

Analiza Ekonomiczna

Analiza wpływu na budżet

Efluelda

czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD)

szczepionka przeciw grypie

u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 października 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
Analiza ekonomiczna	10
Analiza wpływu na budżet	15
ANALIZA EKONOMICZNA	19
1 Cel analizy.....	20
2 Problem decyzyjny	20
2.1 Populacja	20
2.2 Oceniana interwencja.....	20
2.3 Komparatory.....	22
2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne	24
2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki Efluelda i wnioskowane warunki objęcia refundacją	25
3 Metodyka analizy ekonomicznej	27
3.1 Strategia analityczna.....	27
3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna.....	28
3.3 Perspektywa analizy.....	30
3.4 Horyzont czasowy	30
3.5 Dyskontowanie	31
3.6 Model farmakoekonomiczny	31
3.7 Parametry (dane wejściowe) modelu	33
3.7.1 Populacja docelowa i populacja szczepionych	33
3.7.2 Parametry epidemiologiczne.....	36
3.7.2.1 Zapadalność na grypę	36
3.7.2.2 Częstość wizyt u lekarza POZ związanych z grypą.....	38
3.7.2.3 Częstość wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) związanych z grypą	40
3.7.2.4 Częstość zgonów związanych z grypą	41
3.7.2.5 Częstość hospitalizacji związanych z grypą	45
3.7.2.6 Umieralność z dowolnej przyczyny	48
3.7.3 Skuteczność szczepionek przeciw grypie.....	49
3.7.3.1 Względna skuteczność szczepionki QIV-HD vs QIV-SD (rVE).....	49

3.7.3.2	Skuteczność szczepionki QIV-SD względem braku szczepienia.....	51
3.7.4	Koszty	52
3.7.4.1	Koszt szczepionki Efluelda (QIV-HD)	53
3.7.4.2	Koszt komparatora (szczepionki QIV-SD)	53
3.7.4.3	Koszt kwalifikacji do szczepienia i podania szczepionki	55
3.7.4.4	Koszt leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty).....	55
3.7.4.5	Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)	57
3.7.4.6	Koszt hospitalizacji.....	58
3.7.4.7	Koszty pośrednie.....	61
3.7.5	Użyteczności.....	62
3.7.5.1	Utrata użyteczności związana z grypą.....	62
3.7.5.2	Utrata użyteczności związana z hospitalizacją	65
3.7.5.3	Użyteczność w populacji ogólnej	65
3.8	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań	66
3.8.1	Analiza podstawowa.....	66
3.8.2	Deterministyczna (kierunkowa i scenariuszowa) analiza wrażliwości	68
3.8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
3.9	Walidacja modelu	74
3.9.1	Walidacja wewnętrzna	74
3.9.2	Walidacja konwergencji	74
3.9.3	Walidacja zewnętrzna	75
4	Wyniki analizy podstawowej	77
4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	78
4.1.1	Zestawienie kosztów	78
4.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	79
4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA).....	80
4.3	Wyniki analizy progowej	81
5	Wyniki analizy wrażliwości	82
5.1	Kierunkowa analiza wrażliwości.....	82
5.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	90
5.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	98
6	Ograniczenia analizy.....	102
7	Dyskusja	103

8	Wnioski końcowe	105
	ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET.....	107
1	Cel analizy.....	108
2	Metodyka	108
2.1	Porównywane scenariusze	109
2.2	Perspektywa analizy.....	110
2.3	Horyzont czasowy	110
3	Liczebność populacji.....	110
3.1	Oszacowanie rocznej liczebności populacji wskazanej we wniosku.....	110
3.2	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	112
3.3	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	112
3.4	Zestawienie tabelaryczne oszacowań liczebności populacji	112
4	Prognozowana liczba zaszczepionych i struktura udziałów szczepionek przeciw grypie w porównywanych scenariuszach	113
4.1	Scenariusz istniejący (aktualny)	113
4.2	Scenariusz nowy (po objęciu refundacją szczepionki Efluelda).....	117
5	Oszacowanie kosztów	118
6	Podsumowanie danych wejściowych modelu wpływu na budżet.....	120
7	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	120
8	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	122
8.1	Wariant podstawowy.....	122
8.1.1	Analiza z perspektywy płatnika publicznego (PPP)	122
8.1.2	Analiza z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).....	124
8.1.3	Analiza z perspektywy świadczeniobiorców (PP).....	125
8.1.4	Wyniki zdrowotne w populacji	126
8.1.5	Prognoza zapotrzebowania na szczepionkę Efluelda	127
8.2	Warianty skrajne: minimalny i maksymalny.....	128
8.2.1	Analiza z perspektywy płatnika publicznego (PPP)	128
8.2.2	Analiza z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).....	129
8.2.3	Analiza z perspektywy świadczeniobiorców (PP).....	130

8.2.4	Wyniki zdrowotne w populacji	131
8.2.5	Prognoza zapotrzebowania na szczepionkę Efluelda	133
8.3	Analiza wrażliwości	134
8.3.1	Założenia wariantów analizy wrażliwości	134
8.3.2	Wyniki analizy wrażliwości	136
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	138
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	138
11	Wnioski końcowe	139
12	Załączniki.....	140
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	140
12.2	Struktura ludności wg wieku i płci	140
12.3	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	141
12.4	Kierunkowa analiza wrażliwości – wyniki szczegółowe.....	143
12.5	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	150
12.5.1	Cel.....	150
12.5.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	150
12.5.3	Wyniki przeglądu systematycznego	152
12.6	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	156
12.6.1	Metodyka.....	156
12.6.1.1	Cel	156
12.6.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	156
12.6.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	157
12.6.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	158
12.6.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	163
12.7	Struktura rynku w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych	164
12.8	Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet	166
	Spis Tabel	171
	Spis Wykresów	175
	Piśmiennictwo	176

Wykaz skrótów

A/H1N1(pdm09)	Pandemiczny wirus A/H1N1 z 2009 r. (ang. <i>Pandemic A(H1N1)2009 virus</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARI	Ostre zakażenia dróg oddechowych (z ang. <i>Acute Respiratory Infection</i>)
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Dobowa dawka leku (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DTM	Model drzewa decyzyjnego (z ang. <i>Decision Tree Model</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI-3	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>Health Utilities Index Mark 3</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ILI	Zachorowania grypopodobne (z ang. <i>Influenza-Like Illness</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (ang. <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
OPZCI	Ogólnopolski Program Zwalczenia Chorób Infekcyjnych
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy
OTC	Leki dostępne bez recepty lekarskiej (z ang. <i>over-the-counter drugs</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PIE	Polski Instytut Ekonomiczny
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PP	Perspektywa świadczeniobiorców
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PS	Przegląd systematyczny
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
QALD	Dni życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life days</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QIV-HD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (z ang. <i>Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QIV-SD	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (z ang. <i>Quadrivalent Standard -Dose Inactivated Influenza Vaccine</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
rVE	Względna skuteczność/efektywność szczepionki (z ang. <i>Relative vaccine efficacy/effectiveness</i>)
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>short-form six-dimension utility index</i>)
SMDM	Towarzystwo Decyzji Medycznych (z ang. <i>Society for Medical Decision Making</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu

VCR	Odsetek zaszczepionych (z ang. <i>vaccine coverage rate</i>)
VE	Skuteczność/efektywność szczepionki (z ang. <i>Vaccine efficacy/effectiveness</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>willingness to pay</i>)
ZOZ	Zakład Opieki Zdrowotnej

Streszczenie

Analiza ekonomiczna

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Efluelda przeprowadzono z wykorzystaniem udostępnionego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszybie Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych

dotyczących wskaźników demograficznych i epidemiologicznych, kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz innych parametrów, a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych, przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (AKL *Efluelda 2023*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia modelu globalnego.

Skonstruowany model ekonomiczny ma strukturę modelu statycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne (wizyty w POZ i SOR, hospitalizacje, zgony, lata życia i QALY) w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Efluelda ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsi (w kalkulacjach modelu, populację docelową podzielono na dwie podgrupy wiekowe 60-64 lat i 65+ lat, co było uzasadnione dostępnością danych epidemiologicznych oraz różnym poziomem finansowania komparatora w ww. grupach). Jako komparator dla produktu Efluelda przyjęto szczepionki czterowalentne inaktywowane w standardowej dawce (QIV-SD; produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra), finansowane obecnie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 30/08/2023).

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

W analizie podstawowej założono konserwatywnie wpływ szczepionki wysokodawkowej wyłącznie na częstość hospitalizacji związanych z grypą. Jako że w szeregu badań RCT i RWE dla porównania szczepionek trójwalentnych w wysokiej i standardowej dawce, jak również w randomizowanym badaniu porównawczym QIV-HD vs QIV-SD wykazano skuteczność szczepionki wysokodawkowej w szerszym zakresie hospitalizacji (z przyczyn oddechowych, sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny), w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze wpływu szczepionki Efluelda na inne rodzaje hospitalizacji.

Strukturę demograficzną populacji określono w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (stan na 31 grudnia 2022 r.). Wartości wskaźników epidemiologicznych szacowano w oparciu o różne źródła: przeglądy systematyczne i metaanalizy badań, dane NIZP-PZH, dane z zagranicznych rejestrów. W szczególności, publikowane przez NIZP-PZH liczby zgonów z powodu grypy w Polsce nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa, gdyż jako przyczynę hospitalizacji i zgonów podaje się zazwyczaj jednostki chorobowe, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność serca, zawały serca, powikłania nerkowe), a nie samą grypę. Mając na uwadze bardzo niską wiarygodność polskich danych dotyczących umieralności raportowanych w meldunkach epidemiologicznych, wskaźniki zgonów z powodu grypy

oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO (model Flu-MOMO), stanowiących w opinii polskich ekspertów najbardziej wiarygodne i preferowane źródło danych dotyczących rzeczywistej umieralności związanej z grypą w Polsce.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym: koszty szczepionek, koszty leczenia objawowego grypy, koszty wizyt u lekarza POZ, koszty wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym, koszty hospitalizacji związanych z grypą. Dodatkowo uwzględniono perspektywę społeczną, obejmującą – poza wymienionymi kosztami bezpośrednimi - koszty utraconej produktywności w wyniku wystąpienia grypy (absencje chorobowe w pracy) oraz koszty utraconej produktywności w wyniku przedwczesnego zgonu spowodowanego grypą.

Wnioskowaną cenę jednostkową szczepionki Efluelda otrzymano od Zleceniodawcy. W oparciu o zapisy Ustawy o refundacji przyjęto, że

[REDAKTED]

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jednokierunkową i scenariuszową. Celem łącznej oceny

niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości.

Obliczenia kosztów i wyników zdrowotnych w modelu przeprowadzono domyślnie na poziomie populacyjnym, zakładając częściową wyszczepialność populacji osób starszych zgodnie z poziomem obserwowanym w ostatnim sezonie grypowym (█ w grupie 60-64 lat i 20,2% w grupie 65+ lat; oszacowanie na podst. estymacji rynkowych OPZG), przy czym wyniki analizy w niniejszym opracowaniu podano w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, celem zachowania standardowego sposobu przedstawienia wyników w analizach oceny technologii lekowych.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021).

Wyniki

Analiza podstawowa

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności, wartość współczynnika ICUR, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV-HD) w porównaniu ze standardową szczepionką czterowalentną (QIV-SD) wynosi:

- █ z perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- █ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P),
- █ z perspektywy społecznej,

█
█
█
█

Dodatkowy koszt przypadający na jednego zaszczepionego QIV-HD zamiast QIV-SD oszacowano na: █
█ natomiast dodatkowy efekt zdrowotny: 0,0010 LYG i 0,0009 QALY.

Strategia szczepienia z zastosowaniem QIV-HD u 10 tys. osób pozwoli uniknąć 87 zachorowań na gripę, 32 wizyt u lekarza, 7 wizyt na SOR, 3 hospitalizacji z powodu grypy oraz 1 zgonu w ciągu jednego sezonu grypowego, w porównaniu z zastosowaniem standardowej szczepionki czterowalentnej.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

█
█ █
█
█
█

█
█
█
█
█
█
█
█

[REDACTED]

Kierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości, średnie wartości współczynnika ICUR wyniosły [REDACTED] i były o ok. [REDACTED] od swoich deterministycznych odpowiedników. Prawdopodobieństwo, że zastąpienie szczepionki QIV-SD wnioskowaną technologią (QIV-HD) będzie strategią [REDACTED] przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (175 928 zł/QALY), wynosi odpowiednio [REDACTED] (PPP), [REDACTED] (PPP+P) i [REDACTED] (perspektywa społeczna).

Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej wysokodawkowej Efluelda (QIV-HD) w profilaktyce grypy sezonowej u osób w wieku 60 lat i starszych jest strategią [REDACTED]

względem zastosowania szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (QIV-SD), zarówno z perspektywy płatnika publicznego (ICUR = ██████████), z perspektywy wspólnej (ICUR = ██████████) jak i z perspektywy społecznej (ICUR = ██████████). Wyniki analizy są jeszcze bardziej korzystne dla szczepionki Efluelda w scenariuszach uwzględniających zmniejszenie częstości hospitalizacji w szerszej puli świadczeń (hospitalizacje potencjalnie związane z grypą), co powoduje, że Efluelda staje się ██████████ z perspektywy płatnika publicznego.

Zastąpienie standardowej szczepionki czterowalentnej produktem Efluelda prowadzi do dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci unikniętych wizyt u lekarza, hospitalizacji i zgonów związanych z grypą, jak również dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

W chwili obecnej w ramach refundacji dla osób dorosłych udostępniane są jedynie szczepionki o standardowej dawce, dostępne dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych (Vaxigrip-Tetra); dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. (Influvac Tetra) i dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych (VaxigripTetra i Influvac Tetra). Tymczasem wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u osób starszych rozważyć należy zastosowanie szczepionek QIV-HD, do których należy produkt leczniczy Efluelda (*APD Efluelda 2023*). Dodatkowo, jak pokazała pandemia COVID-19, zakażenia dróg oddechowych i ich ciężki przebieg oraz wynikające z nich powikłania stanowią wywołują znaczne utrudnienia w prawidłowym funkcjonowaniu systemu opieki zdrowotnej, w tym wpływają negatywnie na możliwość hospitalizacji w szpitalach. Podobieństwo wirusów wywołujących zakażenia układu oddechowego, grypy i koronawirusa, tj. dróg ich

rozprzestrzeniania się, objawów zakażenia nimi oraz tożsamy grup ryzyka rozwoju powikła zakażenia pozwala przewidywać na najbliższe lata, że szczyty zachorowań na nie mogą zbiegać się w okresach zimowych. Należy zatem maksymalnie dążyć do kontroli tych sezonowych epidemii i uniknięcia hospitalizacji z powodu zakażenia. Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby medyczne jest szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie – Efluelda zawierająca cztery szczepy wirusa w wysokiej dawce. Jest to jedna tego typu szczepionka udostępniona na terenie Unii Europejskiej, dedykowana osobom w wieku 60 lat i starszym. Szczepionka QIV-HD Efluelda, ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny (60 µg) niż dostępne na rynku polskim szczepionki QIV-SD (15 µg) indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i dlatego pokonuje część efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniem na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami.

