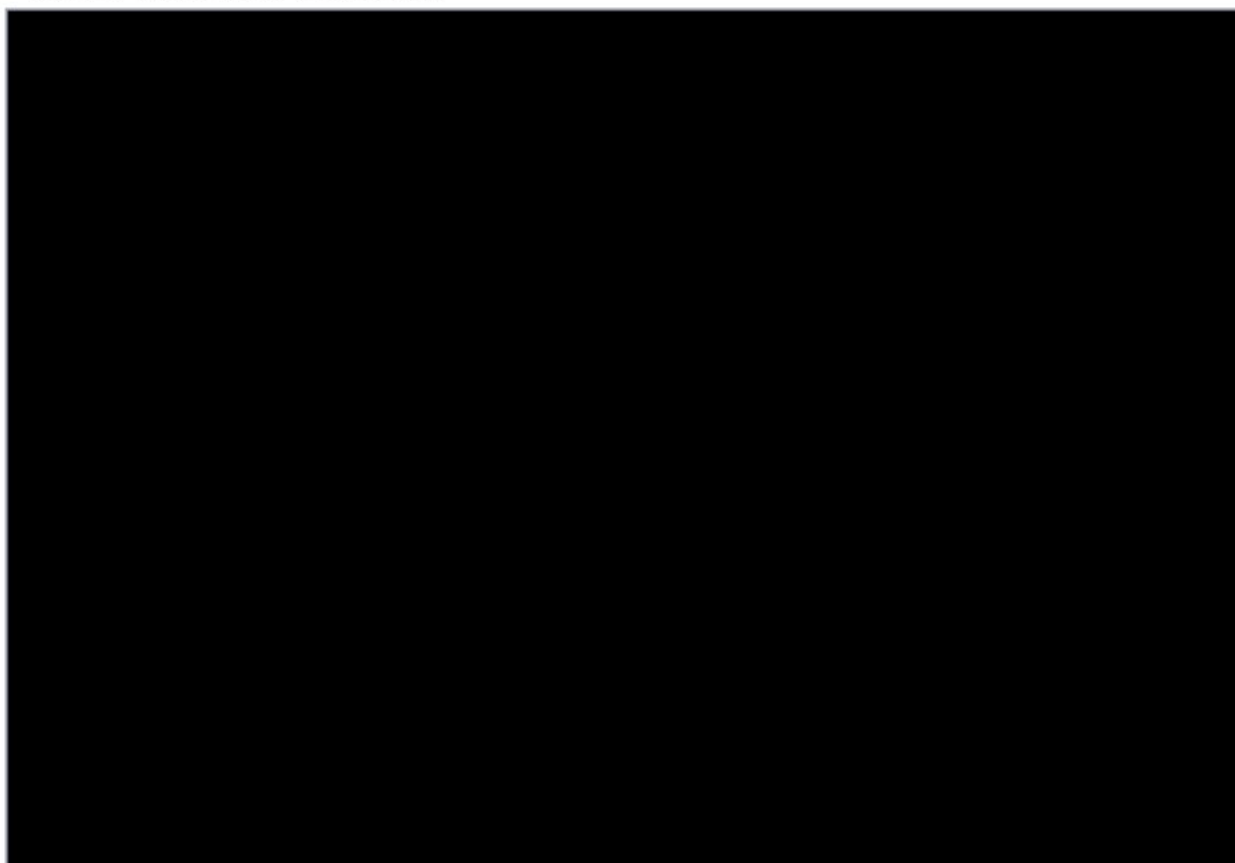
W analizie wykorzystano dane z badania CAPITA, którego okres obserwacji wyniósł ok. 4 lata. Analiza post hoc z badania CAPITA wykazała brak utraty skuteczności przez 5 lat od szczepienia. Ponadto dane nie wskazywały na utratę skuteczności (Patterson 2016).



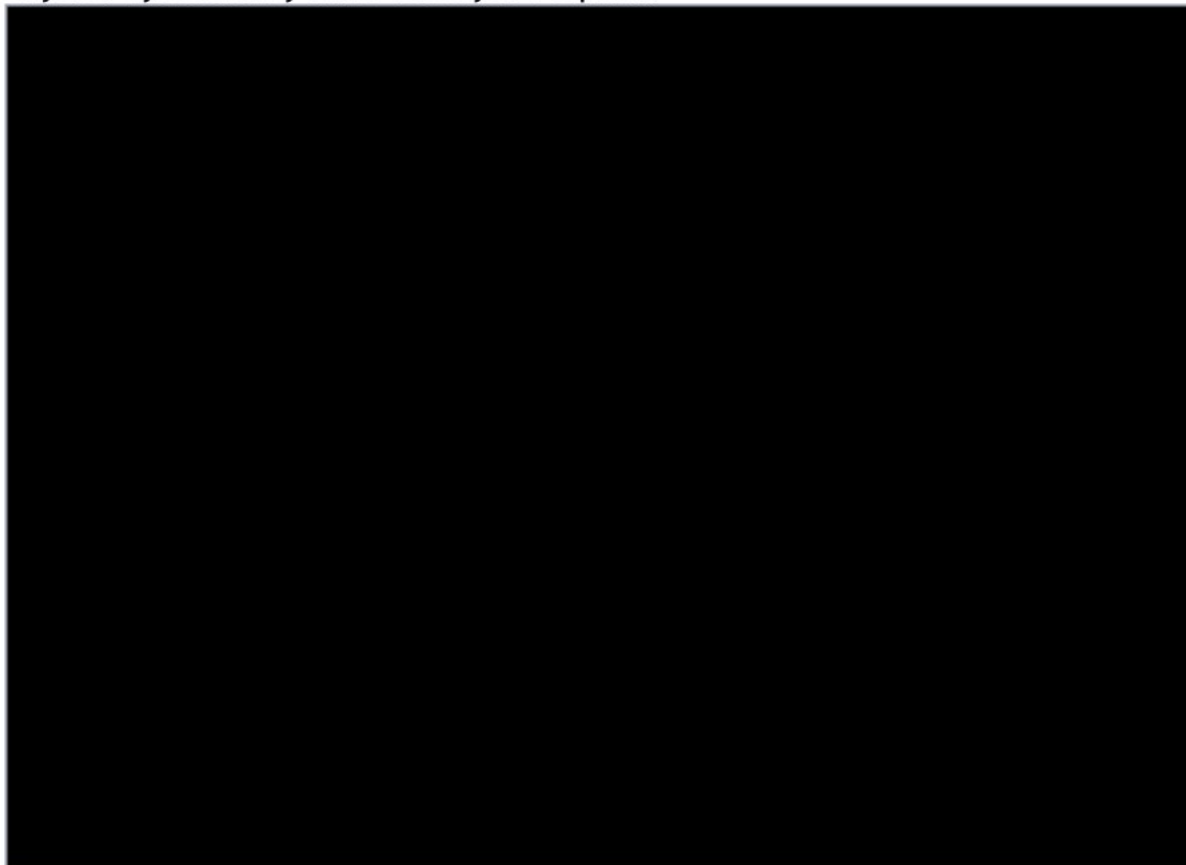
**Ryc. 5. Wyniki analizy dla IChP innego niż ZOMR.**