Analiza wpływu na budżet

Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Efluelda w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujących etapach:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego (sezony grypowe 2024/2025 i 2025/2026)
- określenie poziomu wyszczepienia populacji docelowej oraz aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii profilaktyki grypy sezonowej, stosowanych w populacji docelowej,

- określenie kosztów związanych ze szczepieniem i leczeniem grypy i jej powikłań,
- obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym (zakładającym utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego, tj. braku finansowania szczepionki Efluelda ze środków płatnika publicznego) i nowym (zakładającym objęcie refundacją szczepionki Efluelda we wnioskowanym wskazaniu), oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika przedstawiono w wariantach podstawowym oraz w wariantach skrajnych, w których założono minimalną i maksymalną prognozę sprzedaży aptecznej szczepionki Efluelda. Ponadto, dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Koszty stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych szacowano z wykorzystaniem modelu epidemiologicznego wykorzystanego w równolegle przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności.

Ze względu na współpłacenie świadczeniobiorców za produkt Efluelda, w analizie wpływu na budżet przyjęto zarówno perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP), perspektywę świadczeniobiorców oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMIT 2016) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie

minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

Wyniki

Liczebność populacji: docelowej i szczepionych

Liczebność populacji docelowej, tj. osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, oszacowano na 9,8 mln osób w Polsce, z czego 2,4 mln (25%) stanowią osoby w wieku 60-64 lat, a 7,4 mln (75%) – osoby w wieku 75 lat i starsze.

Szacunkowy poziom wyszczepienia populacji docelowej w ostatnim sezonie (2022/2023) wyniósł ok. [REDACTED] w grupie wiekowej 60-64 lat i 20,2%, przy czym prognozuje się wzrost wyszczepialności od sezonu 2023/2024 o 7% rocznie, m.in. w wyniku rozszerzenia od sezonu 2023/2024 wskazań refundacyjnych szczepionek QIV-SD i ich wprowadzenia na listę produktów leczniczych dostępnych dla świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia.

Na podstawie prognoz udziałów rynkowych otrzymanych od Wnioskodawcy oszacowano, że liczba osób zaszczepionych produktem [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] prognozowanej liczby szczepionych osób 60+ lat w ramach wykazu aptecznego.

W wariantach skrajnych analizy: minimalnym i maksymalnym, liczbę szczepionych QIV-HD przyjęto w zakresie (min-max): [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet

Analiza z perspektywy płatnika publicznego (PPP)

W wariantcie podstawowym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, prognozowane [REDACTED] i podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą [REDACTED]
[REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

W wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym, prognozowane [REDACTED] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą odpowiednio [REDACTED]
[REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

[REDACTED]

Analiza z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)

W wariantcie podstawowym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, prognozowane [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców wyniosą [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

W wariantach: wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozowane [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców wyniosą [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Analiza z perspektywy świadczeniobiorców (PP)

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowane dodatkowe wydatki z perspektywy

świadczeniobiorców wyniosą [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

W wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozowane [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorców wyniosą odpowiednio [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Wyniki zdrowotne w populacji

W efekcie wnioskowanego objęcia refundacją szczepionki Efluelda, prognozuje się uniknięcie 0,8-1,3 tys. zachorowań na grypę, 61-102 wizyt na SOR, 29-49 hospitalizacji i 10-17 zgonów związanych z grypą, oraz zyskanie dodatkowo 92-154 lat życia i 79-132 QALY w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.

W wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozuje się uniknięcie 0,8-1,3 tys. zachorowań na grypę, 61-102 wizyt na SOR, 29-49 hospitalizacji i 10-17 zgonów związanych z grypą, oraz zyskanie dodatkowo 92-154 lat życia i 79-132 QALY w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wskazuje, że pozytywna decyzja o objęciu refundacją czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie Efluelda we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, będzie mieć

[REDACTED] na budżet płatnika pu-
blicznego ([REDACTED])

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycz-
nej i społecznej, związanych z finansowaniem
ze środków publicznych rozważanej technologii.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Efluelda 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

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

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

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze (tj. osoby powyżej 60 r.ż.).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana (QIV-HD; produkt leczniczy Efluelda).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Efluelda 2023*), szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. W ramach wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych założono dostępność szczepionki Efluelda w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dostępnych w aptece na receptę.

Skrócony opis ocenianej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (*ChPL Efluelda 2023*).

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – Efluelda.

Grupa farmakoterapeutyczna:	Szczepionka przeciw grypie.
Dostępne preparaty	<p>Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów HA/szczep.</p> <p>Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p> <p>Zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie, ponieważ odporność w ciągu roku po szczepieniu spada a krążące szczepy wirusa grypy zmieniają się z roku na rok.</p> <p>Efekty farmakodynamiczne</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>– <i>QHD00013:</i></p> <p>Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III zostało przeprowadzone w USA u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Celem było wykazanie niemiejszej skuteczności szczepionki Efluelda względem TIV-HD oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. HAI (hemagglutinin inhibition) geometric mean antibody titer (GMT)) w dniu 28. oraz odsetek serokonwersji. W sumie 2670 osób dorosłych w wieku 65 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej jedną dawkę szczepionki Efluelda lub jedną dawkę TIV-HD (jedną z dwóch szczepionek porównawczych różniących się składem [TIV-HD1 lub TIV- HD2]); w składzie każdej TIV-HD był szczep B, który odpowiadał jednemu z dwóch szczepów B zawartych w szczepionce Efluelda (szczep B linii Yamagata lub szczep B linii Victoria). Szczepionka Efluelda była równie immunogenna jak TIV-HD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) oraz odsetki serokonwersji dla wspólnych szczepów wirusa grypy. Ponadto szczepionka Efluelda wywołała lepszą odpowiedź immunologiczną wobec dodatkowego szczepu B w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną wywołaną przez TIV-HD, która nie zawierała odpowiadającego szczepu B. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda.</p> <p>– <i>QHD00011:</i></p> <p>Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III przeprowadzono w Europie z udziałem osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w celu wykazania wyższości szczepionki Efluelda nad szczepionką QIV-SD dla wszystkich szczepów, oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. hemagglutinin inhibition, HAI, geometric mean antibody titer (GMT)) w 28. dniu u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz w wieku 65 lat i starszych. Łącznie 1539 osób dorosłych (760 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 779 dorosłych w wieku 65 lat i starszych) zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących jedną dawkę szczepionki Efluelda albo jedną dawkę QIV-SD. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda, u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych (QHD00013) oraz zbliżonych odpowiedziach immunologicznych u osób dorosłych w wieku od 60 do</p>

	64 lat oraz u dorosłych wieku 65 lat i starszych (QHD00011). Ponadto, szczepionka Efluelda wywołała silniejszą odpowiedź immunologiczną, w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-SD dla wszystkich 4 szczepów wirusa 28 dni po szczepieniu, u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych.
Wskazania	<p>Właściwości farmakokinetyczne Nie dotyczy.</p> <p>Szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Dorośli w wieku 60 lat i starsi: jedna dawka 0,7 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki Efluelda u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnie. Zalecany miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.</p> <p>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p>

Obecnie szczepionka przeciwko grypie Efluelda nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 30/08/2023).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Efluelda 2023).

2.3 Komparatory

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

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Efluelda obejmuje osoby w wieku 60 lat i starsze, dla których zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej szczepienie przeciwko grypie powinno być udostępnione bez względu na obecność dodatkowych czynników zwiększających ryzyko powikłań pogrypowych, z preferowanym zastosowaniem szczepionek wysokodawkowych QIV-HD ze względu na zjawisko immunostarczenia.

W chwili obecnej w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę w ramach listy aptecznej dla osób dorosłych objęte są wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne w standardowej dawce (QIV-SD) – VaxigripTetra i Influvac Tetra:

- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u kobiet w ciąży – produkt leczniczy Vaxigrip Tetra;
- dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych i obecność ciąży – produkt leczniczy Influvac Tetra;
- dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych: produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra.

Poza możliwością refundacji szczepienia przeciwko grypie ze środków publicznych z zastosowaniem szczepionek udostępnianych w ramach listy aptecznej osoby zainteresowane szczepieniem mają także możliwość zaszczepiania się w ramach realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego programach bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (w ramach programów polityki zdrowotnej) lub uczestnictwa innych formach realizacji szczepienia (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych). Szczepienia te mogą być realizowane z zastosowaniem dowolnej szczepionki dopuszczonej do obrotu i zarejestrowanej dla danej grupy osób, dostępnej w obrocie aptecznym.

Należy przy tym zauważyć, że produkt leczniczy Influvac Tetra od 1 lipca 2023 r. jest objęty finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy, bez konieczności wskazywania dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, a więc od najbliższego sezonu szczepień będzie dostępny dla bardzo szerokiej grupy osób, w tym w całej wnioskowanej populacji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda; zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę, spodziewane jest analogiczne rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla szczepionki VaxigripTetra (od 1 listopada 2023 r.).

Z uwagi na sytuację refundacyjną szczepienia przeciw grypie w Polsce tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionek QIV-SD jako komparator dla wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej przyjęto refundowane szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentne (QIV-SD) (Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Efluelda 2023).

2.4 Punkty końcowe / efekty zdrowotne

Głównym punktem końcowym analizy klinicznej, wykorzystanym w modelowaniu efektywności oceniającej interwencji, była skuteczność szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE), parametr interpretowany jako względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia określonego zdarzenia klinicznego (np. zachorowania, hospitalizacji, zgonu związanego z grypą) po zastosowaniu interwencji (szczepionki przeciw grypie) zamiast kontroli (inna szczepionka lub brak szczepienia przeciwko grypie). Zgodnie z nomenklaturą przyjmowaną w większości badań klinicznych dla szczepionek wysokodawkowych, skuteczność szczepionek względem braku szczepienia określano jako VE (*vaccine efficacy*), a skuteczność szczepionki wysokodawkowej względem szczepionki standardowej – rVE (*relative vaccine efficacy*).

Na podstawie założonej skuteczności szczepionek: QIV-HD (względem QIV-SD) oraz QIV-SD (względem braku szczepienia), jak również przyjętych w modelu ekonomicznym wskaźników epidemiologicznych – liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów w „przeciętnym” sezonie epidemicznym, w modelu ekonomicznym szacowano efekt zdrowotny QIV-HD względem szczepienia standardową szczepionką czterowalentną (QIV-SD) uzyskany w populacji docelowej osób powyżej 60 roku życia, wyrażony liczbą:

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

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

2.5 Aktualny sposób finansowania szczepionki Efluelda i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną szczepionka Efluelda nie jest finansowana systemowo ze środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu Efluelda we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do MZ 30/08/2023).

Zgodnie z zasadami kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności przedstawionymi w Art. 14, ust. 1, pkt. 2a Ustawy refundacyjnej z 12 maja 2012 r. zakłada się, [REDACTED] [REDACTED] uzasadnienie przyjętego poziomu odpłatności przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Efluelda.

Poziom odpłatności	Kryterium kwalifikacji	Uzasadnienie spełnienia / niespełnienia kryterium
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poziom odpłatności	Kryterium kwalifikacji	Uzasadnienie spełnienia / niepełnienia kryterium

Aktualnie refundowane szczepionki przeciw grypie (VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra) są objęte następującymi grupami limitowymi:

- 247.0, Szczepionki przeciw grypie (VaxigripTetra i Influvac Tetra),
- 247.1, Szczepionki przeciw grypie - postać donosowa (Fluenz Tetra).

Produkt leczniczy Efluelda jest dostępny w postaci zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, analogicznie jak szczepionki z grupy „247.0, Szczepionki przeciw grypie”. Jednocześnie, w analizie klinicznej (AKL *Efluelda 2023*) wykazano, że szczepionki wysokodawkowe (zawierające 60 mikrogramów HA/szczep) są istotnie skuteczniejsze od szczepionek inaktywowanych w standardowej dawce (15 mikrogramów HA/szczep), zarówno dla porównania szczepionek trójwalentnych (m.in. badanie RCT *DiazGranados 2014*) jak i czterowalentnych (m.in. badanie randomizowane *DANFLU-1; Johansen 2023*). W związku z dowodami potwierdzającymi, że skład wnioskowanej technologii medycznej w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do technologii opcjonalnych,

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Efluelda podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją szczepionki Efluelda w ramach wykazu aptecznego.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana (60 mikrogramów HA/szczep)
Dawka	0,7 ml
Postać farmaceutyczna	zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 amp.-strzyk. 0,7 ml

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	■
Urzędowa cena zbytu	■
Cena hurtowa brutto ²⁾	■
Cena detaliczna	■
Grupa limitowa	■
Podstawa limitu	■
DDD	b.d.
Dzienny koszt terapii ³⁾	■
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności	■
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

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

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

³⁾ Koszt (wg ceny zbytu netto) w dniu wyszczerpienia

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w której zdefiniowano problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii (*APD Efluelda 2023*),
- Analizy klinicznej, zawierającej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki wysokodawkowej względem szczepionki w standardowej dawce (*AKL Efluelda 2023*).

Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszybie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących wskaźników demograficznych i epidemiologicznych, kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych, przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (*AKL Efluelda 2023*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jednokierunkową i scenariuszową. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA: Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorem, wykazane w analizie klinicznej (*AKL Efluelda 2023*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Efluelda uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

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

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

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

Jako dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego (w ramach analizy kosztów-efektywności) przyjęto zyskane lata życia (LYG, ang. *Life-Years Gained*).

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (AOTMIT 2022).

Ponieważ analiza kliniczna dla szczepionki Efluelda zawiera badanie randomizowane dowodzące przewagi szczepionki QIV-HD nad standardową szczepionką czterowalentną w populacji osób starszych (badanie *DANFLU-1*; *Johansen 2023, Johansen 2022*), nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analiz ekonomicznych dla programów szczepień ochronnych przedstawiane są często w przeliczeniu na całą populację docelową, z założeniem częściowego poziomu wyszczepialności w populacji, a nie na jednego pacjenta poddanego określonej interwencji. Jednocześnie należy zauważyć, że w sytuacji założenia jednakowego poziomu wyszczepialności w porównywanych scenariuszach, przeliczenie CUA/CEA z poziomu populacji na pacjenta wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, a zatem nie powoduje zmiany wartości współczynników ICER i ICUR oraz cen progowych ocenianej interwencji. W niniejszym modelu porównywane interwencje, nazywane umownie jako „szczepionka czterowalentna przeciw grypie, wysokodawkowa (QIV-HD)” i „szczepionka czterowalentna przeciw grypie w standardowej dawce (QIV-SD)”, należy rozumieć – na poziomie populacji docelowej – jako strategię wyszczepialności w populacji osób powyżej 60 roku życia, gdzie:

- QIV-HD: część populacji otrzymuje wnioskowaną technologię (Efluelda), pozostała część populacji nie jest szczepiona,

- QIV-SD: część populacji otrzymuje standardową szczepionkę czterowalentną (QIV-SD; Influvac Tetra lub VaxigripTetra), pozostała część populacji nie jest szczepiona.