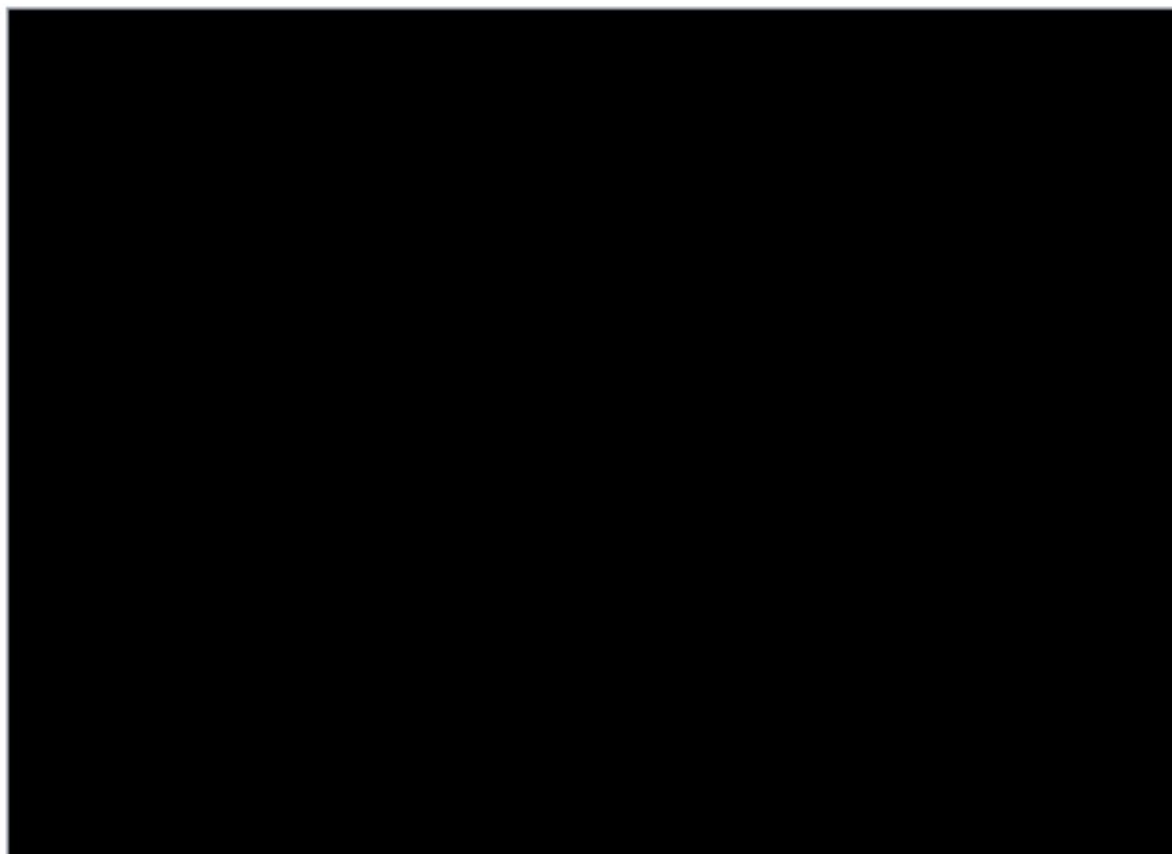
**Ryc. 6. Wyniki analizy dla ZOMR.**



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

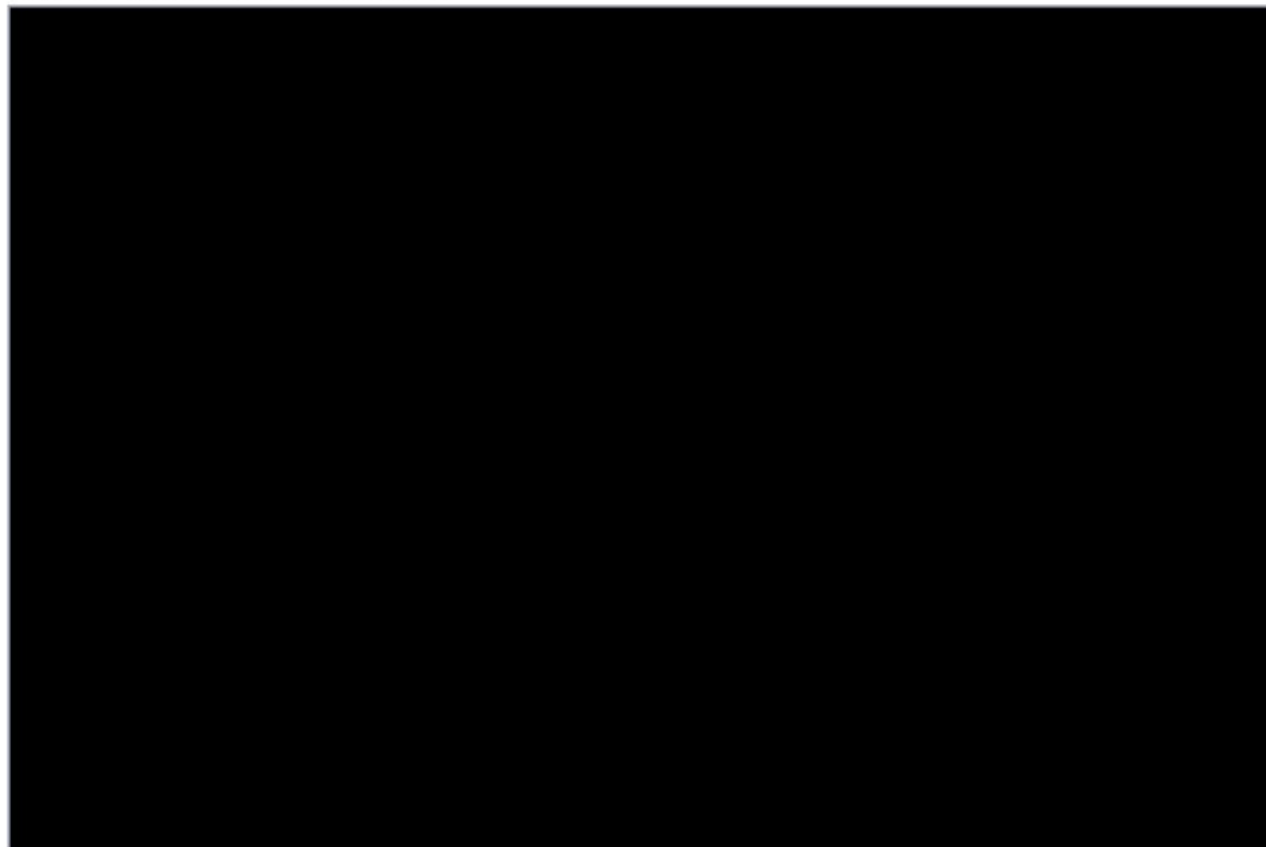


**Ryc. 8. Wyniki analizy dla ZP leczonych ambulatoryjnie.**





Ryc. 9. Wyniki analizy dla zgonów.



## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Analiza scenariuszowa

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana odsetka zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej na odsetek raportowany w badaniu Harat 2016 (zmiana ICUR [REDACTED] atz Tab. 47). Należy jednak ostrożnie interpretować wyniki tej analizy z uwagi na fakt, że autorzy badania Harat 2016 wskazywali, że odsetek w ich badaniu jest zaniżony. Jako jeden z możliwych powodów tak niskiego odsetka ZP o etiologii pneumokokowej wskazano stosowanie przed przeprowadzeniem badania antybiotykoterapii. Scenariusz ten można uznać za bardzo konserwatywny. Mimo to wartości ICUR w tym scenariuszu nie przekraczają wartości progu efektywności kosztowej.

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

Pozostałe testowane parametry miały relatywnie mały wpływ na wyniki analizy [REDACTED] i nie zmieniają wniosków analizy o efektywności szczepienia w grupie docelowej.

Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Perspektywa | Czy RSS | PCV20 QALY na osobę | Brak szczepień QALY na osobę | Różnica QALY na osobę | PCV20 koszt całkowity na osobę [zł] | Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł] | Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa [zł] | Zmiana względem sc. podstawowego |
|------------|-------------|---------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|----------------|-------------------|----------------------------------|
| 1          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 1          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 1          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 1          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 2          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 2          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 2          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 2          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 3          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 3          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 3          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 3          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 4          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 4          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 4          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 4          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |

| Scenariusz | Perspektywa | Czy RSS | PCV20 QALY na osobę | Brak szczepień QALY na osobę | Różnica QALY na osobę | PCV20 koszt całkowity na osobę [zł] | Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł] | Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa [zł] | Zmiana względem sc. podstawowego |
|------------|-------------|---------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|----------------|-------------------|----------------------------------|
| 5          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 5          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 5          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 5          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 6          | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 6          | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 6          | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 6          | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7a         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7a         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7a         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7a         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7b         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7b         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7b         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 7b         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8a         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |

| Scenariusz | Perspektywa | Czy RSS | PCV20 QALY na osobę | Brak szczepień QALY na osobę | Różnica QALY na osobę | PCV20 koszt całkowity na osobę [zł] | Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł] | Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa [zł] | Zmiana względem sc. podstawowego |
|------------|-------------|---------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|----------------|-------------------|----------------------------------|
| 8a         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8a         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8a         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8b         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8b         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8b         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 8b         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9a         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9a         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9a         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9a         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9b         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9b         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9b         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9b         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9c         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9c         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |

| Scenariusz | Perspektywa | Czy RSS | PCV20 QALY na osobę | Brak szczepień QALY na osobę | Różnica QALY na osobę | PCV20 koszt całkowity na osobę [zł] | Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł] | Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa [zł] | Zmiana względem sc. podstawowego |
|------------|-------------|---------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|----------------|-------------------|----------------------------------|
| 9c         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 9c         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 10         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 10         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 10         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 10         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11a        | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11a        | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11a        | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11a        | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11b        | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11b        | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11b        | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 11b        | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 12         | NFZ         | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 12         | NFZ         | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |
| 12         | Wspólna     | bez RSS | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |

| Scenariusz | Perspektywa | Czy RSS | PCV20 QALY na osobę | Brak szczepień QALY na osobę | Różnica QALY na osobę | PCV20 koszt całkowity na osobę [zł] | Brak szczepień koszt całkowity na osobę [zł] | Różnica w koszcie całkowitym na osobę [zł] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa [zł] | Zmiana względem sc. podstawowego |
|------------|-------------|---------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|----------------|-------------------|----------------------------------|
| 12         | Wspólna     | RSS     | ██████              | ██████                       | ██████                | ██████                              | ██████                                       | ██████                                     | ██████         | ██████            | ██████                           |

### 3.2.2 Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wniosek o efektywności kosztowej szczepienia w populacji docelowej (Tab. 48). Szczepienie było efektywne kosztowo w 100% symulacji dla perspektywy NFZ i 100% symulacji z perspektywy wspólnej zarówno w wariacie z uwzględnieniem RSS (Ryc. 10, Ryc. 11), jak i bez RSS (Ryc. 12, Ryc. 13).

Tab. 48. Wyniki analizy probabilistycznej.

| Ćwiartka    | $\Delta$ koszty     | $\Delta$ QALY     | ICUR                      | ICUR vs próg | Perspektywa NFZ z RSS |             | Perspektywa NFZ bez RSS |             | Perspektywa wspólna z RSS |             | Perspektywa wspólna bez RSS |             |
|-------------|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------|-----------------------|-------------|-------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|
|             |                     |                   |                           |              | Liczba symulacja      | % symulacji | Liczba symulacja        | % symulacji | Liczba symulacja          | % symulacji | Liczba symulacja            | % symulacji |
| Dolna prawa | $\Delta$ koszty < 0 | $\Delta$ QALY > 0 | Dominacja PCV20           | -            | 0                     | 0%          | 0                       | 0%          | 0                         | 0%          | 0                           | 0%          |
| Górna prawa | $\Delta$ koszty > 0 | $\Delta$ QALY > 0 | ICUR > 0                  | ICUR < próg  | 700                   | 100%        | 700                     | 100%        | 700                       | 100%        | 700                         | 100%        |
| Dolna lewa  | $\Delta$ koszty < 0 | $\Delta$ QALY < 0 | ICUR > 0                  | ICUR < próg  | 0                     | 0%          | 0                       | 0%          | 0                         | 0%          | 0                           | 0%          |
| Górna prawa | $\Delta$ koszty > 0 | $\Delta$ QALY > 0 | ICUR > 0                  | ICUR > próg  | 0                     | 0%          | 0                       | 0%          | 0                         | 0%          | 0                           | 0%          |
| Dolna lewa  | $\Delta$ koszty < 0 | $\Delta$ QALY < 0 | ICUR > 0                  | ICUR > próg  | 0                     | 0%          | 0                       | 0%          | 0                         | 0%          | 0                           | 0%          |
| Górna lewa  | $\Delta$ koszty > 0 | $\Delta$ QALY < 0 | Dominacja braku szczepień | -            | 0                     | 0%          | 0                       | 0%          | 0                         | 0%          | 0                           | 0%          |