Poziomy wyszczepialności przyjęte w analizie ekonomicznej omówiono w dalszej części analizy (zob. Rozdział 3.7.1). Należy przy tym zaznaczyć, że w ramach CUA/CEA porównywano pojedyncze interwencje (tj. w porównywanych strategiach interwencji i komparatora stosowano jeden rodzaj szczepionki – odpowiednio QIV-HD i QIV-SD), co jest zgodne z celem analizy ekonomicznej, jakim jest ocena opłacalności finansowania produktu Efluelda względem QIV-SD. Z kolei w równoległe wykonanej analizie wpływu na budżet uwzględniono realistyczną strukturę rynku szczepień, tj. możliwość stosowania różnych rodzajów szczepionek oraz kategorii dostępności (apteka i placówki medyczne) w obrębie jednego scenariusza. Z tego względu oszacowania wydatków na szczepionki w CUA/CEA na poziomie populacji nie pokrywają się z prognozą wydatków w BIA. Z tego względu, jak również w celu zachowania standardowego sposobu prezentacji wyników w analizach oceny technologii medycznych, wyniki analizy ekonomicznej w niniejszym opracowaniu przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego; jak jednak zaznaczono, nie ma to wpływu na oszacowania wartości ICUR i ceny progowe.

3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Dodatkowo uwzględniono perspektywę społeczną, obejmującą koszty pośrednie: utraconej produktywności w wyniku wystąpienia grypy oraz zgonu spowodowanego gripą.

3.4 Horyzont czasowy

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

Koszty i wyniki zdrowotne związane z gripą (liczby zachorowań, wizyt, hospitalizacji, zgonów) oceniano w horyzoncie jednego sezonu grypowego, natomiast lata życia i lata życia skorygowane o jakość

naliczono w horyzoncie dożywotnim (dyskontowane po pierwszym roku) celem uwzględnienia długookresowego wpływu przedwczesnych zgonów związanych grypą. Należy jednak zauważyć, że naliczane w horyzoncie dożywotnim lata życia i QALY wynikają z efektu szczepionek uzyskiwanych wyłącznie w jednym sezonie grypowym, nie występuje zatem niespójność w horyzoncie naliczania kosztów i wyników w modelu.

3.5 Dyskontowanie

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

3.6 Model farmakoekonomiczny

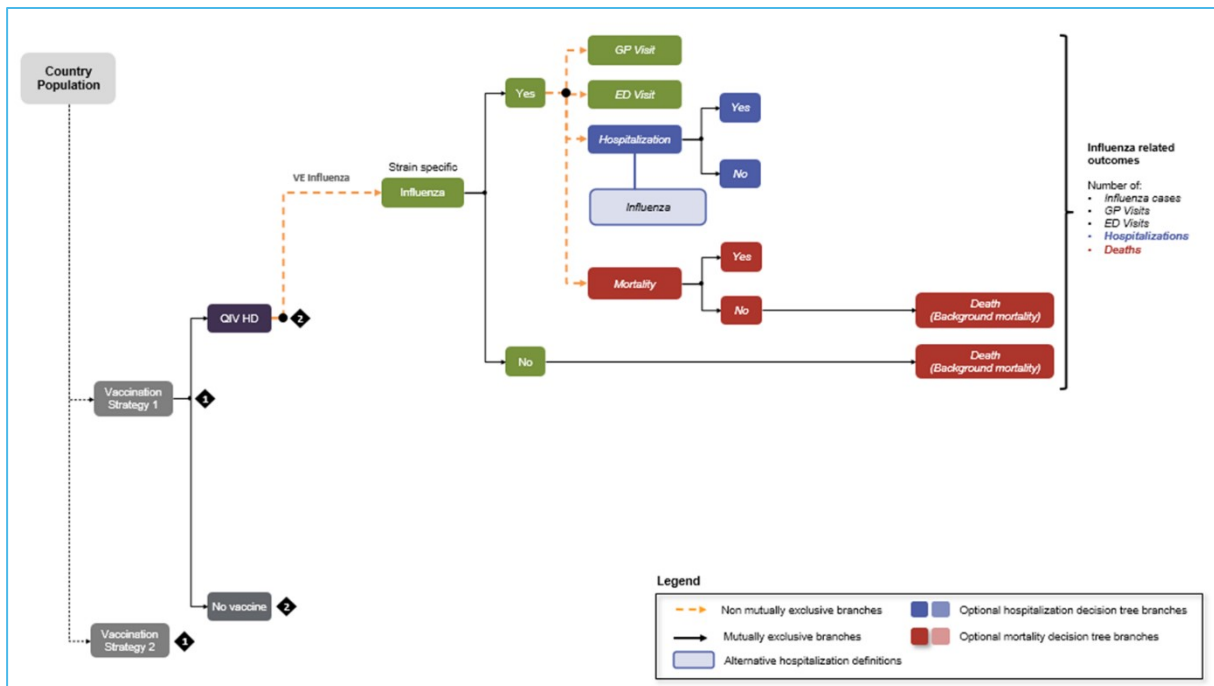
Wykorzystany model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu udostępnionego przez Wnioskodawcę wersji elektronicznej w postaci arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Office Excel.

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

Koszty i wyniki zdrowotne w modelu obliczane są na domyślnie poziomie populacyjnym, przy czym w niniejszym opracowaniu oszacowania przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego (tj. porównano koszty i wyniki jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego QIV-HD lub QIV-SD), zachowując standardowy sposób przedstawienia wyników w analizach oceny technologii lekowych. Podejście to nie wpływa jednak na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowej ocenianej interwencji, gdyż koszty i wyniki zmieniają się proporcjonalnie po zmianie sposobu ich prezentacji.

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

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego uwzględniony w analizie podstawowej.



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

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

Przedstawiony na diagramie schemat obliczeniowy zakłada konserwatywnie wpływ szczepionki wysokodawkowej na częstość hospitalizacji związanych z grypą. Jako że w szeregu badań RCT i RWE dla porównania szczepionek trójwartentnych HD i SD, jak również w randomizowanym badaniu porównawczym QIV-HD vs QIV-SD wykazano skuteczność szczepionki wysokodawkowej w szerszym zakresie hospitalizacji (z przyczyn oddechowych, sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny), w modelu dostępne są alternatywne opcje uwzględnienia wpływu szczepionki Efluelda na inne rodzaje hospitalizacji; scenariusze te testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 3.8.2).

Zyskane lata życia i zyskane QALY obliczono jako oczekiwane dalsze przeżycie, wyznaczone na podstawie struktury demograficznej populacji oraz tablic trwania życia, pomniejszone o utracone lata życia/QALY z

powodu przedwczesnego zgonu (związanego z grypą) oraz utracone QALY spowodowane epizodem grypy i hospitalizacją z powodu grypy.

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

3.7 Parametry (dane wejściowe) modelu

3.7.1 Populacja docelowa i populacja szczepionych

Populację docelową dla szczepionki Efluelda podzielono w modelu na dwie podgrupy wiekowe:

- Osoby w wieku 60-64 lata,
- Osoby w wieku 65 lat i starsi (65+).

Zastosowany podział był uzasadniony wyszczególnieniem populacji 65+ w dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących wyszczepialności, częstości wizyt i hospitalizacji oraz śmiertelności związanej z grypą, jak również faktem, że szczepionki QIV-SD (VaxigripTetra i Influxac Tetra) – stanowiące komparator dla wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej – są objęte wykazem produktów leczniczych dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców powyżej 65. roku życia (zał. D2 do MZ 30/08/2023), przez co ich koszt dla płatnika publicznego jest różny w ww. grupach wiekowych.

Strukturę wiekową ludności w wieku 60+ lat w Polsce wg stanu z 31 grudnia 2022 r. zaczerpnięto z publikacji GUS „Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r” (GUS 2023); zob. Tabela 4.

Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.

Parametr	Liczebność	Źródło
Liczebność populacji docelowej		
Liczebność populacji docelowej (60 lat i więcej), w tym:	9 797 710	Ludność, stan w dniu 31 grudnia 2022 r. (GUS 2023)
60-64 lata	2 444 255 (25%)	
65+ lat	7 353 455 (75%)	

Szczegółową strukturę populacji wg wieku i płci, wykorzystaną do kalkulacji lat życia i QALY, przedstawiono w załączniku 12.2.

W modelu globalnym, kohortę pacjentów podzielono dodatkowo według grup ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań pogrypowych (grupy z niskim i wysokim ryzykiem). W adaptacji polskiej modelu podział

ten nie miał znaczenia dla wyników analizy, gdyż – ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych w podziale na ww. grupy ryzyka – wszystkie parametry modelu przyjęto na jednakowym poziomie dla kohort z niskim i wysokim ryzykiem. Dla kompletności modelu, odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem przyjęto na poziomie 53,8% (grupa wiekowa 60-64 lat) i 72,0% (grupa wiekowa 65+ lat), w oparciu o wyniki badania *Clark 2020*, którego celem była estymacja globalnej, regionalnej i narodowej liczebności populacji z podwyższonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 związanym z wiekiem i obecnością określonych stanów klinicznych. W badaniu uwzględniono bardzo zbliżony zakres czynników ryzyka do kryteriów zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych (choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba nerek, cukrzyca, przewlekłe choroby neurologiczne, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, czynny nowotwór, HIV/AIDS, gruźlica), w związku z czym uznano, że dane z badania *Clark 2020* dla populacji Europy można wiarygodnie odnieść do niżej wymienionej populacji.

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

- wykorzystane w modelu historyczne wskaźniki zgłaszalności zachorowań na grypę, hospitalizacji oraz śmiertelności dotyczyły populacji częściowo zaszczepionej, w związku z czym wyznaczenie wskaźników epidemiologicznych w hipotetycznych populacjach: nieszczepionej i całkowicie zaszczepionej oraz wymagało założenia poziomu wyszczepialności w danym okresie,
- Jak wspomniano w Rozdziale 2.3, interwencje porównywane w modelu reprezentują scenariusze z założeniem częściowej wyszczepialności populacji docelowej; założenie odsetka zaszczepionych wpływa zatem zarówno na koszty i wyniki zdrowotne w populacji.

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie w populacji docelowej zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (aktualna nazwa: Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych, OPZCI) – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl (*OPZG 2023*). Wyszczepialność w podgrupach wiekowych 15-64 i 65+ lat w sezonach od 2015/2016 do 2022/2023 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w grupie wiekowej 15-64 i 65+ lat w sezonach 2015/2016-2022/2023 w Polsce (*OPZG 2023*).

Sezon:	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
15-64 lat	1,9%	1,8%	1,9%	1,8%	1,8%	3,6%	6,6%	2,4%

Sezon:	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
65+ lat	11,4%	11,4%	13,0%	14,2%	15,1%	18,4%	22,9%	20,2%

Wyszczepialność w populacji 15-64 lat utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie ok. 2% (poza okresem pandemii COVID-19, kiedy zaobserwowano przejściowy wzrost odsetka wyszczepień do 4-7%), natomiast odsetek zaszczepionych osób powyżej 65 roku życia zwiększył się z ok. 10 do ok. 20%, m.in. wskutek objęcia refundacją apteczną szczepionek QIV-SD w populacji seniorów.

Estymacje OPZG dla populacji 15-64 lat nie są dostępne w podziale na węższe przedziały wiekowe. Jako że należy oczekiwać, iż wyszczepialność wzrasta wraz z wiekiem (m.in. wskutek rosnącego z wiekiem udziału osób z wysokim ryzykiem powikłań, dla których szczepionki są szczególnie zalecane oraz refundowane od sezonu 2020/2021), na podstawie danych Centrum Analiz CeZ, dotyczących liczby pacjentów zaszczepionych według wieku w sezonie 2022/2023 (w okresie 1.07.2022-14.02.2023) (*CeZ 2023*), określono poziomy wyszczepialności osób w podgrupach 18-59 lat i 60-64 lat (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Liczba zaszczepionych w grupach wiekowych 18-59 i 60-64 lat w sezonie 2022/2023 (w okresie 1.07.2022-14.02.2023; *CeZ 2023*).

Grupa wiekowa	Liczba zaszczepionych	Liczebność populacji	Odsetek zaszczepionych (VCR)
18-59 lat	██████████	██████████	██████████
60-64 lat	██████████	██████████	██████████
18-64 lat	██████████	██████████	██████████

Odsetek zaszczepionych osób w wieku 60-64 lat wg danych *CEZ 2023* oszacowano na ██████████, tj. ██████████ ██████████ niż w całej grupie 15-64 lat (2,4% wg OPZG). ██████████

Przyjęte w analizie podstawowej poziomy wyszczepialności w poszczególnych grupach wiekowych podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Odsetek zaszczepionych przeciw grypie w porównywanych scenariuszach.

Grupa wiekowa	Wyszczepialność	Źródło
60-64 lata	██████████	OPZG 2023 (dane z ostatniego sezonu 2022/2023)
65+ lat	20,2%	

Uwzględniając udział poszczególnych grup wiekowych (60-64 lat: 25%, 65+ lat: 75%; zob. Tabela 4) oraz przyjęte poziomy wyszczepialności w ww. grupach (odpowiednio █████ i 20,2%; zob. Tabela 7), struktura wiekowa pacjentów zaszczepionych w modelu kształtuje się następująco:

- █████ zaszczepionych stanowią osoby w wieku 65 lat i powyżej
- █████ zaszczepionych stanowią osoby w wieku 60-64 lat.

Jak wspomniano w Rozdziale 2.3, wyniki analizy ekonomicznej w niniejszym opracowaniu przedstawiono w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego przeciw grypie (QIV-HD vs QIV-SD), tj. pacjenta o rozkładzie wieku █████ (65+ lat) i █████ (60-64 lat). Innymi słowy, koszty (wyniki) dla „uśrednionego pacjenta” w modelu stanowią średnią z kosztów (wyników) pacjentów w wieku 60-64 lat i 65+ lat, ważoną udziałem poszczególnych grup wiekowych (odpowiednio █████) wśród wszystkich zaszczepionych.

3.7.2 Parametry epidemiologiczne

3.7.2.1 Zapadalność na grypę

Dane o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę w Polsce publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>). Dane PZH pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz dane przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach wykazywana jest grypa (rozpoznana klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji.

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

odzwierciedlają zgłaszalność ILI przez co mogą znacznie niedoszacowywać rzeczywistą liczbę infekcji, co wynika z faktu ograniczonego zgłaszania zachorowań do Inspekcji Sanitarnej przez lekarzy, jak również z powodu rezygnacji przez wielu chorych z wizyty u lekarza (Godala 2010, Ernst & Young 2013).

Z uwagi na powyższe ograniczenia, rzeczywistą liczbę zachorowań na grypę w porównywanych scenariuszach estymowano jako iloczyn liczebności populacji narażonej (zob. Rozdział 3.7.1) oraz wskaźnika zapadalności epidemicznej (z ang. *attack rate*), tj. stosunku nowych przypadków choroby występujących w populacji narażonej w sezonie epidemicznym, do liczebności tej populacji.

Zgodnie z wynikami publikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą, dotyczącego wskaźnika zapadalności na grypę objawową wśród nieszczepionych (Somes 2018), wartość wskaźnika *attack rate* wśród osób starszych (powyżej 65 roku życia) wynosi 7,2% (95% CI: 4,3%; 12,0%). Wartość ta – przyjęta w analizie podstawowej – mieści się w zakresie 5-10% wskazywanym przez WHO dla sezonowej zapadalności na grypę wśród dorosłych¹.

Zapadalność na grypę wśród szczepionych obliczano na podstawie objawowego *attack rate* wśród nieszczepionych (7,2%) oraz skuteczności szczepionki (względem braku szczepienia) w zapobieganiu grypie, przy użyciu formuł:

$$attack_rate_{QIV-SD} = attack_rate_{nieszczep} \cdot (1 - VE_{QIV-SD\ vs\ nieszczep})$$

$$attack_rate_{QIV-HD} = attack_rate_{QIV-SD} \cdot (1 - rVE_{QIV-HD\ vs\ QIV-SD}).$$

gdzie $VE_{QIV-SD\ vs\ nieszczep}$ – skuteczność standardowej szczepionki względem braku szczepienia, a $rVE_{QIV-HD\ vs\ QIV-SD}$ – skuteczność szczepionki wysokodawkowej względem szczepionki standardowej.

Parametry skuteczności szczepionek w zapobieganiu grypie omówiono w Rozdziale 3.7.2.6.

W modelu globalnym uwzględniono ponadto rozkład poszczególnych typów wirusa grypy (A i B) w łącznej liczbie zachorowań. Parametr ten może potencjalnie wpływać na wyniki analizy w przypadku uzależnienia innych zmiennych modelu (np. skuteczności szczepionek) od typu wirusa, jednak w analizie podstawowej taka sytuacja nie miała miejsca. Z tego względu parametr rozkładu typów wirusa nie był omawiany w dalszej części analizy, nie uwzględniano go również w analizie wrażliwości. Dla kompletności adaptacji, w modelu przyjęto udział wirusa typu A na poziomie 71,1%, a wirusa typu B – 28,9%, obliczone

¹ <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/influenza>

na podstawie danych z 15 sezonów (2008/2009 do 2022/2023), dotyczących laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami wg wybranych patogenów, raportowanych w tygodniowych meldunkach epidemiologicznych NIZP-PZH (<http://wwwold.pzh.gov.pl/epimeld>). Szczegółowe dane źródłowe są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

3.7.2.2 Częstość wizyt u lekarza POZ związanych z gripą

Odsetek zakażonych wirusem grypy, którzy zgłaszają się do lekarza POZ, wyznaczono na podstawie przyjętego wskaźnika *attack rate* (zob. Rozdział 3.7.2.1) oraz danych PZH o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na gripę w Polsce, jak również laboratoryjnego potwierdzenia grypy.

Dane PZH uwzględniają zachorowania zgłaszane przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz dane przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne, w związku z czym przyjęto, że zachorowalność raportowana w meldunkach PZH stanowi realistyczne przybliżenie liczby wizyt u lekarza związanych z gripą lub podejrzeniem grypy, przy czym mogą być to dane niedoszacowane ze względu na ograniczone zgłaszanie zachorowań do Inspekcji Sanitarnej przez lekarzy (Godala 2010, Ernst & Young 2013).

Jak wcześniej wspomniano (zob. Rozdział 3.7.2.1), dane PZH o zachorowalności obejmują zachorowania i podejrzenia zachorowań na gripę, tj. gripę rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie, chorobę grypopodobną (ILI) oraz ostre zakażenia dróg oddechowych (ARI). Oszacowanie liczby przypadków grypy „prawdziwej” (wywołanej przez wirusa grypy typu A i B) spośród wszystkich zgłoszonych do PZH przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę wykonano na podstawie danych z tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH dotyczących analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi celem laboratoryjnego potwierdzenia przyczyny zachorowania o charakterze grypy. Dla każdego z sezonów grypowych od 2015/2016 do 2022/2023 (z pominięciem sezonów 2020/2021 i 2021/2022, dla których dane PZH były zaburzone ze względu na dominację epidemii COVID-19) wyznaczono odsetek wyników dodatnich (tj. odsetek zbadanych próbek, u którego potwierdzono obecność wirusa grypy typu A lub B). Następnie dla każdego sezonu obliczono iloczyn liczby zachorowań na ILI oraz odsetków wyników dodatnich oceny laboratoryjnej, otrzymując szacowaną liczbę zgłaszanych przypadków grypy prawdziwej (tzw. *Goldstein Index*, stanowiący jedną z preferowanych miar aktywności grypy), przy konserwatywnym założeniu, że prawdopodobieństwo wizyty jest jednakowe dla grypy prawdziwej oraz innych chorób grypopodobnych. Oszacowania te przeprowadzono dla hipotetycznej populacji niezaszczepionej, tj. liczby zachorowań raportowane przez PZH (tj. dla stanu częściowej wyszczepialności) skorygowano o poziom wyszczepialności w danym sezonie i

skuteczność szczepionki; szczegółowe obliczenia są dostępne w modelu elektronicznym załączonym do wniosku. Na tej podstawie oszacowano, że odsetek osób starszych (65+ lat) zgłaszających się do lekarza z grypą prawdziwą wynosi przeciętnie 2,7% (średnia z 6 sezonów), zakładając brak wyszczepienia populacji. Odnosząc ten odsetek to przyjętej zapadalności na grypę wśród niezaszczepionych seniorów (7,2%; zob. Rozdział 3.7.2.1), prawdopodobieństwo wizyty u lekarza chorego na grypę w wieku 65 lat i starszych oszacowano na 36,8% (2,7/7,2%); wartość tę przyjęto w analizie podstawowej (zob. Tabela 8). Ze względu na brak analogicznych danych PZH ściśle dla podgrupy wiekowej 60-64 lat założono, że odsetek ten będzie taki sam jak dla seniorów (65+ lat).

Tabela 8. Prawdopodobieństwo wizyty u lekarza POZ u osoby w wieku 65+ lat zakażonej wirusem grypy.

Parametr	Odsetek	Liczba	Źródło
Liczba zgłoszonych przypadków ILI osób w wieku 65+ lat (estymacja dla populacji niezaszczepionej)	-	484 288	Na podst. danych PZH (średnia z sezonów 2015/2016-2019/2020, 2022/2023), przy uwzględnieniu skuteczności szczepionki (<i>Govaert 1994</i>) i wyszczepialności w poszczególnych sezonach (dane OPZG)
w tym przypadki grypy prawdziwej	36,4%	176 379	Na podstawie danych PZH dotyczących potwierdzenia laboratoryjnego grypy w próbkach badanych w poszczególnych sezonach
Liczba chorych na grypę prawdziwą w wieku 65+ lat (estymacja dla populacji niezaszczepionej)	7,2%	479 195	
Odsetek chorych (65+) z wizytą u lekarza	36,8%	-	176 379 (2,7%) / 479 195 (7,2%)

Obliczone prawdopodobieństwo wizyty (37%) jest nieco niższe od raportowanego w Niemczech (42%; *Bayer 2014*) oraz niemal dwukrotnie niższe od przyjętego w polskim modelu farmakoekonomicznym *Czerwiński 2020* (62-82% zależnie od ryzyka powikłań; średnio 70%), co wskazuje, że przyjęte oszacowanie jest konserwatywne z punktu widzenia potencjalnych oszczędności generowanych przez skuteczniejszą szczepionkę (QIV-HD).

Podsumowując, w oszacowaniu częstości wizyt u lekarza założono, że liczba wizyt związanych z grypą odpowiada zachorowalności (na grypę lub ILI) raportowanej przez PZH, skorygowanej o udział grypy wywołanej wirusem typu A lub B wśród pacjentów badanych laboratoryjnie. Wartość tę należy uznać za potencjalnie niedoszacowaną (a zatem konserwatywną), gdyż dane dotyczące liczby zachorowań na grypę są zaniżone ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych w Polsce, jak i fakt, że wielu chorych nie udaje się do lekarza. Za konserwatywne (tj. zaniżające rzeczywisty

odsetek zgłaszających się do lekarza) można również uznać założenie, że poziom zgłaszalności dla grypy prawdziwej jest taki sam jak w przypadku innych ILI.

3.7.2.3 Częstość wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) związanych z grypą

Odsetek chorych na grypę, wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym, oszacowano na podstawie danych z sezonu 2019/2020, w oparciu o następujące założenia:

- Liczba świadczeń udzielonych w trybie ambulatoryjnym w szpitalnych oddziałach ratunkowych i izbach przyjęć wyniosła 4,6 mln w 2019 r., z czego świadczenia udzielone osobom w wieku 65 lat lub więcej stanowiły 24,6% (GUS 2020)
- ILI (grypa i podejrzenie grypy) stanowi przyczynę 8,7% świadczeń udzielanych na SOR osobom starszym (Reid 2020)
- Udział grypy prawdziwej wśród przypadków ILI wynosi 39,7% (dane PZH za ostatni sezon przed pandemią COVID-19 - 2019/2020)
- Liczba zachorowań na grypę w grupie 65+ wyniosła 500,2 tys. w sezonie 2019/2020 (iloczyn *attack rate* 7,2% i liczebności populacji 65+ równej 6,9 mln)

Kalkulacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo wizyty na SOR u osoby w wieku 65+ lat zakażonej wirusem grypy.

Parametr	Odsetek	Liczebność	Źródło
Świadczenia udzielone w trybie ambulatoryjnym w szpitalnych oddziałach ratunkowych i izbach przyjęć	-	4 570 900	GUS 2020
w tym osoby 65 lat lub więcej	24,6%	1 124 441	GUS 2020
w tym z powodu ILI	8,7%	97 826	Reid 2020
w tym grypa prawdziwa	39,72%	38 859	Meldunki NIZP-PZH za sezon 2019/2020
Liczba zachorowań na grypę (65+)	-	500 185	Dane GUS (struktura wiekowa populacji), <i>Somes 2018 (attack rate)</i>
Odsetek chorych (65+) z wzytą na SOR	7,8%	-	38 859 / 500 185

Przyjęte w analizie podstawowej prawdopodobieństwo wizyty na SOR u chorego na grypę wynosi 7,8%. Ze względu na brak danych dotyczących świadczeń na SOR u osób z grupy wiekowej 60-64 lat założono, że odsetek ten będzie taki sam jak dla seniorów (65+ lat).

3.7.2.4 Częstość zgonów związanych z gripą

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

Mając na uwadze skrajne niedoszacowanie rzeczywistej umieralności związanej z gripą w raportowanych statystykach, wskaźniki zgonów z powodu grypy u osób starszych oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO. Oszacowania EuroMOMO zostały także wskazane przez Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii dr I. Paradowską-Stankiewicz jako najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących śmiertelności związanej z gripą. EuroMOMO (www.euromomo.eu) jest siecią, powołaną we współpracy z Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Światową Organizacją Zdrowia (WHO) w celu cotygodniowego monitorowania umieralności z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski). Począwszy od 2013 r., w ramach sieci EuroMOMO realizowany jest nowy projekt dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z gripą (z ang. *excess influenza-attributable mortality*) w Europie, w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO. Narzędzie FluMOMO umożliwia oszacowanie dodatkowej liczby zgonów (w przeliczeniu na 100 tys. osób w danej grupie wiekowej) spowodowanych

wirusem grypy, w oparciu o szereg danych wejściowych, w tym cotygodniowej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, aktywności grypy w tym okresie oraz zmian temperatury powietrza.

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

Na chwilę obecną w ramach projektu FluMOMO oszacowano umieralność związaną z grypą w Europie w sezonach od 2012/2013 do 2017/2018 (*Vestergaard 2017, Nielsen 2019*). Współczynniki zgonów estymowane w modelu FluMOMO dla populacji osób starszych (65+ lat), w podziale na sezony i uśrednione ze wszystkich sezonów, przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Wskaźnik zgonów związanych z grypą w populacji osób w wieku 65+ lat (na 100 tys.; na podst. estymacji FluMOMO).

Badanie	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	Średnia
<i>Vestergaard 2017</i>	-	30	185	45	137	-	99,3
<i>Nielsen 2019</i>	64,5	0,6	147,4	15,9	129,9	118,2	79,4

W analizie podstawowej przyjęto średnią arytmetyczną z uśrednionych sezonowo wskaźników z obu badań (79,4 i 99,3 na 100 tys.), tj. 89,3 na 100 tys. osób z grupy wiekowej 65+ lat.

Analogiczne dane dla grupy wiekowej 60-64 lat nie były dostępne – w badaniu *Nielsen 2019* przedstawiono jedynie wskaźniki zgonów dla szerokiego przedziału wiekowego 15-64 lat (średni wskaźnik zgonów z 6 sezonów: 2/100 tys. osób), jednak uwzględnienie ich w odniesieniu do populacji 60-64 lat istotnie zaniżałyby śmiertelność w tej podgrupie ze względu na istotnie rosnące z wiekiem ryzyko powikłań pogrypowych. Z tego względu, wskaźniki zgonu w grupie wiekowej 60-64 lat oszacowano przy następujących założeniach:

- Wskaźnik zgonów w populacji 65+ wynosi 89,3/100 tys. (*Vestergaard 2017, Nielsen 2019*),

- Udział grupy wiekowej 60-64 lat w liczbie zgonów z powodu grypy osób wieku 60+ lat wynosi 6,1% (dane *Office for National Statistics* dla Anglii i Walii, średnia z lat 2018-2019),
- Struktura wiekowa populacji 60+ lat w Polsce wynosi 25% (60-64 lat) i 75% (65+ lat), zgodnie z *GUS 2023*.

Na tej podstawie, wskaźnik zgonów z powodu grypy w populacji 60-64 lat oszacowano na 17,4 na 100 tys. osób. Zestawienie wskaźników przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Wskaźnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; analiza podstawowa).