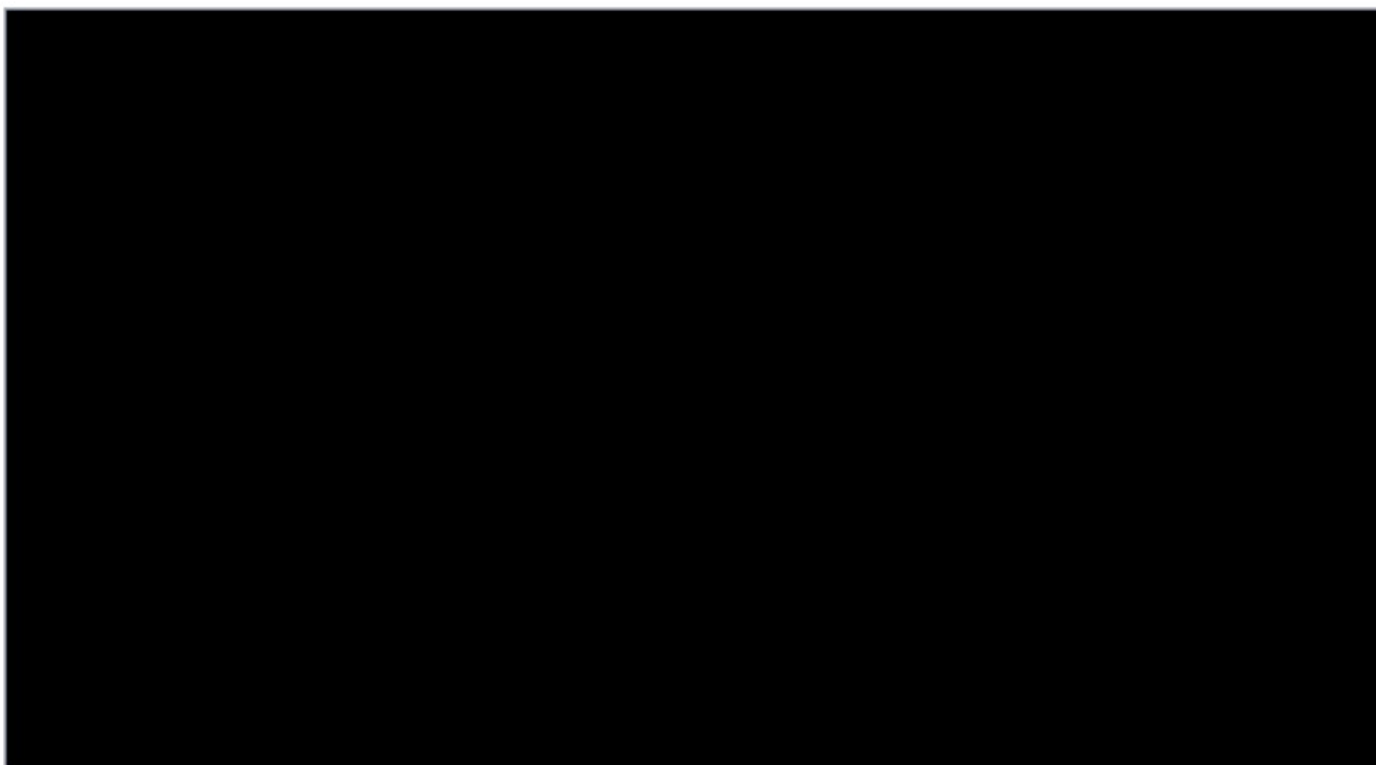
Komentarz: w tabeli przedstawiono wyniki 4 PSA (4 ostatnie kolumny), wiersze oznaczają możliwe warianty wyników analizy w zależności od różnicy w kosztach, różnicy w QALY, i wartości ICUR poniżej lub powyżej progu efektywności kosztowej. W kolumnie pierwszej zamieszczono informację w jakiej ćwiartce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



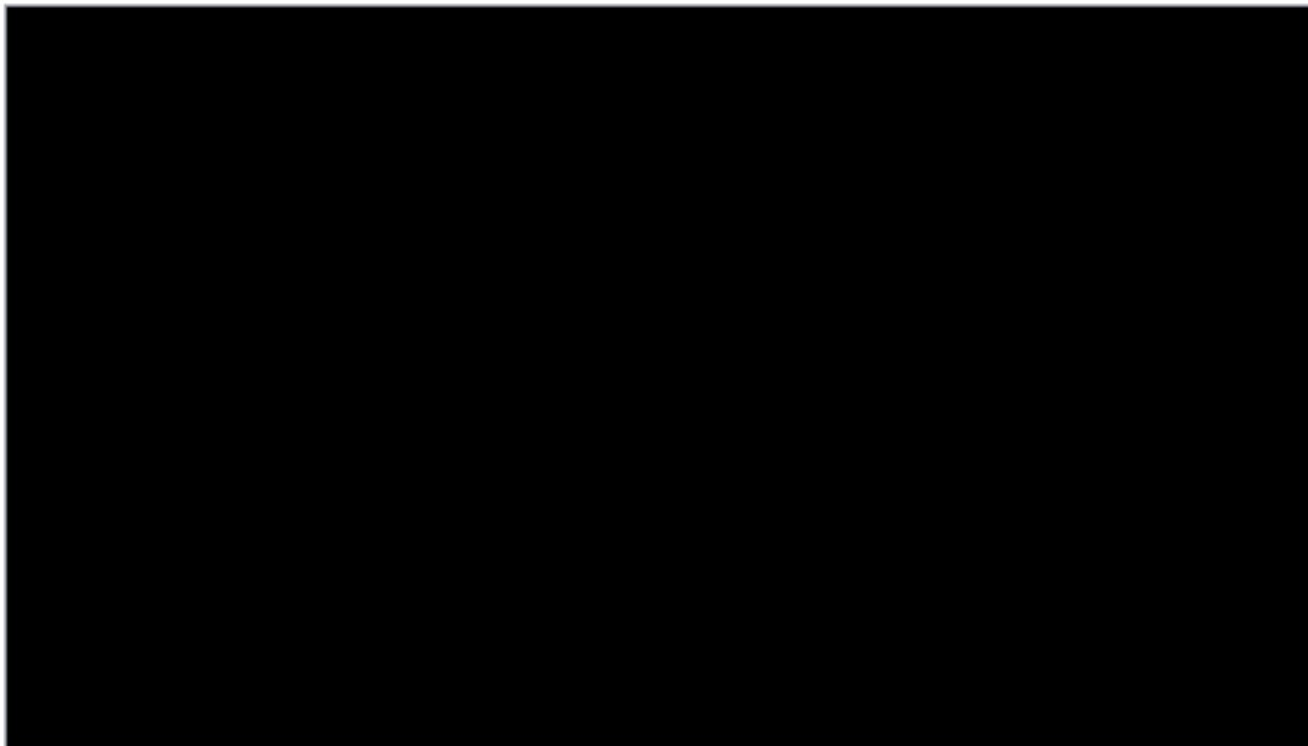
**Ryc. 10. Wyniki PSA: perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.**



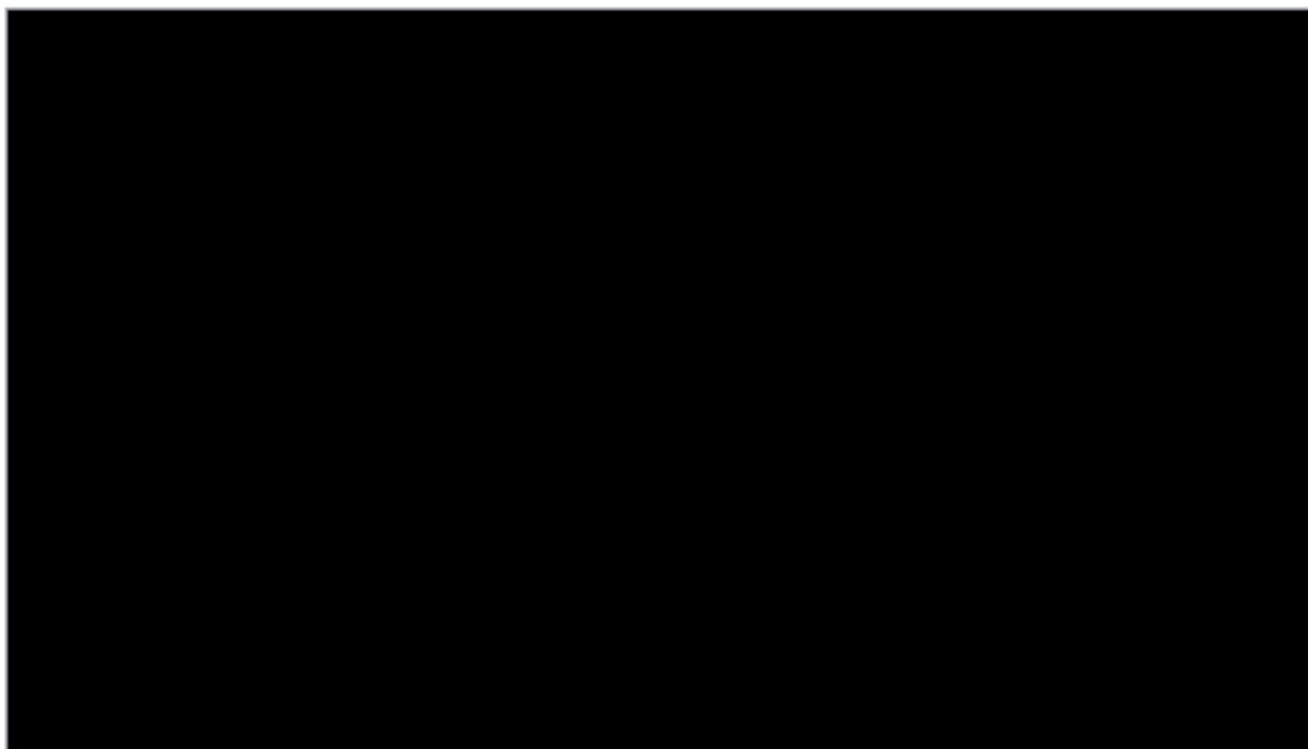
**Ryc. 11. Wyniki PSA: perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS.**



Ryc. 12. Wyniki PSA: perspektywa NFZ bez RSS.