Grupa wiekowa	Wskaźnik zgonów na 100 tys.	Źródło
60-64 lat	17,4	<i>Vestergaard 2017, Nielsen 2019</i> (wskaźnik zgonów w grupie 65+) Dane ONS * (udział grupy 60-64 w łącznej liczbie zgonów) <i>GUS 2023</i> (struktura wiekowa populacji)
65 lat i starsi	89,3	EuroMOMO (model FluMOMO – średnia z <i>Vestergaard 2017, Nielsen 2019</i>)

* <https://www.ons.gov.uk/download/table?format=xlsx&uri=/aboutus/transparencypandgovernance/freedomofinformationfoi/deathsfrom-covid19onlywherecasosofcovid19comefromcancellednhsoperationsanddeathsfrominfluenza/3e6e1db1.json>

Estymacje modelu FluMOMO są oparte na rzeczywistych danych dotyczących nadumieralności w Europie, a zatem odzwierciedlają umieralność w populacji częściowo zaszczepionej. Jako że szczegółowe dane dotyczące historycznej wyszczepialności w krajach uczestniczących w projekcie EuroMOMO nie są dostępne, w niniejszej analizie przyjęto, że powyższe wskaźniki zgonów byłyby obserwowane w Polsce dla poziomu wyszczepialności z ostatniego sezonu (2022/2023; █████ w grupie 60-64 lat i 20,2 w grupie 65+ lat). Założenie to można uznać za konserwatywne, gdyż estymacje modelu FluMOMO opierają się na danych historycznych przede wszystkim z krajów Europy Zachodniej, gdzie poziom wyszczepialności osób starszych jest istotnie wyższy niż w Polsce (mediana 47,2% w sezonie 2016-2017; *ECDC 2018*), wskutek czego prawdopodobna umieralność w populacji może być nieco wyższa niż przyjęta w analizie.

Jak wspomniano, przedstawione wskaźniki odnoszą się do populacji częściowo zaszczepionej (QIV-SD), natomiast na potrzeby kalkulacji warunkowego prawdopodobieństwa zgonu u zakażonego wirusem grypy, konieczne było ich przeliczenie na hipotetyczną populację nieszczepionych, z zastosowaniem formuł (kolejno dla grup wiekowych 60-64 lat i 65+ lat):

$$\frac{\text{Zgon}_{60-64}}{\text{Zgon}_{60-64} + \text{Zgon}_{65+}} \times \text{Wskaźnik}_{60-64}$$

$$\frac{\text{Zgon}_{65+}}{\text{Zgon}_{60-64} + \text{Zgon}_{65+}} \times \text{Wskaźnik}_{65+}$$



$$89,3 / 100 \text{ tys.} = 20,2\% \cdot (1 - 50\%) \cdot \text{wsk_zgon}_{65+, \text{nieszcz}} + (1 - 20,2\%) \cdot \text{wsk_zgon}_{65+, \text{nieszcz}},$$

gdzie $\text{wsk_zgon}_{\text{nieszcz}}$ – nieznaną wskaźnik zgonów (na 100 tys.) w hipotetycznej populacji nieszczepionych przeciw grypie, 17,4 lub 89,3 – obserwowany wskaźnik zgonów na 100 tys. w populacji częściowo zaszczepionej (VCR = [redacted] lub 20,2%), 50% - skuteczność szczepionki QIV-SD (vs brak szczepienia; szczegóły w Rozdziale 3.7.3.2).

Prawdopodobieństwo zgonu u zakażonego wirusem grypy obliczano następnie jako iloraz:

- wskaźnika zgonów w populacji nieszczepionych, obliczonego na podstawie powyższych formuł (99,3/100 tys. w grupie 65+ i 17,9/100 tys. z grupy 60-64 lat)
- zapadalności na grypę u nieszczepionych (7,2 tys. na 100 tys.; zob. Rozdział 3.7.2.1).

Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu u zakażonych wirusem grypy (analiza podstawowa).

Grupa wiekowa	Prawdopodobieństwo zgonu u chorych na grypę
60-64 lat	0,25%
65 lat i starsi	1,38%

Prawdopodobieństwo to przyjęto jako niezależne od statusu szczepienia i rodzaju szczepionki, co oznacza, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie przekłada się proporcjonalnie na liczbę unikniętych zgonów związanych z grypą. Podejście to wydaje się racjonalne, gdyż zakładając, że szczepionka w jednakowym stopniu zapobiega wystąpieniu łżejszych jak i powikłanych przypadków grypy, procentowe zmniejszenie (tj. VE) liczby zdarzeń związanych z grypą (hospitalizacji, zgonów) powinno odpowiadać zbliżonemu procentowemu zmniejszeniu (tj. VE) liczby zachorowań. Analogiczne założenie przyjmowano także w wielu innych publikowanych modelach farmakoekonomicznych dla QIV (m.in. *Uhart 2016, Meier 2015*).

3.7.2.5 Częstość hospitalizacji związanych z gripą

Podobnie jak w przypadku statystyk zgonów z powodu grypy (zob. Rozdział 3.7.2.3), dane dotyczące liczby skierowań do szpitala publikowane przez NIZP-PZH są niedoszacowane z powodu wskazywania jako przyczyny hospitalizacji jednostek chorobowych, które stanowią już powikłania pogrypowe (np. zapalenie płuc, niewydolność oddechową), a nie samą gripę (ICD-10: J10-J11); często też infekcja grypowa powoduje zaostrzenie choroby już istniejącej (*Ernst & Young 2013, Kuchar 2007*). Wykazywanie kodów rozpoznania ICD-10 związanych z gripą utrudnia dodatkowo bardzo ograniczona liczba wykonywanych badań laboratoryjnych w celu potwierdzenia zakażenia wirusem grypy w Polsce.

Dane NIZP-PZH dotyczące liczby skierowań do szpitala z powodu grypy w Polsce w ostatnich latach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Liczba osób skierowanych do szpitala z powodu grypy (J10-J11) wg meldunków NIZP-PZH, w latach 2016-2022.

Sezon	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Skierowania do szpitala, ogółem	16 648	17 118	17 858	18 198	15 407	7 992	20 434
w tym: osoby dorosłe (15+ lat)	7 220	7 707	8 627	7 819	6 557	2 866	6 441

Roczna liczba hospitalizacji z powodu grypy raportowana przez NIZP-PZH wynosi ok. 17-18 tys. (przy czym w okresie pandemii COVID-19 liczba ta uległa przejściowemu obniżeniu), z czego niespełna 50% (7-8 tys. rocznie) skierowań do szpitala przypada na populację osób dorosłych (15 lat i więcej). Zakładając, że osoby w wieku 60+ lat stanowią około połowę (47% wg *Cromer 2014*) dorosłych hospitalizowanych z powodu grypy, raportowana liczba hospitalizacji w populacji docelowej wynosi około 3-4 tys. rocznie. Jak wcześniej podkreślono, statystyki te są jednak mocno niedoszacowane, zwłaszcza biorąc pod uwagę szacowaną roczną liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce (6,5 tys. w wieku 65+; *Kazimierska 2020*).

W związku z ograniczeniami danych dot. hospitalizacji raportowanych przez PZH, wskaźniki hospitalizacji związanych z gripą i jej powikłaniami w analizie podstawowej oszacowano pośrednio, wychodząc od wskaźników zgonu z powodu grypy (zob. Rozdział 3.7.2.3) i zakładając określoną proporcję zgonów do hospitalizacji zaczerpniętą z badania *Cromer 2014*, w którym analizowano częstości zgonów i hospitalizacji w Anglii w trakcie 8 sezonów epidemiologicznych. Proporcje liczby hospitalizacji do liczby zgonów w populacji osób w wieku 65 lat i starszych przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Stosunek hospitalizacji do zgonów z powodu grypy w populacji 65+ lat (Cromer 2014).

Populacja	Liczba hospitalizacji z powodu grypy	Liczba zgonów z powodu grypy	Stosunek hospitalizacji do zgonów
Grupa niskiego ryzyka powikłań	2 040	378	5,40
Grupa wysokiego ryzyka powikłań	3 029	1 298	2,33
łącznie	5 069	1 676	3,02

Na tej podstawie, w analizie podstawowej przyjęto, że na jeden zgon z powodu grypy w grupie wiekowej 65+ lat przypadają 3,02 hospitalizacje, tj. wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. osób wynosi $3,02 \times 89,4 = 270,2$ (zob. Tabela 11).

Ze względu na brak analogicznych danych dla populacji 60-64 lat, wskaźnik hospitalizacji w tej grupie wiekowej obliczono przy założeniu, że iloraz wskaźników hospitalizacji z powodu grypy w grupach 60-64 i 65+ lat będzie taki jak iloraz wskaźników hospitalizacji z powodu zakażeń oddechowych (ICD-10: J00-J18) w grupach wiekowych 55-64 lat i 65+ lat wg wyników Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w 2019 r. (195 vs 651 na 100 tys.; *BChSzpOg 2019*). Tym samym, wskaźnik hospitalizacji w grupie 60-64 wyniósł $270,2 / 100 \text{ tys.} \times 195,0/651,0 = 80,9 / 10 \text{ tys.}$ (Tabela 15).

Tabela 15. Wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy (na 100 tys.; analiza podstawowa).

Grupa wiekowa	Wskaźnik hospitalizacji na 100 tys.	Źródło
60-64 lat	80,9	<i>BChSzpOg 2019</i> (iloraz wskaźników hospitalizacji w grupach 60-64 i 65+)
65 lat i starsi	270,2	<i>Vestergaard 2017, Nielsen 2019</i> (wskaźniki zgonów z powodu grypy) <i>Cromer 2014</i> (proporcja hospitalizacji do zgonów z powodu grypy)

Podobnie jak w przypadku zgonów, przedstawione wskaźniki hospitalizacji odnoszą się do populacji częściowo zaszczepionej (QIV-SD). Celem obliczenia prawdopodobieństwa hospitalizacji u zakażonego wirusem grypy, wskaźniki te przeliczono na hipotetyczną populację nieszczepionych w analogiczny sposób jak omówiono w Rozdziale 3.7.2.3, posługując się formułami (kolejno dla grup wiekowych 60-64 lat i 65+ lat):

$$80,9 / 100 \text{ tys.} = 5,2\% \cdot (1 - 29,3\%) \cdot wsk_{hosp_{60-64, nieszcz}} + (1 - 5,2\%) \cdot wsk_{hosp_{60-64, nieszcz}},$$

$$270,2 / 100 \text{ tys.} = 20,2\% \cdot (1 - 29,3\%) \cdot wsk_{hosp_{65+, nieszcz}} + (1 - 20,2\%) \cdot wsk_{hosp_{65+, nieszcz}},$$

gdzie $wsk_{hosp_{nieszczep}}$ – nieznanymi wskaźnikami hospitalizacji (na 100 tys.) w hipotetycznej populacji nieszczepionych przeciw grypie, $80,9/270,2$ – obserwowany wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. w

populacji częściowo zaszczepionej (VCR = 5,2%/20,2%), 29,3% - skuteczność szczepionki QIV-SD (vs brak szczepienia) w zapobieganiu hospitalizacji; szczegóły w Rozdziale 3.7.3.2).

Prawdopodobieństwo hospitalizacji u zakażonego wirusem grypy obliczano następująco jako iloraz:

- wskaźnika hospitalizacji w populacji nieszczepionych, obliczonego na podstawie powyższej formuły (287,2/100 tys. w grupie 65+ i 82,2/100 tys. z grupie 60-64 lat)
- zapadalności na grypę u nieszczepionych (7,2 tys. na 100 tys.; zob. Rozdział 3.7.2.1).

Tabela 16. Prawdopodobieństwo hospitalizacji u zakażonych wirusem grypy (analiza podstawowa).

Grupa wiekowa	Prawdopodobieństwo hospitalizacji u chorych na grypę
60-64 lat	1,14%
65 lat i starsi	3,99%

Prawdopodobieństwo to przyjęto jako niezależne od statusu szczepienia i rodzaju szczepionki, co oznacza, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie przekłada się proporcjonalnie na liczbę unikniętych hospitalizacji związanych z grypą. Podejście to wydaje się racjonalne, gdyż zakładając, że szczepionka w jednakowym stopniu zapobiega wystąpieniu lżejszych jak i powikłanych przypadków grypy, procentowe zmniejszenie (tj. VE) liczby zdarzeń związanych z grypą (hospitalizacji, zgonów) powinno odpowiadać zbliżonemu procentowemu zmniejszeniu (tj. VE) liczby zachorowań. Analogiczne założenie przyjmowano także w wielu innych publikowanych modelach farmakoekonomicznych dla QIV (m.in. *Uhart 2016, Meier 2015*).

Warianty analizy scenariuszowej

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie dotyczące efektu wnioskowanej technologii, ramach scenariuszowej analizy wrażliwości uwzględniono wpływ QIV-HD na szerszą definicję hospitalizacji (zob. Rozdział 3.8.2)

- z przyczyn oddechowych
- z przyczyn sercowo-oddechowych
- z dowolnej przyczyny.

Wskaźniki dla poszczególnych kategorii hospitalizacji zaczerpnięto z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w 2019 r., uwzględniając zakres kodów ICD-10 w największym stopniu odpowiadający danej kategorii hospitalizacji. Ze względu na przedstawienie wyników badania w 10-letnich grupach

wiekowych, wskaźniki dla populacji 60-64 lat przyjęto na poziomie raportowanym dla grupy wiekowej 55-64 lat, co można uznać za podejście konserwatywne.

Biorąc pod uwagę, że ocenę wpływu szczepionki wysokodawkowej na częstość hospitalizacji w badaniach klinicznych oceniano zwykle w okresie trwania sezonu grypowego a nie w horyzoncie pełnorocznym, w analizie założono, że efekt ocenianej interwencji w zakresie hospitalizacji z przyczyn oddechowych, sercowo-oddechowych i z dowolnej przyczyny trwa przez 6 miesięcy (standardowo przyjmowany minimalny okres trwania sezonu grypowego, odpowiadający w przybliżeniu okresowi jesienno-zimowemu). W tym celu roczne wskaźniki hospitalizacji raportowane w Badaniu Chorobowości Szpitalnej Ogólnej przeliczono proporcjonalnie na okres półroczny (tj. przyjęto 50% rocznych wskaźników hospitalizacji); założenie to można uznać za konserwatywne zwłaszcza w odniesieniu do hospitalizacji z przyczyn oddechowych, które występują ze znacznie wyższą częstością w miesiącach sezonu grypowego.

Tabela 17. Przyjęte wskaźniki hospitalizacji z przyczyn oddechowych, sercowo-oddechowych i z dowolnej przyczyny w okresie trwania sezonu grypowego (analiza scenariuszowa).

Kategoria hospitalizacji	Wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. osób		Uwzględnione kody ICD-10 z <i>BChSzpOg 2019</i>
	60-64 lat	65+ lat	
z przyczyn oddechowych	590,5	1 200,5	J00-J99
z przyczyn sercowo-oddechowych	1 824,0	4 964,5	J00-J99; I20, I21-I22, I23-I25, I50, I60-I69; G45
z dowolnej przyczyny	10 785,5	20 731,5	A00-T98 z wykluczeniem O80 and O84

Przeliczenie ww. wskaźników na hipotetyczną populację nieszczepionych wykonano analogicznie jak dla hospitalizacji z powodu grypy, przy czym ze względu na fakt, że wykorzystane dane z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej pochodzą z 2019 roku, uwzględniono wyszczepialność obserwowaną w sezonie 2019/2020 (3,8% w grupie 60-64 lat i 15,1% w grupie 65+ lat; estymacje na podst. *OPZG 2023*)

Parametry skuteczności ocenianej technologii omówiono w Rozdziale 3.7.2.6.

3.7.2.6 Umieralność z dowolnej przyczyny

Umieralność z dowolnej przyczyny naliczano w modelu u osób, u których nie wystąpi grypa oraz osób zarażonym wirusem grypy, którzy nie zmarli z powodu grypy w ciągu sezonu. Roczne prawdopodobieństwo w podgrupach wiekowych wyróżnionych w modelu (60-64 lat i 65+ lat) obliczono poprzez ważenie prawdopodobieństw zgonu wg wieku i płci podanych w tablicach trwania życia 2022 r. (*GUS 2023a*; szczegóły w załączniku 12.3) strukturą demograficzną populacji Polski (*GUS 2023*; szczegóły w załączniku 12.2).

Tabela 18. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny w podgrupach wiekowych modelu.

Grupa wiekowa	Prawdopodobieństwo zgonu / rok	Źródło
60-64 lat	1,33%	Na podstawie danych GUS: tablic trwania życia (<i>GUS 2023a</i>) i struktury demograficznej populacji (<i>GUS 2023</i>)
65 lat i starsi	3,12%	

Parametr umieralności w populacji ogólnej posłużył do kalkulacji wyników długookresowych (lat życia i QALY) porównywanych strategii.

3.7.3 Skuteczność szczepionek przeciw grypie

3.7.3.1 Względna skuteczność szczepionki QIV-HD vs QIV-SD (rVE)

Skuteczność (*rVE*, *relative vaccine efficacy*) wysokodawkowej szczepionki czterowalentnej (QIV-HD) względem szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (QIV-SD) w zapobieganiu grypie oraz zdarzeniom związanym z grypą określono na podstawie badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej, porównujących:

- szczepionkę czterowalentną inaktywowaną przeciw grypie wysokodawkową (60 µg hemagglutyniny) czterowalentna (QIV-HD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-HD)
- szczepionkę inaktywowaną przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemagglutyniny) czterowalentną (QIV-SD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu) (*AKL Efluelda 2023*).

Dowody kliniczne skuteczności szczepionki wysokodawkowej, przedstawione w AKL, obejmowały różne rodzaje badań (RCT i RWE, metaanalizy badań RCT i RWE) oraz szczepionek (TIV-HD vs TIV-SD, QIV-HD vs QIV-SD).

W jedynym badaniu randomizowanym porównującym skuteczność szczepionek czterowalentnych w wysokiej i standardowej dawce (badanie *DANFLU-1*; *Johansen 2023*), oceniano jedynie skuteczność QIV-HD w zakresie redukcji hospitalizacji, nie oceniano natomiast wpływu szczepionki na zachorowania na grypę. Z tego względu, jak również biorąc pod uwagę ograniczenia metodologiczne badania omówione szczegółowo w *AKL Efluelda 2023*), zgodnie z założeniem modelu globalnego jako podstawowe źródło skuteczności szczepionki Efluelda w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie przyjęto badanie *FIM12* (*DiazGranados 2014*) – wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy IIIb-IV z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, porównujące skuteczność inaktywowanej trójwalentnej

wysokodawkowej (szczepionka typu split Fluzone High-Dose, 60 µg hemaglutyniny na szczep) z inaktywowaną trójwalentną szczepionką w standardowej dawce Fluzone (szczepionka typu split, 15 µg hemaglutyniny na szczep). Przyjęcie skuteczności QIV-HD względem QIV-SD na poziomie obserwowanym dla porównania szczepionek trójwalentnych (TIV-HD vs TIV-SD) opiera się zatem na założeniu, że względna skuteczność szczepionki wysokodawkowej będzie niezależna od walentności szczepionek.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła zdefiniowana protokołem grypa potwierdzona laboratoryjnie, wywołana jakimkolwiek typem wirusa. W analizie podstawowej przyjęto wartość rVE = 24,2% (95% CI: 9,7%; 36,5%), uzyskaną w łącznej ocenie obu sezonów objętych horyzontem badania (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Skuteczność szczepionki HD vs SD w redukcji zachorowań na grypę potwierdzonych laboratoryjnie (analiza podstawowa).

Punkt końcowy	rVE	95% CI	Źródło
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	24,2%	(9,7%; 36,5%)	FIM12 (DiazGranados 2014)

Skuteczność wnioskowanej technologii względem braku szczepienia ($VE_{QIV-HD \text{ vs nieszczep}}$) stanowi wypadkową skuteczności szczepionki standardowej ($VE_{QIV-SD \text{ vs nieszczep}}$, 50% w analizie podstawowej, zob. Rozdział 3.7.3.2) i względnej skuteczności QIV-HD nad QIV-SD ($rVE_{QIV-HD \text{ vs QIV-SD}}$, 24,2% w analizie podstawowej), zgodnie ze wzorem:

$$1 - VE_{QIV-HD \text{ vs nieszczep}} = (1 - rVE_{QIV-HD \text{ vs QIV-SD}}) \cdot (1 - VE_{QIV-SD \text{ vs nieszczep}})$$

Oznacza to, że bezwzględny wzrost skuteczności QIV-HD w porównaniu z QIV-SD zależy również od przyjętego poziomu skuteczności standardowej względem braku szczepienia – im wyższa (niższa) skuteczność QIV-SD, tym bezwzględna różnica w skuteczności szczepionek jest niższa (wyższa).

W wariantach analizy scenariuszowej zakładających wpływ szczepionki Efluelda w szerszym zakresie hospitalizacji potencjalnie związanych z grypą (z przyczyn oddechowych; z przyczyn sercowo-oddechowych; z dowolnej przyczyny), skuteczność szczepionki QIV-HD zaczerpnięto z trzech alternatywnych źródeł:

- Z najnowszego (aktualizacja na 30 kwietnia 2023 r.), publikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą, dotyczącego skuteczności szczepionki wysokodawkowej względem szczepionki standardowej w populacji osób starszych (Lee 2023),

- Z badania *DANFLU-1* (*Johansen 2022, Johansen 2023*), pragmatycznego randomizowanego badania wykonalności (*feasibility study*), jedyne badania z randomizacją oceniającego skuteczność QIV-HD vs QIV-SD w populacji osób starszych, włączonego do *AKL Efluelda 2023*,
- Z metaanalizy własnej badań RCT i RWE dla szczepionek wysokodawkowych (TIV/QIV-HD) względem szczepionek w standardowej dawce (TIV/QIV-SD), przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej (*AKL Efluelda 2023*).

Zestawienie wartości względnej skuteczności QIV-HD vs QIV-SD w poszczególnych wariantach analizy scenariuszowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Skuteczność szczepionki HD vs SD w redukcji częstości hospitalizacji (analiza scenariuszowa).

Kategoria hospitalizacji	Lee 2023	DANFLU-1	Metaanaliza badań RCT i RWE (AKL Efluelda 2023)
z przyczyn oddechowych	14,7% (95% CI: 8,5%; 20,4%)	40,1% (95% CI: -1,8%; 65,5%)	14% (95% CI: 4%; 23%)
z przyczyn sercowo-oddechowych	16,7% (95% CI: 13,8%; 19,5%)	12,1% (95% CI: -15,5%; 33,3%)	18% (95% CI: 15%; 21%)
z dowolnej przyczyny	8,2% (95% CI: 5,5%; 10,8%)	6,9% (95% CI: -5,2%; 17,6%)	8% (95% CI: 6%; 11%)

W każdym z powyższych wariantów, skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie przyjęto jak w analizie podstawowej (24,2%), modyfikując jedynie zakres wpływu QIV-HD na hospitalizacje.

3.7.3.2 Skuteczność szczepionki QIV-SD względem braku szczepienia

Skuteczność szczepionki standardowej posłużyła w modelu do kilku celów:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych strategii QIV-SD (komparatora dla wnioskowanej technologii)
- pośrednio do wyznaczenia skuteczności wnioskowanej technologii (QIV-HD) względem braku szczepienia, i w konsekwencji – kosztów i wyników zdrowotnych strategii QIV-HD
- przeliczenia historycznych wskaźników epidemiologicznych dostępnych dla populacji częściowo zaszczepionej, na hipotetyczną kohortę nieszczepioną lub całkowicie zaszczepioną.

W analizie podstawowej, skuteczność szczepionki w zapobieganiu grypie zaczerpnięto z badania *Govaert 1994*, jedyne badania RCT włączonego do analizy skuteczności klinicznej szczepionki QIV w populacji osób starszych (*AKL VaxigripTetra 2017*). Próba *Govaert 1994* była wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, obejmującym łącznie 1838 osób przydzielonych do grupy szczepienia (n = 927) oraz placebo (n = 911). W badaniu uwzględniono osoby w wieku 60 lat

lub więcej, w przypadku których nie było informacji o przynależności do grup wysokiego ryzyka (choroby serca lub płuc, cukrzyca, niewydolność nerek lub przewlekłe zakażenie gronkowcem). Grypa potwierdzona laboratoryjnie została zdefiniowana jako choroba grypopodobna (ILI) [wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (trwającej co najmniej 24 godziny) jednocześnie z co najmniej jednym z następujących objawów: kaszel, przekrwienie nosa, wyciek wodnisty z nosa, zapalenie gardła, zapalenie ucha, wymioty lub biegunka] potwierdzona laboratoryjnie przez reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) i (lub) hodowlą wirusa. Skuteczność szczepionki QIV, tj. redukcja ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy/choroby grypopodobnej, wyniosła 50% (95% CI: 35%; 61%).

Skuteczność szczepionki w zakresie redukcji hospitalizacji, wykorzystanej pomocniczo do przeliczenia wskaźnika częstości hospitalizacji z populacji częściowo zaszczepionej na poszczególne interwencje, zaczerpnięto z analizy *Chit 2015* (29,3%); zob. Tabela 21.

Tabela 21. Skuteczność szczepionki QIV-SD vs brak szczepienia w redukcji zachorowań na grypę potwierdzonych laboratoryjnie oraz hospitalizacji (analiza podstawowa).

Punkt końcowy	VE	95% CI	Źródło
Grypa potwierdzona laboratoryjnie	50%	(35%; 61%)	<i>Govaert 1994</i>
Hospitalizacja	29,3%	(27,2%;31,4%)	<i>Chit 2015</i>

Biorąc pod uwagę obserwowaną zmienność sezonową skuteczności szczepionek przeciw grypie, w analizie wrażliwości testowano skrajne wartości skuteczności szczepionki w oparciu o granice 95% CI z badania *Govaert 1994* (35%; 61%).

3.7.4 Koszty

W analizie kosztów wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- Koszty szczepionek przeciw grypie (QIV-HD, QIV-SD),
- Koszty podania szczepionek przeciw grypie,
- Koszty leczenia grypy i powikłań grypy, w tym:
 - Koszt wizyty u lekarza POZ
 - Koszt leków przeciwgrypowych
 - Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)
 - Koszt hospitalizacji związanej z grypą.

Ponadto, w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono następujące składowe kosztów pośrednich

- Koszty utraconej produktywności z powodu grypy (koszty absencji chorobowej u zatrudnionych)
- Koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu spowodowanego gripą.

Oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

3.7.4.1 Koszt szczepionki Efluelda (QIV-HD)

Koszt jednostkowy szczepionki Efluelda przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją przedstawionymi w Rozdziale 2.5. W zależności od perspektywy kosztów, koszt ten odpowiada:

- Cenie detalicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy społecznej
- Cenie detalicznej pomniejszonej o dopłatę świadczeniobiorcy z perspektywy płatnika publicznego (PPP); zob. Tabela 22.

Tabela 22. Koszt jednostkowy QIV-HD, zależnie od perspektywy analizy.

Perspektywa analizy	Koszt szczepionki
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	■ (cena detaliczna – dopłata świadczeniobiorcy)
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	■ (cena detaliczna)
Perspektywa społeczna	■ (cena detaliczna)

Szczepienie przeciw grypie osób w wieku 60 lat i starszych obejmuje podanie jednej dawki szczepionki, zatem koszt szczepienia jest równy cenie opakowania jednostkowego produktu Efluelda.

3.7.4.2 Koszt komparatora (szczepionki QIV-SD)

W rozważanej populacji docelowej, obecnie refundowane szczepionki czterowalentne inaktywowane w standardowej dawce (VaxigripTetra i Influvac Tetra) są finansowane za 50% odpłatnością (zał. A1 do MZ 30/08/2023):

- u wszystkich osób w wieku 60 lat i więcej (Influvac Tetra)
- u wszystkich osób w wieku 65 lat i więcej oraz u osób w wieku 60-64 lat ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych (VaxigripTetra).

Ponadto, obie szczepionki znajdują się na wykazie leków przysługującym bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 roku życia (zał. D2 do MZ 30/08/2023)

W zależności od perspektywy kosztów, koszt poszczególnych szczepionek odpowiada zatem:

- Cenie detalicznej - z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz z perspektywy społecznej (obie szczepionki, obie podgrupy wiekowe) oraz z perspektywy płatnika publicznego (obie szczepionki, grupa wiekowa 65 lat i więcej)
- Cenie detalicznej pomniejszonej o dopłatę świadczeniobiorcy – z perspektywy płatnika publicznego (szczepionka Influvac Tetra w grupie wiekowej 60-64 lat oraz szczepionka VaxigripTetra w grupie wiekowej 60-64 lat u pacjentów o zwiększonym ryzyku powikłań);
- 0 zł – z perspektywy płatnika publicznego (szczepionka VaxigripTetra w grupie wiekowej 60-64 lat u pacjentów bez zwiększonego ryzyka powikłań); zob. Tabela 23.

Tabela 23. Koszt jednostkowy QIV-SD, zależnie od produktu leczniczego, perspektywy analizy i grupy wiekowej.

Perspektywa analizy	Grupa wiekowa	Szczepionka	Koszt szczepionki
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	60-64 lata	VaxigripTetra	25,70 zł (pacjenci o zwiększonym ryzyku powikłań) 0 zł (pacjenci bez zwiększonego ryzyka powikłań)
		Influvac Tetra	25,70 zł
	65+ lat	VaxigripTetra	51,85 zł
		Influvac Tetra	51,40 zł
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	60-64 lata	VaxigripTetra	51,85 zł
	65+ lat	Influvac Tetra	51,40 zł
Perspektywa społeczna	60-64 lata	VaxigripTetra	51,85 zł
	65+ lat	Influvac Tetra	51,40 zł

W analizie podstawowej, koszt QIV-SD przyjęto na poziomie średniej arytmetycznej z kosztów refundowanych szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra (zob. Tabela 24). Założenie to jest uzasadnione bardzo zbliżoną ceną i zakresem wskazań refundacyjnych obu szczepionek oraz faktem, że historyczne dane sprzedażowe, wskazujące na dominujący udział szczepionki VaxigripTetra w rynku, nie uwzględniają aktualnego statusu refundacyjnego (rozszerzenie wskazań szczepionki Influvac Tetra od września 2023 r. na całą populację dzieci i dorosłych).

Tabela 24. Średni koszt jednostkowy QIV-SD, zależnie od perspektywy analizy (analiza podstawowa).

Perspektywa analizy	Koszt szczepionki
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	25,70 zł
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	51,625 zł
Perspektywa społeczna	51,625 zł

Podobnie jak w przypadku QIV-HD, szczepienie przeciw grypie osób w wieku 60 lat i starszych obejmuje podanie jednej dawki szczepionki QIV-SD, zatem koszt szczepienia jest równy cenie opakowania jednostkowego szczepionek VaxigripTetra / Influvac Tetra.