Ryc. 13. Wyniki PSA: perspektywa wspólna bez RSS.



## 4 Ograniczenia

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

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

Nie odnaleziono również polskich danych dotyczących rozpowszechnienia grup ryzyka. W analizie wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015). Opis grup ryzyka w Mangen 2015 jest najbardziej zbliżony do opisu grup ryzyka we wniosku refundacyjnym dla szczepionki Preve-nar 13 (AOTMiT 2021a). Użycie danych z innego państwa europejskiego, zamiast z Polski, nie stanowi dużego ograniczenia - odsetek osób stanowiących grupę podwyższonego ryzyka jest podobny w analizowanych krajach. Oszacowany odsetek pacjentów należących do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka w populacji 65+ będzie wynosił 44% i jest zbliżony do odsetka raportowanego przez Agencję (48%, AOTMiT 2021a).

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

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

## 5 Dyskusja

Szczepienia przeciw pneumokokom rekomendowane są osobom, które mają osłabiony układ odpornościowy, są przewlekle chore (np. chorym na cukrzycę, choroby serca i płuc, przewlekle choroby wątroby i niewydolność nerek, a także osobom nadużywającym alkoholu, palaczom) oraz osobom powyżej 50 roku życia. Szczepionka Prevenar 13 uzyskała pozytywną decyzję refundacyjną we wskazaniu u osób po 65. roku życia z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej.

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

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

Do modelu wprowadzono polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności ogólnej na IChP i ZP. Wykorzystano dane z innych krajów europejskich do zróżnicowania zapadalności w zależności od grupy ryzyka z uwagi na brak polskich danych w tym obszarze. Do zróżnicowania zapadalności IChP wykorzystano dane brytyjskie (van Hoek 2012 za Marbaix 2018), natomiast do zróżnicowania zapadalności na ZP - dane belgijskie (Marbaix 2018). Zastąpienie brytyjskich i belgijskich danych danymi z Holandii nie wpłynęło znacząco na wyniki analizy.

Niniejsza analiza ekonomiczna, podobnie jak analiza złożona do AOTMiT dla szczepionki Prevenar 13 (AOTMiT 2021b), określa skuteczność szczepienia na podstawie wyników badania CAPITA. W badaniu CAPITA wzięły udział osoby z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka określani jako osoby bez obniżonej odporności. Zgodnie z wcześniej przeprowadzonymi badaniami skuteczność szczepienia jest niższa u osób z obniżoną odpornością (Klugman 2003). Dane z badania Klugman 2003 pozwoliły na określenie skuteczności szczepienia u osób z zaburzoną odpornością względem osób bez takich zaburzeń. Badanie Klugman 2003, choć

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

Analiza danych z badania CAPITA wskazuje na brak zaniku skuteczności szczepionki w okresie 5 lat od zaszczepienia (Patterson 2016). Z uwagi na brak danych dla szczepionki w dłuższej niż 5 lat perspektywie, założenia dotyczące utrzymywania się skuteczności muszą być arbitralne. W niniejszej analizie przyjęto założenie o utrzymywaniu się efektu szczepień przez 5 lat, następnie założono 5% roczny spadek w okresie 5-10 lat od zaszczepienia, 10% roczny spadek w okresie po 10 latach od zaszczepienia. Założono, że skuteczność szczepienia całkowicie zanika po 16 latach od zaszczepienia. Opisane założenia są tożsame z założeniami wykonanymi w analizie ekonomicznej złożonej do AOTMiT dla szczepionki Prevenar 13 (AOTMiT 2021b). Zmiany założeń dla tego parametru nie zmieniają znacząco wyników analizy i nie wpływają na wniosek z analizy o efektywności szczepienia szczepionką Apexxnar®.

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

Choć raportowany odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy opublikowanymi badaniami to niepodważalnym jest fakt, że *S. pneumoniae* jest głównym patogenem odpowiedzialnym za zapalenie płuc (Hryniewicz 2016, Said 2013, Welte 2012). Stąd też szczepionka PCV20 jest istotnym elementem profilaktyki zapalenia płuc w populacji docelowej.

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

W modelu skorygowano zapadalności o efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci przeciw pneumokokom, mimo że analiza przeprowadzona na danych z krajów, które wprowadziły masowe szczepienia PCV10 wskazuje na brak efektu pośredniego na zapadalność IChP, ZP w populacji osób starszych (Hanquet 2018). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki bez uwzględnienia efektu pośredniego. W Polsce powszechne szczepienia PCV10 wśród dzieci zostały wprowadzone w 2017 roku. Dane epidemiologiczne są dostępne do 2021 roku. Jest to 5. rok od rozpoczęcia powszechnych szczepień dzieci. Ewentualny efekt pośredni powinien być uwzględniony w danych epidemiologicznych. Dane z 2020 oraz 2021 wskazują na znaczące zmniejszenie zapadalności na IChP. Przyczyną zmniejszenia zapadalności w latach 2020-2021 jest w głównej mierze występowanie obostrzeń związanych z pandemią COVID-19. Oszacowano wpływ efektu pośredniego na zapadalność w populacji 65+ na podstawie danych KOROUN dotyczących pokrycia serotypowego dla szczepionki PCV10. Zgodnie z danymi udział serotypów szczepionkowych w zapadalności spadał od 2017 roku by ustabilizować się w latach 2019-2021.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że szczepienie szczepionką Apexxnar® wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Koszt [REDACTED] [REDACTED] Jest to wartość mniejsza niż próg efektywności kosztowej wynoszący 166 758 zł/QALY. Wniosek o efektywności kosztowej szczepień nie zmienia się, mimo zmiany założeń i wartości parametrów analizy. W ramach analizy wrażliwości sprawdzano wpływ założeń dotyczących zróżnicowania zapadalności w zależności od grup wiekowych, skuteczności szczepionki, użyteczności i kosztów.

Wyniki scenariusza podstawowego potwierdzają efektywność kosztową szczepionki Apexxnar®. Wartość ICUR w scenariuszu podstawowym z RSS stanowiła [REDACTED] progu efektywności kosztowej, tym samym profilaktykę szczepionką Apexxnar® w populacji docelowej można uznać za wysoce efektywną. Wyniki badania RCT CAPITA zostały potwierdzone w badaniu obserwacyjnym McLaughlin 2018. Analiza wrażliwości w oparciu o dane z badania obserwacyjnego oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie (35%, Welte 2012) wskazuje na większą efektywność szczepienia PCV20 w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. Podsumowując przyjęte założenia w scenariuszu podstawowym można uznać za konserwatywne szczególnie w zakresie istotnych parametrów dla wyników analizy, jakim jest odsetek ZP o etiologii pneumokokowej. Potwierdza to wiarygodność wniosku o wysokiej efektywności kosztowej szczepionki Apexxnar® we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja Polski będzie się zmniejszać i starzeć. Przewidywany przez GUS spadek liczby mieszkańców Polski w ciągu najbliższych 25 lat wyniesie 2,8 miliona, przez co populacja Polski zmniejszy się do 36 milionów (GUS 2019b). Obecnie emeryci stanowią ok. 20% społeczeństwa. Zgodnie z prognozą wzrośnie mediana wieku, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużać się będzie średnia długość życia (GUS 2019b). Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnącą rolę populacji [REDACTED] w społeczeństwie. Starzejąca się populacja stawia społeczne, gospodarcze i kulturowe wyzwania jednostkom, rodzinom, społeczeństwom i społeczności globalnej (UNPF 2012). W tym kontekście koncepcja zdrowego starzenia się - proces rozwijania i podtrzymywania sprawności, która pozwala cieszyć się dobrym zdrowiem w starszym wieku, staje się coraz ważniejsza, a strategię zdrowia coraz częściej mają na celu prewencję zamiast leczenia.

Podczas szacowania efektywności szczepienia w analizie ekonomicznej z uwagi na metodykę analizy nie sposób uwzględnić innych, trudno mierzalnych korzyści wynikających ze

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

Choroby pneumokokowe mogą stanowić śmiertelne zagrożenie dla osób starszych oraz z grup ryzyka. Śmiertelność to 46% dla IChP oraz od 3,5% dla ZP leczonego ambulatoryjnie do 20% u osób >75. r.ż. leczonych w szpitalu (patrz rozdział 2.6.3). Pozaszpitalne zapalenie płuc istotnie i długoterminowo oddziałuje na jakość życia (Mangen 2017), a długoterminowe prognozy są gorsze dla pacjentów z pneumokokowym zapaleniem płuc w porównaniu z innymi postaciami zapalenia płuc (Welte 2012).

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

## 6 Wnioski

Zastosowanie szczepionki Apexxnar® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) oraz zapalenie płuc (ZP) a tym samym zapobiega zgonom z powodu IChP i ZP.