3.7.4.3 Koszt kwalifikacji do szczepienia i podania szczepionki

W poprzednim sezonie grypowym 2022/2023 (do 31 marca 2023 r.), finansowanie podania szczepień ochronnych przeciwko grypie odbywało się w ramach świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 i rozliczane poprzez produkt „Szczepienie ochronne przeciwko grypie (5.62.01.0000031)” o wycenie 21,87 zł, obejmujący koszty (osobowe i materiałowe) kwalifikacji oraz wykonania szczepienia w aptece lub POZ (z wyłączeniem szczepień wykonanych w ramach programów polityki zdrowotnej; *NFZ 118/2022/DSOZ*). W obecnym sezonie grypowym, koszty podania szczepionki są rozliczane na ogólnych zasadach w ramach świadczeń z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

Biorąc pod uwagę, że podanie szczepionki QIV-HD będzie odbywać się na tych samych zasadach jak standardowe szczepionki, a poziom wyszczepialności dla porównywanych strategii szczepienia jest jednakowy, koszt podania szczepionki nie stanowi kosztu różniącego w analizie. W związku z powyższym w modelu pominięto ww. składową kosztu.

3.7.4.4 Koszt leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)

Średni koszt porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej w analizie podstawowej oszacowano zgodnie z metodologią przyjętą w raporcie *EY 2017*, obliczając – na podstawie danych NFZ – stosunek kosztu kapitacji w świadczeniach lekarza POZ ogółem do liczby porad lekarza udzielonych w ramach kapitacji ogółem. Ogólny koszt kapitacji zaczerpnięto ze Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2022 rok (*Sprawozdanie NFZ 2022*), natomiast liczbę udzielonych porad przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej zaczerpnięto z Uchwały Nr 8/2023/IV Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2022 roku (119,2 mln w

2022 r.; UR NFZ 8/2023/IV). Oszacowana na tej podstawie średnia wartość porady POZ wynosi 90,57 zł (zob. Tabela 25).

Tabela 25. Średni koszt porady lekarza POZ.

Parametr	Wartość	Źródło
Świadczenia lekarza POZ- kapitaacja	10 798 767 287,86 zł	Sprawozdanie NFZ 2022
Liczba udzielonych porad przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej	119 228 310	UR NFZ 8/2023/IV
Średni koszt porady lekarza POZ	90,57 zł	Iloraz powyższych wartości

Ze względu na fakt, że wizyty u lekarza POZ rozliczane są w ramach stawki kapitacyjnej, której wartość z definicji nie zależy od liczby zrealizowanych wizyt, akceptowalne wydaje się również podejście zakładające zerowy koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu. Założenie to nie odzwierciedla jednak realnych kosztów finansowania świadczeń jak również faktu, że wzrost liczby wykonanych świadczeń może wpływać na przyszłą wycenę stawki kapitacyjnej. Niemniej jednak, wariant z pominięciem kosztów świadczeń w ramach POZ przetestowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty leków stosowanych objawowo w przebiegu grypy. Preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego, jednak zasadne jest ich uwzględnienie w analizach z perspektywy wspólnej oraz społecznej. Koszt leków OTC przyjęto na poziomie aktualnej średniej ceny rynkowej produktu Gripex tabletki powlekanie; 1 tabl. zawiera: 325 mg paracetamolu, 30 mg chlorowodorku pseudoefedryny, 10 mg dekstrometorfanu; 24 tabl., popularnego leku dostępnego bez recepty stosowanego w leczeniu objawów grypy i przeziębienia (32,00 zł; dane z portalu Medycyna Praktyczna, stan na wrzesień 2023 r.). Przyjęty koszt jest mieści się w zakresie wartości kosztów leczenia objawowego grypy, przyjętych w innych polskich analizach kosztów grypy (28,33 zł - *Kuchar 2007*, koszt wg stanu na 2007 r., powiększony o CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2022; 39,81 zł - *Czerwiński 2020*).

Spośród leków dostępnych na receptę, w leczeniu przyczynowym grypy stosuje się preparaty przeciwwirusowe: inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir – produkty lecznicze Ebilfumin i Tamiflu; zanamiwir - Relenza), amantadynę (Viregyt-K, Amantix) i rymantadynę (Rimantin). Żaden z leków przeciwwirusowych nie jest jednak refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia grypy (MZ 30/08/2023). Ograniczenie dla szerokiego zastosowania inhibitorów neuraminidazy stanowi również,

poza wysoką ceną leku dla pacjenta, wymagane potwierdzenie grypy badaniem diagnostycznym (leki te działają tylko na określone typy wirusa), co wykonywane jest bardzo rzadko. W związku z powyższym, mając na uwadze brak refundacji i ograniczone zastosowanie leków przeciwwirusowych, koszty tych leków zostały pominięte jako mało istotne z perspektywy wydatków płatnika.

3.7.4.5 Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć, finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczału dobowego (R), którego wysokość stanowi suma trzech składowych zgodnie ze wzorem: $R = S + R_s + R_f$, gdzie S to stawka bazowa, R_s to składowa ryczału za strukturę a R_f to składowa ryczału za funkcję (NFZ 102/2022/DSM).

Stawka bazowa i składowa ryczału za strukturę są niezależne od liczby wykonanych świadczeń, natomiast składowa ryczału za funkcję jest określana jest według poniższego wzoru, z uwzględnieniem liczby pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta, na podstawie wykonanych procedur medycznych określonych w załączniku nr 3 do zarządzenia oraz wag poszczególnych kategorii:

$$R_f = \frac{a}{l_d} \times \sum_{i=1}^b P_i \times W_i,$$

gdzie: a - stawka za punkt (w SOR przyjmuje się wartość 1 zł),

l_d - liczba dni w okresie przyjętym do kalkulacji (do kalkulacji przyjmuje się okres zawierający dane sprawozdawcze z pełnych 12 miesięcy, a w przypadku ich braku, do obliczeń przyjmuje się dane sprawozdawcze z minimum 3 kolejnych miesięcy),

P_i - liczba pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta

W_i - waga odpowiedniej kategorii (Tabela 26).

Przedstawiony sposób kalkulacji składowej ryczału oznacza, że udzielenie świadczenia w zakresie SOR jednemu pacjentowi powoduje zwiększenie ryczału za funkcję w skali okresu rozliczeniowego o wartość równą wadze odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta. W związku z powyższym, wagi W_i można traktować jako przybliżenie kosztu wizyty na SOR z perspektywy płatnika publicznego. Zakres świadczeń

udzielanych pacjentom uprawniający do zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej kategorii przedstawiono w tabeli poniżej, wraz z wagą poszczególnych kategorii zgodnie z aktualnym zarządzeniem NFZ 123/2023/DSM, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (NFZ 123/2023/DSM).

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Waga
I	Ocena stanu pacjenta (triage), podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarska, farmakoterapia	222
II	Rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne- pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi	412
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, dożylkowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe	716
IV	Czynności związane z podtrzymaniem funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka, prowadzenie infuzji dożylnych, endoskopia, resuscytacja (ALS z użyciem urządzeń mechanicznych)	1304
V	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta w SOR- monitorowanie funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka obrazowa (angiotomografia, trauma scan, TK w znieczuleniu ogólnym u dzieci)	1747
VI	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta na stanowisku IT- monitorowanie funkcji życiowych pacjenta wg karty wzmożonego nadzoru- stanowiącej odpowiednio załącznik nr 8 i 9 do zarządzenia, monitoring, sztuczna wentylacja, farmakoterapia, dalsza diagnostyka, damage control	3526

Na podstawie wykazu procedur medycznych wg ICD-9 / świadczeń wykonywanych w szpitalnym oddziale ratunkowym dla danej kategorii stanu pacjenta (załącznik 3 do NFZ 102/2022/DSM) przyjęto, że pacjenci z ostrym przebiegiem grypy będą najczęściej kwalifikowani do kategorii II lub kategorii III. W związku z powyższym, w analizie podstawowej do oszacowania kosztu wizyty w SOR przyjęto średnią wartość wag dla kategorii II (412 zł) oraz III (716 zł), równą 564,00 zł.

3.7.4.6 Koszt hospitalizacji

Hospitalizacja związana z gripą może być różnie klasyfikowana w systemie JGP w zależności od obecności i rodzaju powikłań (np. powikłania ze strony układu oddechowego lub krążenia). W analizach kosztów grypy w Polsce ocenia się, że w większości przypadków hospitalizacja jest raportowana jako pozaszpitalne lub wirusowe zapalenie płuc (Kuchar 2007, Zawłocka 2016). Grypę z powikłaniami u osób dorosłych (np. zapaleniem płuc wirusowym (J10.0)) można rozliczyć jako grupę D18.

Na podstawie Charakterystyki Jednorodnych Grup Pacjentów (zał. 3 do NFZ 100/2023/DSOZ), kody ICD-10 związane z gripą (J10.0, J10.1, J10.8, J11.0, J11.1 i J11.8), stanowią podstawę do rozliczenia hospitalizacji w grupach JGP:

- D18. Zapalenie płuc nietypowe (kod 5.51.01.0004018)

- S57. Inne choroby wirusowe (kod 5.51.01.0016057),

oraz w grupach P30 i N25, dedykowanych pacjentom pediatrycznym.

Na tej podstawie, średni koszt hospitalizacji z powodu grypy obliczono jako koszt średnią z kosztu hospitalizacji w grupach D18 i S57, ważoną liczbą hospitalizacji z rozpoznaniem potwierdzonej grypy (ICD-10 J10-J11) raportowaną w portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>) za 2022 r.

Średnią wartość hospitalizacji w grupach w 2023 roku zaczerpnięto z comiesięcznych raportów JGP, raportowanych w publicznych portalach danych Zdrowe Dane NFZ (portal e-zdrowie) oraz Otwarte Dane (<https://dane.gov.pl/pl>); wykorzystano najbardziej aktualne dane dostępne w momencie przygotowywania analizy (za okres 01-04.2023 r.). Dla porównania, koszty hospitalizacji obliczono alternatywnie w oparciu o Statystyki JGP za 2022 r., jako iloraz wartości punktowej hospitalizacji w 2022 r. i aktualnej ceny punktu w lecznictwie szpitalnym zgodnie z zatwierdzoną do realizacji propozycją AOTMiT WT.543.7.2023. Zestawienie kosztów hospitalizacji na podstawie ww. źródeł zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Średni koszt hospitalizacji w grupach D18 i S57, wg raportów JGP oraz wg Statystyk JGP.

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji wg raportów JGP z okresu 01-04.2023	Średnia wartość hospitalizacji wg Statystyki NFZ za 2022 r. i aktualnej ceny punktu
D18	8 033,26 zł	4 973,26 pkt × 1,72 zł/pkt = 8 554,01 zł *
S57	2 835,36 zł	1 893,84 pkt × 1,72 zł/pkt = 3 257,40 zł *

* Cena punktu na podst. AOTMiT WT.543.7.2023

Koszty jednostkowe wyznaczone z wykorzystaniem alternatywnych źródeł były zbliżone; w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie niższe z oszacowań (na podstawie raportów JGP za 01-04.2023). Kalkulację średniego ważonego kosztu w grupach D18 i S57 przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Koszt jednostkowy hospitalizacji z powodu grypy (analiza podstawowa) .

Grupa JGP	Udział w liczbie hospitalizacji związanych z grypą	Średnia wartość hospitalizacji	Średni ważony koszt hospitalizacji
D18	91,6% *	8 033,26 zł	7 360,13 zł
S57	8,4% *	2 835,36 zł	237,58 zł
łącznie	100%	-	7 597,72 zł

* 1 662 hospitalizacje w grupie D18 z kodem rozpoznania ICD-10 „J10.0. Grypa z zapaleniem płuc wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy” oraz 152 hospitalizacje w grupie S57 z kodem rozpoznania ICD-10 „J10.1. Grypa z innymi objawami ze strony układu oddechowego wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy”

Średnią wycenę hospitalizacji 7 597,72 zł przyjęto jako oszacowanie podstawowe kosztu hospitalizacji z powodu grypy w modelu.

W omówionych wcześniej wariantach analizy scenariuszy (zob. Rozdziały 3.7.2.5 i 3.7.3.1), uwzględniających efekt szczepionki Efluelda w zapobieganiu szerszej kategorii hospitalizacji potencjalnie związanych z gripą, koszty jednostkowego pobytu wyznaczono również na podstawie raportów JGP za okres styczeń-kwiecień 2023, przyjmując odpowiednio:

- Średnią wycenę grup JGP z kodem rozpoznania ICD-10: J00-J99, z pominięciem sekcji JGP dedykowanym pacjentom pediatrycznym (hospitalizacje z przyczyn oddechowych)
- Średnią wycenę grup JGP z kodem rozpoznania ICD-10: I00-I99 lub J00-J99, z pominięciem sekcji JGP dedykowanym pacjentom pediatrycznym (hospitalizacje z przyczyn sercowo-oddechowych)
- Średnią wycenę grup JGP z dowolnym kodem rozpoznania ICD-10, z pominięciem sekcji JGP dedykowanym pacjentom pediatrycznym (hospitalizacje z dowolnej przyczyny); zob. Tabela 29).

Tabela 29. Koszt jednostkowy hospitalizacji z powodu grypy (analiza scenariuszy)

Kategoria hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji	Kody ICD-10
Z przyczyn oddechowych	6 100,89 zł	J00-J99 *
Z przyczyn sercowo-oddechowych	10 943,22 zł	I00-I99, J00-J99 *
Z dowolnej przyczyny	8 649,92 zł	dowolny

* poza sekcjami JGP: N i P, dedykowanymi leczeniu pacjentów pediatrycznych

W modelu wprowadzono także - jako dane wejściowe - średnie czasy pobytu na oddziale dla poszczególnych kategorii hospitalizacji, przy czym parametr ten wykorzystano pomocniczo wyłącznie do wyznaczenia kosztów pośrednich utraconej produktywności u hospitalizowanych (koszt hospitalizacji naliczono wg grup JGP, zatem nie był zależny od długości hospitalizacji). Przyjęte długości hospitalizacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Średni czas pobytu (dni) zależnie od rodzaju hospitalizacji, na podst. *BchSzpOg 2019*.

Kategoria hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji	Kody ICD-10
Z powodu grypy (analiza podstawowa)	60-64 lat: 9,4 65+ lat: 9,7	J00-J18
Z przyczyn oddechowych (analiza scenariuszowa)	60-64 lat: 7,3 65+ lat: 8,8	J00-J99
Z przyczyn sercowo-oddechowych (analiza scenariuszowa)	60-64 lat: 6,7 65+ lat: 7,7	J00-J99; I20, I21-I22, I23-I25, I50, I60-I69; G45
Z dowolnej przyczyny (analiza scenariuszowa)	60-64 lat: 4,8 65+ lat: 5,6	A00-Z99 (z wyłączeniem V, W, X i Y)

Koszty pośrednie omówiono w kolejnym rozdziale.