Podanie szczepionki Apexxnar® we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztowej jest znacznie poniżej progu efektywności kosztowej wynoszącego obecnie 166 758 zł/QALY. Wartość ICUR z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym z uwzględnieniem RSS stanowi [REDACTED] wartości progu efektywności kosztowej.

Biorąc pod uwagę powyższe wprowadzenie do refundacji szczepionki Apexxnar® byłoby efektywną kosztowo strategią zwiększania dostępności do profilaktyki chorób penumokokowych w [REDACTED] najbardziej narażonych na powikłania tych chorób.



## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar® w populacji osób dorosłych powyżej 65. roku życia.

- MEDLINE (PubMed): do 24.06.2022;
- Cochrane: do 24.06.2022;
- EMBASE do 24.06.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDACTED]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 51). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 14).

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

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <i>Metoda badania:</i>        | analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii |
| <i>Populacja:</i>             | [REDACTED].  |
| <i>Rodzaj interwencji:</i>    | szczepienie PCV20  |
| <i>Komparator</i>             | brak szczepień   |
| <i>Stan publikacji:</i>       | badania opublikowane w formie pełnotekstowej   |
| <i>Ograniczenia językowe:</i> | angielski, niemiecki, francuski, polski  |

Wyniki z włączonych publikacji opisano w rozdziale 2.14.2. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022.

|    |  |           |
|----|--|-----------|
| 1  | „Economics, Pharmaceutical”[Mesh]  | 3 067     |
| 2  | „Quality of Life”[Mesh]  | 244 074   |
| 3  | „Value of Life”[Mesh]  | 5 788     |
| 4  | „Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]  | 1 486     |
| 5  | „Models, Economic”[Mesh]   | 16 119    |
| 6  | „Markov Chains”[Mesh]  | 15 725    |
| 7  | „Monte Carlo Method”[Mesh]   | 31 351    |
| 8  | „Decision Trees”[Mesh]   | 1 197     |
| 9  | economic*[Text Word]   | 756 908   |
| 10 | cost*[Text Word]   | 825 965   |
| 11 | costing*[Text Word]  | 6 063     |
| 12 | costly[Text Word]  | 42 084    |
| 13 | costed[Text Word]  | 460       |
| 14 | price*[Text Word]  | 44 619    |
| 15 | pricing*[Text Word]  | 6 665     |
| 16 | pharmacoeconomic*[Text Word]   | 4 794     |
| 17 | „quality of life”[Text Word]   | 396 566   |
| 18 | qol*[Text Word]  | 47 549    |
| 19 | hrqol*[Text Word]  | 215       |
| 20 | „Quality adjusted life year”*[Text Word]   | 22 039    |
| 21 | qaly*[Text Word]   | 13 119    |
| 22 | cba[Text Word]   | 27 641    |
| 23 | cea[Text Word]   | 25 597    |
| 24 | cua[Text Word]   | 1 605     |
| 25 | utilit*[Text Word]   | 24 647    |
| 26 | markov*[Text Word]   | 33 754    |
| 27 | „monte carlo”[Text Word]   | 64 754    |
| 28 | „decision tree”[Text Word]   | 10 432    |
| 29 | „decision model”[Text Word]  | 2 092     |
| 30 | (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29) | 2 039 365 |
| 31 | 20-valent pneumococcal vaccine   | 23        |
| 32 | Apexxnar - Schema: all   | 0         |
| 33 | Apexxnar   | 0         |
| 34 | prevnar 20 - Schema: all   | 27        |
| 35 | prevnar 20   | 0         |
| 36 | 20-valent  | 23        |
| 37 | pcv-20   | 18        |
| 38 | PCV20  | 35        |
| 39 | #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38   | 85        |

|    |             |   |
|----|-------------|---|
| 40 | #30 and #39 | 7 |
|----|-------------|---|

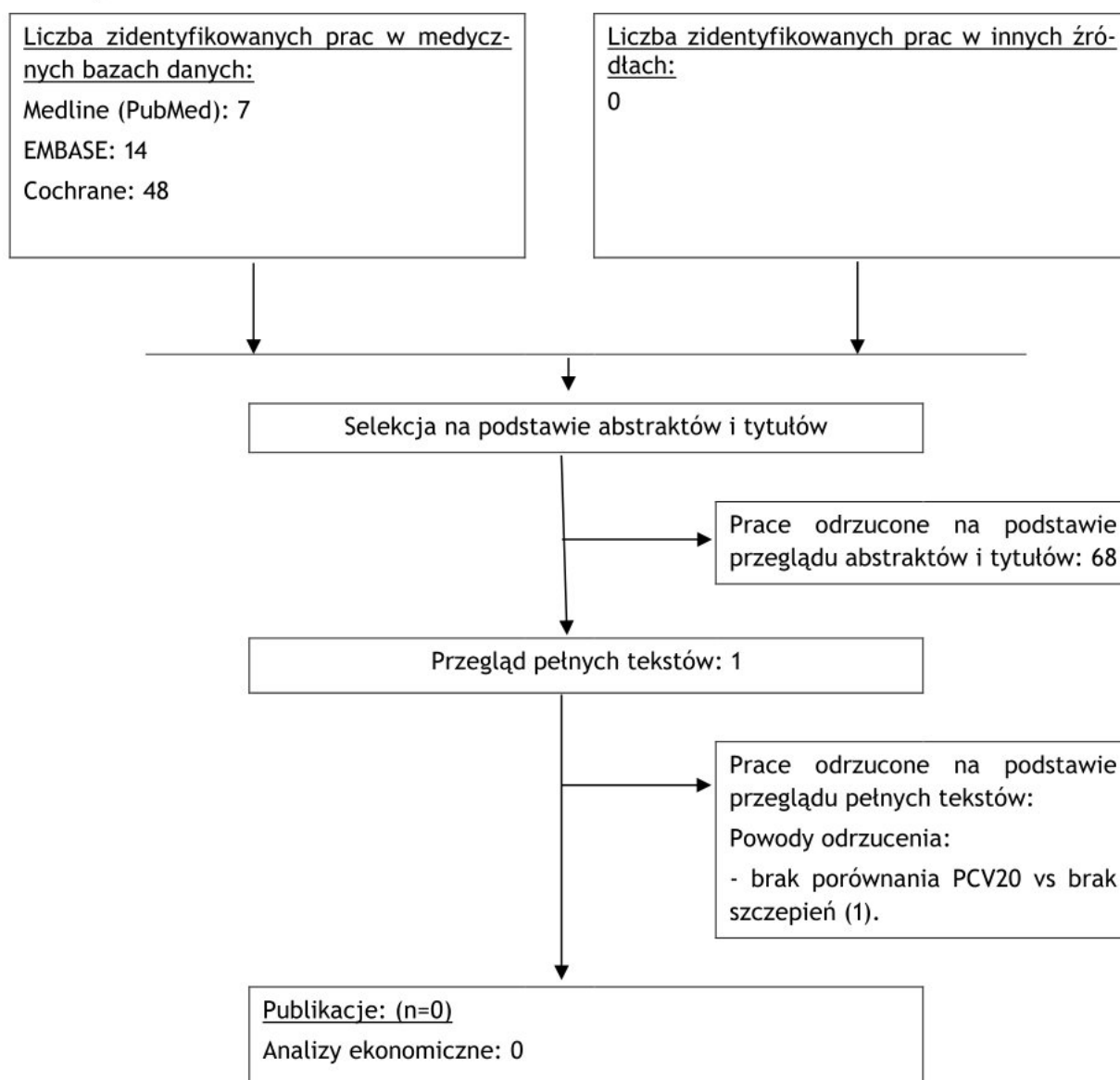
**Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 24.06.2022.**

|   |  |    |
|---|--|----|
| 1 | ("20-valent pneumococcal vaccine"):ab,ti,kw  | 1  |
| 2 | prevnar20:ab,ti,kw                           | 0  |
| 3 | Apexxnar:ab,ti,kw                            | 0  |
| 4 | prevnar 20:ab,ti,kw                          | 23 |
| 5 | 20-valent:ab,ti,kw                           | 23 |
| 6 | pcv-20:ab,ti,kw                              | 3  |
| 7 | twenty-valent:ab,ti,kw                       | 0  |
| 8 | pcv20:ab,ti,kw                               | 12 |
| 9 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 | 48 |

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 24.06.2022.

|    |   |              |
|----|---|--------------|
| 1  | ('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim   | 741 248      |
| 2  | ('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim   | 613 188      |
| 3  | 'value of life':ab,ti AND [embase]/lim  | 273          |
| 4  | ('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim   | 29 910       |
| 5  | ('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim   | 16 525       |
| 6  | economic*:ab,ti AND [embase]/lim  | 301 561      |
| 7  | (cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim  | 754 161      |
| 8  | (price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim   | 50 402       |
| 9  | pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim  | 8 467        |
| 10 | expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim   | 67 875       |
| 11 | value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim  | 5 809        |
| 12 | 'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim  | 434 401      |
| 13 | hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim   | 30 418       |
| 14 | quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim  | 30 535       |
| 15 | qaly*:ab,ti AND [embase]/lim  | 21 941       |
| 16 | 'cba':ab,ti AND [embase]/lim  | 12 114       |
| 17 | cea:ab,ti AND [embase]/lim  | 33 863       |
| 18 | cua:ab,ti AND [embase]/lim  | 1 341        |
| 19 | utilit*:ab,ti AND [embase]/lim  | 288 165      |
| 20 | markov*:ab,ti AND [embase]/lim  | 26 696       |
| 21 | 'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim  | 38 261       |
| 22 | decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim  | 169 999      |
| 23 | 'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim   | 83 931       |
| 24 | 'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim   | 7 614        |
| 25 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 2 382<br>380 |
| 26 | '20-valent pneumococcal vaccine':ab,ti,kw AND [embase]/lim  | 1            |
| 27 | prevnar20:ab,ti,kw AND [embase]/lim   | 1            |
| 28 | 'Apexxnar':ab,ti,kw AND [embase]/lim  | 0            |
| 29 | 'prevnar 20':ab,ti,kw AND [embase]/lim  | 3            |
| 30 | '20-valent':ab,ti,kw AND [embase]/lim   | 28           |
| 31 | 'pcv-20':ab,ti,kw AND [embase]/lim  | 20           |
| 32 | 'twenty-valent':ab,ti,kw AND [embase]/lim   | 0            |
| 33 | 'pcv20':ab,ti,kw AND [embase]/lim   | 45           |
| 34 | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33  | 76           |
| 35 | #25 AND #34   | 14           |

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 52. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

| Referencja  | Powód odrzucenia                        |
|---|---|
| Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK. Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors. Am J Prev Med. 2021 Jul;61(1):28-36. | Brak porównania PCV20 vs brak szczepień |

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Zaktualizowano przegląd użyteczności wykonany na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla szczepionki Prevenar 13®. Przeszukiwanie wykonano od daty odcięcia wskazanej w

przeglądzie opublikowanym w raporcie AOTMiT 2021, poprzedzonej przez ok. 3 miesięczny okres przesunięcia publikacji, tj. od 18.10.2020. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeszukano następującą bazę danych pod kątem użyteczności dotyczących stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie płuc):

- MEDLINE (PubMed) od 18.10.2020 do 24.06.2022.

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

- MEDLINE (PubMed) do 24.06.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania (Tab. 54) została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDACTED]. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 15).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa (Tab. 56), jeśli spełniały kryteria przedstawione w Tab. 53.

Tab. 53. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

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

Tab. 54. Strategia wyszukiwania użyteczności chorób w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022.

|   |                               |         |
|---|-------------------------------|---------|
| 1 | utilit*[Title/Abstract]       | 246 546 |
| 2 | disutilit*[Title/Abstract]    | 577     |
| 3 | EQ5D[Title/Abstract]          | 8 478   |
| 4 | "EQ-5D"[Title/Abstract]       | 1 083   |
| 5 | QALY[Title/Abstract]          | 1 086   |
| 6 | (#1 or #2 or #3 or #4 or #5)  | 261 577 |
| 7 | pneumococcal [Title/Abstract] | 2 443   |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 8  | pneumonia [Title/Abstract]                               | 143 245 |
| 9  | IPD [Title/Abstract]                                     | 4 386   |
| 10 | meningitis [Title/Abstract]                              | 58 067  |
| 11 | bacteremia [Title/Abstract]                              | 26 858  |
| 12 | (#7 or #8 or #9 or #10 or #11)                           | 237 618 |
| 13 | (#6 and #12)   | 2 546   |
| 14 | (#6 and #12) Filters: Systematic Review                  | 74      |
| 15 | (#6 and #12) Filters: Systematic Review, from 2020/10/18 | 16      |

Tab. 55. Strategia wyszukiwania użyteczności bazowych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022.

|    |                         |           |
|----|-------------------------|-----------|
| 1  | utilit*[Title/Abstract] | 246 546   |
| 2  | EQ5D[Title/Abstract]    | 8 478     |
| 3  | "EQ-5D"[Title/Abstract] | 1 083     |
| 4  | #1 or #2 or #3          | 255 309   |
| 5  | polish[Title/Abstract]  | 19 172    |
| 6  | poland[Title/Abstract]  | 29 285    |
| 7  | #5 or #6                | 42 545    |
| 8  | #4 and #7               | 261       |
| 9  | general[Title/Abstract] | 1 075 484 |
| 10 | norms[Title/Abstract]   | 36 355    |
| 11 | #9 or #10               | 1 108 051 |
| 12 | #11 and #8              | 40        |

Tab. 56. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności chorób pneumokokowych.

| Kod publikacji | Przypis piśmienniczy   |
|----------------|--|
| Shiri 2019*    | Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. Value Health. 2019 Nov;22(11):1329-1344. |
| O'Reilly 2022  | O'Reilly R, Yokoyama S, Boyle J, et al. The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review. Qual Life Res. 2022; 31: 375-88.   |

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

Tab. 57. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych.

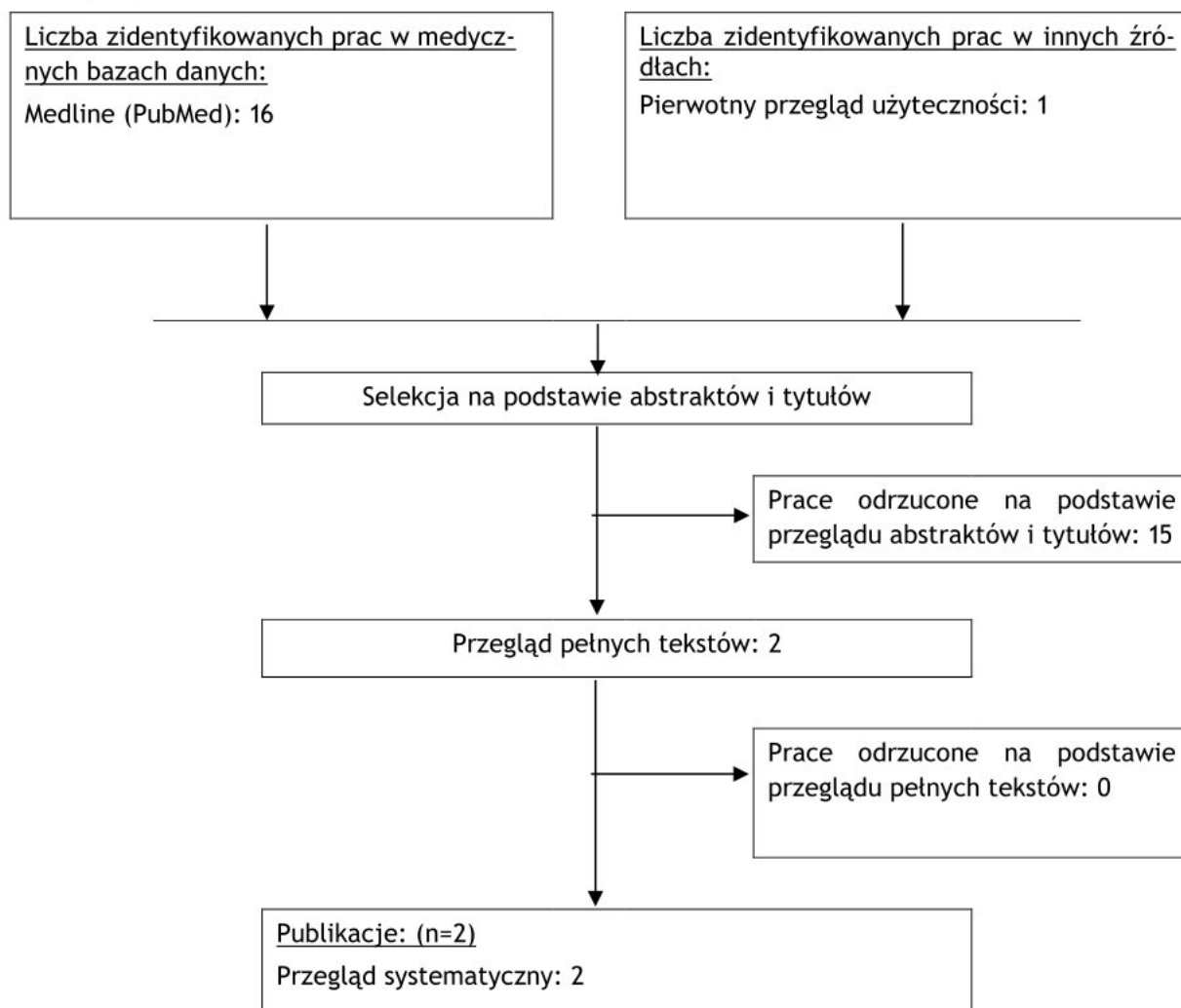
| Kod publikacji | Przypis piśmienniczy  |
|----------------|---|
| Golicki 2021   | Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486. |

Tab. 58. Zestawienie publikacji odrzuconych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych.

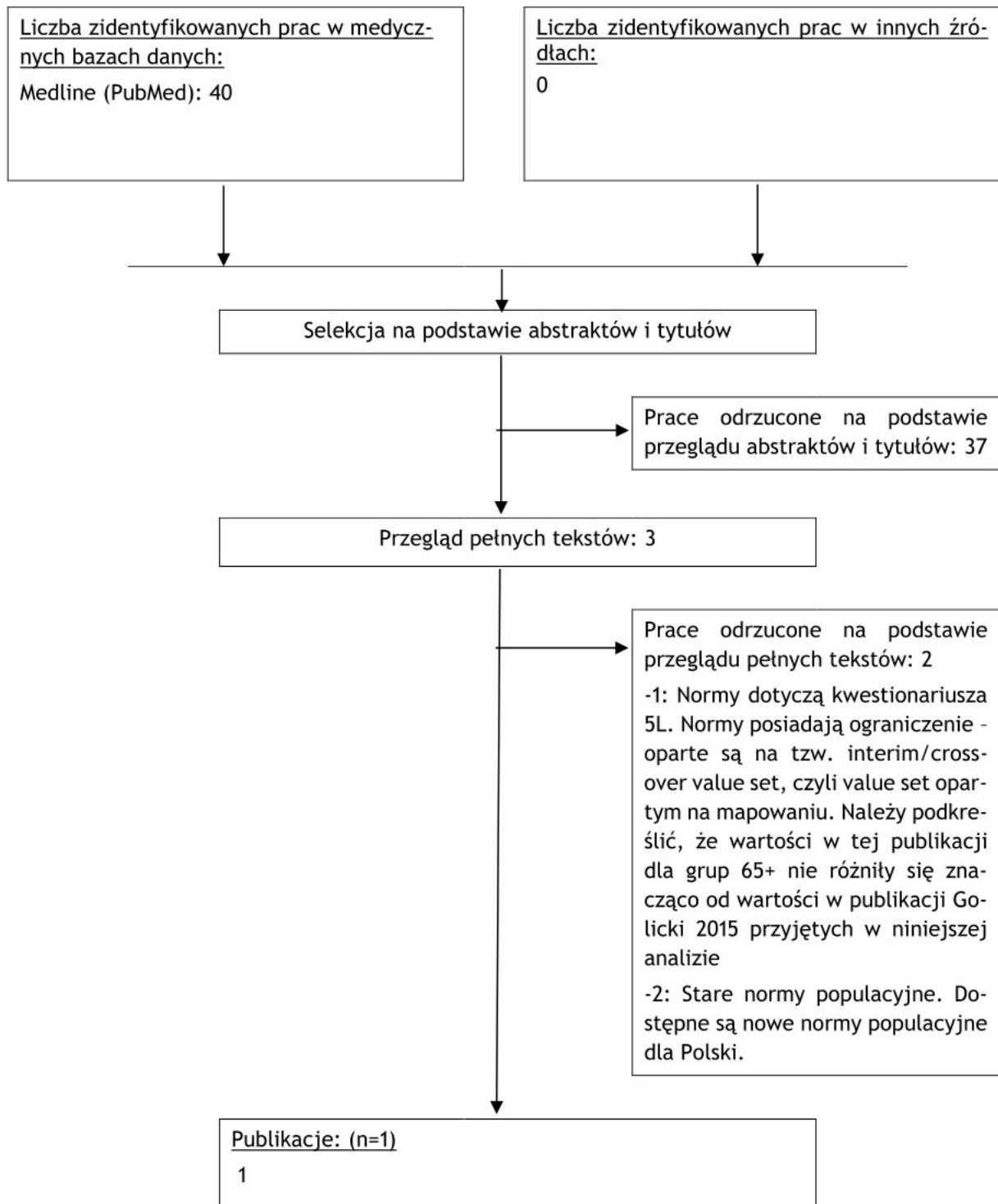
| Przypis piśmienniczy   | Powód odrzucenia  |
|--|---|
| Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402. | Normy dotyczą kwestionariusza 5L. Normy posiadają ograniczenie - oparte są na tzw. interim/cross-over value set, czyli value set opartym na mapowaniu. Należy podkreślić, że wartości w tej publikacji [REDACTED] nie różniły się znacząco od wartości w publikacji Golicki 2015 przyjętych w niniejszej analizie |
| Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ 2015; 125 (1-2).   | Stare normy populacyjne. Dostępne są nowe normy populacyjne dla Polski.   |



Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności chorób pneumokokowych (diagram PRISMA).



Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności populacyjnych (diagram PRISMA).



## 7.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 59 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

| Wymaganie   | Rozdział / Tabela   |
|---|---|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.   | Ceny leków przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21.06.2022 |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:  |   |
| • analizę podstawową;   | Rozdział 3.1  |
| • analizę wrażliwości;  | Rozdziały: 3.2  |
| • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).   | Aneks 7.1   |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera:   |   |
| • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);  | Rozdział 3.1  |
| • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;   | Rozdział 3.1  |
| • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;                                       | Nie dotyczy   |
| • oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;                                   | Rozdział 3.1  |
| • zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);   | Rozdział 2.4, 2.6, 2.7, 2.8, 0                                      |
| • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);  |   |
| • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).  | Dołączono   |
| § 5.3 W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...). | Nie dotyczy   |
| § 5.4 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   |
| § 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:  | Uwzględniono  |

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

## Spis rycin

|   |    |
|---|----|
| Ryc. 1. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. .... | 17 |
| Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. ....              | 17 |
| Ryc. 3. Odsetek pacjentów z grupy wysokiego ryzyka na podstawie odnalezionych badań z Europy. ....                  | 18 |
| Ryc. 4. Schemat działania modelu .....  | 20 |
| Ryc. 5. Wyniki analizy dla IChP innego niż ZOMR. ....   | 54 |
| Ryc. 6. Wyniki analizy dla ZOMR.....  | 54 |
| Ryc. 7. Wyniki analizy dla ZP leczonych w szpitalu.....   | 55 |
| Ryc. 8. Wyniki analizy dla ZP leczonych ambulatoryjnie. ....  | 55 |
| Ryc. 9. Wyniki analizy dla zgonów.....  | 56 |
| Ryc. 10. Wyniki PSA: perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....  | 64 |
| Ryc. 11. Wyniki PSA: perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS. ....   | 64 |
| Ryc. 12. Wyniki PSA: perspektywa NFZ bez RSS. ....  | 65 |
| Ryc. 13. Wyniki PSA: perspektywa wspólna bez RSS. ....  | 65 |
| Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....               | 76 |
| Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności chorób pneumokokowych (diagram PRISMA).....  | 80 |
| Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności populacyjnych (diagram PRISMA). ....         | 81 |

## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....   | 9  |
| Tab. 2. Liczebność populacji 65+ w Polsce na podstawie danych GUS 2021. ....  | 11 |
| Tab. 3. Dystrybucja grup ryzyka w zależności od grupy wiekowej według Mangen 2015. ...  | 12 |
| Tab. 4. Odsetek pacjentów z grupy 65+ z grup ryzyka. ....   | 13 |
| Tab. 5. Grupy ryzyka w badaniu Mangen 2015. ....  | 16 |
| Tab. 6. Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV10 w populacji 65+ (dane KOROUN). ....   | 22 |
| Tab. 7. Współczynnik niedoszacowania danych NIZP-PZH i KOROUN na podstawie danych z AOTMiT 2019b. ....  | 23 |
| Tab. 8. Skorygowana i nieskorygowane o współczynnik niedoszacowania zapadalność na IChP w 2019 roku. ....   | 23 |
| Tab. 9. Zapadalność na IChP skorygowana o efekt pośredni. ....  | 24 |
| Tab. 10. Ryzyko względne wystąpienia IChP w zależności od grupy ryzyka według danych z van Hoek 2012 (za Marbaix 2018). ....  | 24 |
| Tab. 11. Zapadalność na ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012. ....                          | 25 |
| Tab. 12. Zapadalność na inną postać IChP niż ZOMR w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i van Hoek 2012. ....     | 25 |
| Tab. 13. Ryzyko względne wystąpienia ZP w zależności od grupy ryzyka według danych z Marbaix 2018. ....   | 26 |
| Tab. 14. Zapadalność na ZP z hospitalizacją w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej (NFZ 2019) oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012. .... | 26 |
| Tab. 15. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie. ....   | 27 |
| Tab. 16. Opis metodologii badań dotyczących ZP leczonych ambulatoryjnie w populacji 65+. ....   | 28 |
| Tab. 17. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie. Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Harat 2016, korekty na podstawie danych NIZP-PZH oraz korekty o efekt pośredni. ....                                 | 28 |
| Tab. 18. Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w Polsce w zależności od grupy ryzyka i wieku. Oszacowanie własne na podstawie polskich danych o zapadalności ogólnej oraz danych z Mangen 2015 i Marbaix 2012. ....      | 29 |
| Tab. 19. Skuteczność szczepienia PCV20 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o umiarkowanym ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe. ....  | 31 |
| Tab. 20. Skuteczność szczepienia PCV20 w zależności od wieku w pierwszych 5 latach od szczepienia w populacji o wysokim ryzyku zachorowania na choroby pneumokokowe. ....   | 32 |
| Tab. 21. Pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 w 2021 (Dane KOROUN). ....   | 32 |

|   |    |
|---|----|
| Tab. 22. Dane KOROUN dotyczące śmiertelności IChP w Polsce w latach 2014-2021 (Dane KOROUN).  | 33 |
| Tab. 23. Śmiertelność IChP, ZOMR i posocznicy oszacowana na podstawie danych KOROUN i danych z Rumunii.   | 33 |
| Tab. 24. Śmiertelność w wyniku albo z powodu zapalenia płuc leczonego w szpitalu. Oszacowanie na podstawie danych NFZ z 2019 roku (NFZ 2019).   | 34 |
| Tab. 25. Śmiertelność z powodu zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie na podstawie danych GUS i danych NFZ z 2019 i 2018 roku (NFZ 2019, Statystyka JGP, GUS 2020).  | 34 |
| Tab. 26. Śmiertelność ogólna w populacji na podstawie danych GUS dla 2019 roku.   | 35 |
| Tab. 27. Ryzyko względne śmiertelności ogólnej w zależności od grupy ryzyka.  | 35 |
| Tab. 28. Skorygowana śmiertelność ogólna w zależności od grupy ryzyka.  | 35 |
| Tab. 29. Cena szczepionki Apexxnar® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.  | 36 |
| Tab. 30. Zestawienie kosztów leczenia ZOMR (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 41/2022/DSOZ, Zarządzenie 1/2022/DSOZ).   | 37 |
| Tab. 31. Zestawienie kosztów leczenia posocznicy pneumokokowej (na podstawie wyceny JGP z Zarządzenia 41/2022/DSOZ, Zarządzenie 1/2022/DSOZ).   | 38 |
| Tab. 32. Konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze (Źródło: opracowanie własne na podstawie Vergison 2006/ Beutels 2006, Table 1, str. 20).  | 38 |
| Tab. 33. Zestawienie kosztów leczenia zapalenia płuc w warunkach szpitalnych.   | 39 |
| Tab. 34. Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii (Hryniewicz 2016).  | 40 |
| Tab. 35. Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc (MZ 2022, DGL 2022).   | 40 |
| Tab. 36. Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie.  | 40 |
| Tab. 37. Użyteczności bazowe dla osób zdrowych dla grup wiekowych występujących w modelu na podstawie Golicki 2021.   | 41 |
| Tab. 38. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania chorób uwzględnionych w modelu.  | 42 |
| Tab. 39. Zestaw użyteczności z raportu dla Synflorix® wykorzystany w analizie wrażliwości (AOTMiT 2014b).   | 42 |
| Tab. 40. Zestaw użyteczności na podstawie publikacji Galante 2011.  | 43 |
| Tab. 41. Zestaw użyteczności do analizy wrażliwości wartości dla zapalenia płuc zmienione na podstawie danych z Mangen 2017 (zapalenie płuc z hospitalizacją), Oppong 2016 (zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie). | 43 |
| Tab. 42. Zestawienie parametrów i założeń w modelu dla scenariusza podstawowego.  | 44 |
| Tab. 43. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.  | 47 |
| Tab. 44. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.   | 51 |
| Tab. 45. Wyniki scenariusza podstawowego.   | 53 |
| Tab. 46. Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.  | 53 |
| Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości.  | 57 |
| Tab. 48. Wyniki analizy probabilistycznej.  | 63 |

|  |    |
|--|----|
| Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022. ....  | 73 |
| Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 24.06.2022. ....  | 74 |
| Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com) w dniu 24.06.2022. ....   | 75 |
| Tab. 52. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....   | 76 |
| Tab. 53. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....  | 77 |
| Tab. 54. Strategia wyszukiwania użyteczności chorób w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022. ....   | 77 |
| Tab. 55. Strategia wyszukiwania użyteczności bazowych w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.06.2022. ....   | 78 |
| Tab. 56. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności chorób pneumokokowych.....                                     | 78 |
| Tab. 57. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych. ....   | 79 |
| Tab. 58. Zestawienie publikacji odrzuconych w przeglądzie analiz użyteczności bazowych. ....   | 79 |
| Tab. 59 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). .... | 82 |



## Bibliografia

- AK 2022** [REDACTED]. Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]. Analiza kliniczna. Warszawa 2022.
- AOTMiT 2014a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 059/2014. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/059/AW/059\\_AW\\_OT\\_4350\\_9\\_Prevenar%2013\\_pneumokoki\\_CUA\\_2014.05.15.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/AW/059_AW_OT_4350_9_Prevenar%2013_pneumokoki_CUA_2014.05.15.pdf) [dostęp: 2019.11.12].
- AOTMiT 2014b** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 351/2013. [http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/351/AW/351\\_AW\\_OT\\_4350\\_33\\_Synflorix®\\_Pneumokoki\\_AE\\_2014.02.13.pdf](http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix®_Pneumokoki_AE_2014.02.13.pdf) [dostęp: 2019.11.14].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2019a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 191/2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/191/AW/7\\_AW\\_OT\\_4320\\_17\\_2019\\_AE\\_Pfizer.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/AW/7_AW_OT_4320_17_2019_AE_Pfizer.pdf) [dostęp: 2021.01.15].
- AOTMiT 2019b** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej wyboru szczepionki przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/191/RPT/OT.4320.17.2019\\_szczepionka%20pneumokoki\\_Synflorix\\_Prevenar13\\_28.01\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/RPT/OT.4320.17.2019_szczepionka%20pneumokoki_Synflorix_Prevenar13_28.01_BIP.pdf) [dostęp: 2021. 01.15].
- AOTMiT 2021a** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją leku Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego. Nr: OT.4230.8.2021, Warszawa 2021.
- AOTMiT 2021b** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 54/2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/054/AW/54\\_AW\\_OT.4230.8.2021\\_Prevenar13\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/054/AW/54_AW_OT.4230.8.2021_Prevenar13_AE.pdf) [dostęp: 2022.04.06.].
- APD 2022** [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.
- Bennett 2000** Bennett JE, Sumner W, 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Jan;154(1):43-8.
- Beutels 2006** Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53).
- Dane KOROUN** Dane zamieszczone na stronie KOROUN z lat 2014-2021. <https://koroun.nil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/> [dostęp: 2022.04.06].
- DGL 2022** Raport refundacyjny za okres styczeń-maj 2022 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html> dostęp: 2022.08.04

- Dirmesropian 2019** Dirmesropian S, Liu B, Wood JG, MacIntyre CR, McIntyre P, Karki S, Jayasinghe S, Newall AT. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e118.
- EMA 2007** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf) [dostęp: 09.03.2022]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar®. EMA/12384/2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Apexxnar®-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Apexxnar®-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 09.03.2022]
- Galante 2011** Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, Kind P. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S60-4.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486.
- Gouveia 2019** Gouveia M, Jesus G, Inês M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus "no vaccination" and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):850-858.
- GUS 2019** GUS. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html> dostęp: 2021.01.15.
- GUS 2020** GUS. Rocznik demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> dostęp: 2021.01.15.
- GUS 2021** GUS. Ludność Polski, stan w dniu 30.06.2021 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html> [dostęp: 2022.04.06]
- Hanquet 2018** Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Latasa P, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Whittaker R, Pastore Celentano L, Savulescu C; SplDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019 May;74(5):473-482.
- Harat 2016** Harat R, Alexander R, Gray S, et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanów County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(2):95-103.
- Hryniewicz 2016** Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- Jahnz-Różyk 2010** Jahnz-Różyk K. [Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland]. *Pol Merkur Lekarski.* 2010 Jul;29(169):37-40.
- Jiang 2015** Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2188-97.

- Karyński 2010** Karyński M, Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2010;13(5).
- Klugman 2003** Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
- Kuchenbecker 2018** Kuchenbecker U, Chase D, Reichert A, Schiffner-Rohe J, Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. *PLoS One*. 2018 May 24;13(5):e0197905.
- Kyaw 2005** Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1;192(3):377-86.
- Macintyre 2014** Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One* 2014; 9:e94578.
- Mandell 2000** Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):383-421.
- Mangen 2015** Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, van Deursen AM, van der Ende A, Grobbee DE, Sanders EA, Sato R, Verheij TJ, Vissink CE, Bonten MJ, de Wit GA. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1407-16.
- Mangen 2017** Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 14;17(1):208.
- Marbaix 2018** Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV20 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0199427.
- McLaughlin 2018** McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
- Melegaro 2004** Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
- MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- NFZ 2019** Dane NFZ dot. zapaleń płuc w Polsce w 2019 roku. Przekazane w dniu 04.01.2021 przez p. Dariusza Dziełaka, Dyrektora Departamentu Analiz i

- Innowacji NFZ, w odpowiedzi na wniosek z dnia 17.12.2020 roku. Znak pisma: DAil.0123.105.2020; 2021.1424.BEKO.
- NICE DSU 2017** NICE Decision Support Unit, Partitioned survival analysis TSD - NICE Decision Support Unit. <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/> [dostęp: 2020.04.15].
- NIZP-PZH 2010** NIZP-PZH 2010. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2010szac.htm> [dostęp: 2021.01.15].
- NIZP-PZH 2011** NIZP-PZH 2011. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2011szac.htm> [dostęp: 2021.01.15].
- NIZP-PZH 2019** NIZP-PZH 2019. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch\\_2019.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf) [dostęp: 2021.01.15].
- O'Reilly 2022** O'Reilly R, Yokoyama S, Boyle J, et al. The impact of acute pneumococcal disease on health state utility values: a systematic review. *Qual Life Res.* 2022; 31: 375-88.
- Oppong 2016** Oppong R, Smith RD, Little P, Verheij T, Butler CC, Goossens H, Coenen S, Moore M, Coast J. Cost effectiveness of amoxicillin for lower respiratory tract infections in primary care: an economic evaluation accounting for the cost of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract.* 2016 Sep;66(650):e633-9.
- Patterson 2016** Patterson S, Webber Ch, Patton M, Drews W, Huijts SM, Bolkenbaas M, Gruber WC, Scott DA, Bonten MJM. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology* 5 (2016) 92-96.
- Poolman 2010** Poolman JT, Frasch CE, Kayhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:134-42.
- Rozenbaum 2010** Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ. Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands. *Clin Ther.* 2010 Aug;32(8):1517-32.
- Said 2013** Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ò, Murdoch DR, Nueremberger E, Paolini R, Perelló R, Snijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One.* 2013;8(4):e60273.
- Shea 2014** Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014 May 27;1(1):ofu024.
- Shiri 2019** Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. *Value Health.* 2019 Nov;22(11):1329-1344.
- Solana 2012** Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012; 24:331-41.
- Statystyka JGP** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 2020.12.16].
- Tichopad 2013** Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, Jahnz-Rozyk K, Prymula R, Solovič I, Kolek V. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One.* 2013 Aug 6;8(8):e71375.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Ustawa refundacyjna 2011</b>   | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)  |
| <b>Van Hoek 2012</b>              | van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. <i>J Infect.</i> 2012 Jul;65(1):17-24.                               |
| <b>van Verkhoven 2015</b>         | van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Dec 15;61(12):1835-8.   |
| <b>Vergison 2006</b>              | Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A; Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Epi-demiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. <i>Pediatrics.</i> 2006;118(3):e801-9. |
| <b>Wateska 2020</b>               | Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, Smith KJ. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Policies and Uptake Programs in US Older Populations. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2020 Jun;68(6):1271-1278.                       |
| <b>Welte 2012</b>                 | Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. <i>Thorax.</i> 2012 Jan;67(1):71-9   |
| <b>Winje 2021</b>                 | Winje BA, Vestrheim DF, White RA, Steens A. The Risk of Invasive Pneumococcal Disease Differs between Risk Groups in Norway Following Widespread Use of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Children. <i>Microorganisms.</i> 2021 Aug 20;9(8):1774.          |
| <b>Zarządzenie 4/2021/DSOZ</b>    | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne.   |
| <b>Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ</b> | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne.   |
| <b>Zarządzenie 41/2022/DSOZ</b>   | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 41/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne.  |
| <b>Zimmerman 2010</b>             | Zimmerman RK, Lauderdale DS, Tan SM, Wagener DK. Prevalence of high-risk indications for influenza vaccine varies by age, race, and income. <i>Vaccine.</i> 2010 Sep 7;28(39):6470-7.  |