3.7.4.7 Koszty pośrednie

W analizie z perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraconej produktywności z powodu grypy (absencje chorobowe w pracy) oraz z powodu przedwczesnego zgonu. Parametry modelu wykorzystane w kalkulacji kosztów pośrednich zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Parametry modelu związane z kosztami pośrednimi

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczenia
koszt utraconej produktywności z powodu grypy (absencje chorobowe w pracy)		
Średnie wynagrodzenie za dzień pracy	344,72 zł	7 181,67 zł / 20,8, gdzie: 7 181,67 zł: przeciętne wynagrodzenie w sektorze przedsiębiorstw w maju 2023 roku wg danych GUS * 20,8: średnia liczba dni pracujących w miesiącu (250 dni pracujących w 2023 r. / 12)
Odsetek zatrudnionych	60-64 lat: 40,5% 65+ lat: 6,3%	Na podstawie raportu GUS „Aktywność ekonomiczna ludności Polski- 4 kwartał 2022 roku” (GUS 2023b) oraz struktury wiekowej ludności Polski (GUS 2023) 60-64 lat: 991 tys. pracujących / 2 333 tys. osób = 40,5% 65-89 lat: 447 tys. pracujących / 7 079 tys. osób = 6,5%
Średnia liczba dni absencji chorobowej w pracy	6	Zgodnie z założeniem średniej liczby dni objawów grypy
Średni koszt utraconej produktywności z powodu grypy u jednego chorego na grypę	60-64 lat: 838,58 zł 65+ lat: 130,60 zł	Iloczyn powyższych wartości (średnie wynagrodzenie × odsetek zatrudnionych × liczba dni absencji)
Średnia liczba dni absencji chorobowej w pracy w wyniku hospitalizacji	9,5	Zgodnie z założeniem średniej długości hospitalizacji z powodu grypy, obliczonej na podstawie wyników badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej za 2019 r. (średni czas pobytu dla hospitalizacji z rozpoznaniem ICD-10: J00-J12: 9,4 dnia w grupie 60-64 lat i 9,7 dni w grupie 65+ lat); BChSzpOg 2019; zob. Rozdział 3.7.4.6)
Średni koszt utraconej produktywności z powodu grypy u jednego chorego na grypę	60-64 lat: 1 331,27 zł 65+ lat: 207,33 zł	Iloczyn powyższych wartości (średnie wynagrodzenie × odsetek zatrudnionych × liczba dni absencji w wyniku hospitalizacji)
koszt utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu		
koszt utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu	60-64 lat: 103 577,76 zł 65+ lat: 22 353,27 zł	Średnia dożywnia dyskontowana wartość utraconych zarobków (przy założeniu pracy max do 75 roku

Parametr	Wartość	Źródło / sposób obliczenia
		życia, średniego wynagrodzenia i odsetka zatrudnionych jak powyżej)

* <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/przecietne-zatrudnienie-i-wynagrodzenie-w-sektorze-przedsiębiorstw-w-maju-2023-roku,3,138.html>

Koszty pośrednie naliczono wyłącznie w analizie z perspektywy społecznej.

3.7.5 Użyteczności

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

- oczekiwana dalsza liczba QALY w populacji ogólnej
- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji liczby hospitalizacji związanych z gripą
- zmniejszenie utraty QALY w wyniku redukcji śmiertelności związanej z gripą.

Oszacowanie składowej efektu wynikającej ze zmniejszenia liczby przypadków grypy i hospitalizacji wymagało wyznaczenia utraty użyteczności oraz – w dalszej kolejności – utraty QALY związanej z wystąpieniem epizodu grypy. W tym celu, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) *AOTMiT 2016*, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, którego wyniki omówiono szczegółowo w załączniku (zob. Rozdział 12.5). Zestaw użyteczności wybrany w analizie podstawowej przedstawiono w Rozdziałach 3.7.5.1 i 3.7.5.2.

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku śmiertelności związanej z gripą wykorzystano użyteczności w populacji ogólnej osób dorosłych, zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę (*Golicki 2021*). Szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 3.7.5.3.

3.7.5.1 Utrata użyteczności związana z gripą

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

- Utraty użyteczności związanej z gripą w trakcie trwania (objawów) grypy,
- Czasu trwania (objawów) grypy (przeliczonego na skalę roku).

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z grypą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 12.5.3, Tabela 94).

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

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

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

W globalnym modelu ekonomicznym dla szczepionki Efluelda, utratę QALY z powodu grypy obliczono domyślnie na podstawie dziennych użyteczności w trakcie trwania grypy, raportowanych w analizie *Turner 2003* i opartych na wynikach badań randomizowanych dla oseltamiwiru w populacji osób starszych i osób z wysokim ryzykiem powikłań (n=387 w ramieniu placebo, n=339 w ramieniu leczenia przeciwwirusowego). Dienne użyteczności (QALD) w ramieniu placebo i oseltamiwiru w poszczególnych dniach przedstawiono w poniższej tabeli. Na potrzeby niniejszej analizy obliczono średnią ważoną liczbę QALD, przyjmując jako wagę odsetek pacjentów stosujących oseltamiwir w badaniu RCT *FIM12* (*DiazGranados 2014*).

Tabela 32. QALD w trakcie grypy (populacja osób starszych) na podstawie *Turner 2003*.

Dzień	Placebo (QALD w danym dniu)	Oseltamiwir (QALD w danym dniu)	Średnia ważona* QALD (w danym dniu)	Średnia ważona QALD (od dnia 1 do danego dnia)
1	0,1173	0,1117	0,1173	0,1173
2	0,1971	0,2139	0,1972	0,1572
3	0,2700	0,3114	0,2703	0,1949
4	0,3489	0,3849	0,3491	0,2334
5	0,4014	0,4365	0,4015	0,2671
6	0,4329	0,4604	0,4330	0,2947
7	0,4603	0,4834	0,4604	0,3184
8	0,4639	0,5097	0,4641	0,3366
9	0,4944	0,5434	0,4947	0,3542
10	0,5023	0,5472	0,5025	0,3690
11	0,5322	0,5655	0,5324	0,3839
12	0,5434	0,5765	0,5435	0,3972
13	0,5616	0,5949	0,5618	0,4098
14	0,5726	0,6019	0,5728	0,4215
15	0,5765	0,6159	0,5766	0,4318
16	0,6127	0,6196	0,6127	0,4431
17	0,6163	0,6372	0,6164	0,4533
18	0,6269	0,6513	0,6270	0,4630
19	0,6408	0,6582	0,6409	0,4723
20	0,6513	0,6651	0,6514	0,4813
21	0,6686	0,6785	0,6686	0,4902

* przy założeniu odsetka stosującego oseltamiwir równego 0,5% (na podstawie badania *FIM12*)

Przyjmując średni czas trwania grypy objawowej równy 6 dni, średnia użyteczność podczas grypy (tj. średnia w dniach 1-6), wynosi 0,2947. Odnosząc tę wartość do średniej użyteczności w populacji ogólnej (zob. Tabela 34 w Rozdziale 3.7.5.3) i przeliczając na jednostkę roczną, utrata QALY z powodu epizodu grypy wynosi:

- $0,0099 = (0,900 - 0,2947) \times (6 \text{ dni} / 365 \text{ dni})$ w grupie wiekowej 60-64 lat
- $0,0087 = (0,822 - 0,2947) \times (6 \text{ dni} / 365 \text{ dni})$ w grupie wiekowej 65+ lat.

Wartości te nie odbiegają od alternatywnych oszacowań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (0,008-0,010 QALY; *Hollmann 2013, van Hoek 2011, Baguelin 2010*), w związku z czym przyjęto je w analizie podstawowej jako spójne z wyniki przeglądu.

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano zestaw użyteczności (utrata QALY związana z gripą oraz utrata QALY z powodu hospitalizacji) z badania *Hollmann 2013*, przyjmując utratę QALY związaną z gripą w wysokości 0,009 (zob. Załącznik 12.5.3).

3.7.5.2 Utrata użyteczności związana z hospitalizacją

Zestawienie wartości utraty użyteczności oraz utraty QALY związanej z gripą, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w załączniku (Tabela 94).

W globalnym modelu ekonomicznym dla szczepionki Efluelda, utratę QALY z powodu hospitalizacji przyjęto na poziomie 0,018 (zgodnie z badaniem *Baguelin 2015*). Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej, natomiast w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano zestaw użyteczności (utrata QALY związana z gripą oraz utrata QALY z powodu hospitalizacji) z badania *Hollmann 2013*, przyjmując utratę QALY związaną z hospitalizacją w wysokości 0,031 (zob. Załącznik 12.5.3).

3.7.5.3 Użyteczność w populacji ogólnej

Średnią użyteczność w populacji ogólnej osób w populacji docelowej obliczono na podstawie wyników polskiego badania norm populacyjnych EQ-5D-5L (*Golicki 2021*) oraz struktury populacji Polski wg wieku i płci (*GUS 2023*).

Indeksy użyteczności w populacji docelowej osób powyżej 60 roku życia w podziale na grupy wiekowe wyróżnione w badaniu *Golicki 2021* przedstawia Tabela 33, natomiast średnie użyteczności w podgrupach wiekowych modelu po zważeniu strukturą płci w populacji, przedstawia Tabela 34

Tabela 33. Użyteczność w populacji ogólnej osób wieku 60 lat i więcej wg grupy wiekowej i płci.

Grupa wiekowa	Kobiety	Mężczyźni	Źródło
60-64	0,908	0,890	<i>Golicki 2021</i>
65-74	0,845	0,880	
75+	0,749	0,780	

Tabela 34. Użyteczność w populacji ogólnej osób wieku 60 lat i więcej wg grup wiekowych modelu.

Grupa wiekowa	łącznie	Źródło
60-64	0,900	<i>Golicki 2021</i> (użyteczności wg grupy wiekowej i płci); <i>GUS 2023</i> (struktura populacji wg wieku i płci)
65+	0,822	

Użyteczności w populacji ogólnej wykorzystano pomocniczo do oszacowania utraty QALY z powodu grypy (zob. Rozdział 3.7.5.1), jak również do obliczenia utraconych QALY związanych z przedwczesnym zgonem spowodowanym gripą.

3.8 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań

3.8.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Populacja		
Struktura wiekowa populacji docelowej	60-64 lat: 2 444 255 (25%) 65+ lat: 7 353 455 (75%)	Dane GUS (Ludność wg płci i wieku, stan na 31.XII.2022 r)
Odsetek szczepionych w porównywanych scenariuszach	60-64 lat: █████ 65+ lat: 20,2%	Wyszczepialność w ostatnim sezonie grypowym 2022/2023 (OPZG 2023)
Parametry epidemiologiczne i zużycie zasobów		
Zapadalność na gripę (attack rate) wśród nieszczepionych	7,2%	Somes 2018
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	36,8%	Na podstawie danych PZH i przyjętego attack rate
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	7,8%	Na podst. danych GUS, PZH i Reid 2020
Wskaźnik hospitalizacji związanych z gripą (populacja częściowo wyszczepiona)	60-64 lat: 80,9/100 tys. 65+ lat: 270,2/100 tys.	Na podst. przyjętej częstości zgonów związanych z gripą (prognozy Euro-MOMO) oraz proporcji hospitalizacji do zgonów związanych z gripą (Croemer 2014)
Prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu grypy u zakażonego	60-64 lat: 1,14% 65+ lat: 3,99%	Na podstawie wskaźników hospitalizacji oraz attack rate
Częstość zgonów związanych z gripą (populacja częściowo wyszczepiona)	60-64 lat: 17,4/100 tys. 65+ lat: 89,3/100 tys.	Na podst. historycznych danych Euro-MOMO (Vestergaard 2017, Nielsen 2019)
Prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu grypy u zakażonego	60-64 lat: 0,25% 65+ lat: 1,38%	Na podstawie wskaźników umieralności oraz attack rate
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	60-64 lat: 1,33% 65+ lat: 3,12%	Na podst. danych GUS (tablice trwania życia w 2022 r. i struktura wiekowa populacji Polski w 2022 r.)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Średni czas trwania sezonu grypy [lata]	0,5	Badanie <i>FIM12 (DiazGranados 2014)</i>
Średni czas trwania objawów grypy [dni]	6,0	Założenie własne
Skuteczność szczepionek		
Względna skuteczność QIV-HD (rVE) w zapobieganiu grypie (vs QIV-SD)	24,2%	<i>DiazGranados 2014</i>
Skuteczność (VE) szczepionki QIV-SD w zapobieganiu grypie (vs brak szczepienia)	50,0%	<i>Govaert 1994</i>
Skuteczność (VE) szczepionki QIV-SD w zapobieganiu hospitalizacji (vs brak szczepienia)	29,3%	<i>Chit 2015</i>
Koszty jednostkowe		
Koszt wnioskowanej technologii (QIV-HD)	██████ (PPP) ██████ (PPP+P; społeczna)	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Efluelda
Koszt szczepionki QIV-SD	25,70 zł (PPP u osób 60-64 lat) 51,63 zł (PPP u osób 65+ lat; PPP+P; społeczna)	Zgodnie z obowiązującymi warunkami refundacji szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra, przy założeniu jednakowego udziału obu szczepionek (po 50%)
Koszt podania szczepionki	0 zł	Pominięto (koszt nieróżniący ze względu na jednakowy poziom wyszczepialności w porównywanych strategiach)
Koszt leków przeciwgrypowych	0 zł (PPP) 32,00 zł (PPP+P; społeczna)	Uwzględniono leki OTC (brak refundacji leków przeciwwirusowych)
Koszt wizyty u lekarza POZ	90,57 zł	Na podst. danych GUS i NFZ
Koszt wizyty na SOR	564,00 zł	Na podst. danych NFZ
Koszt hospitalizacji związanej z grypą	7 597,72 zł	Na podst. danych NFZ (średnia ważona wartość hospitalizacji w grupach D18 i S57 w 2023 r.)
Użyteczności		
Użyteczność w populacji ogólnej	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 34	<i>Golicki 2021</i>
Utrata QALY z powodu grypy objawowej	0,0099 (60-64 lat) 0,0087 (65+ lat)	Na podst. <i>Turner 2003</i>
Utrata QALY w trakcie hospitalizacji	0,018	<i>Baguelin 2015</i>
Dyskontowanie		
Dyskontowanie kosztów	Nie dyskontowano	Uwzględniano koszty w jednym sezonie grypowym (horyzont nie przekraczający 1 roku)
Dyskontowanie LYG i QALY	3,5% / rok	<i>AOTMIT 2016</i>
Parametry ogólne		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych / uzasadnienie
Horyzont analizy	Jeden sezon grypowy (koszty i krótkookresowe wyniki zdrowotne) Dożywności (LYG i QALY)	Koszty i krótkotrwałe konsekwencje grypy oceniano w horyzoncie jednego sezonu grypowego, przy czym LYG i QALY obliczono w horyzoncie dożywności
Perspektywa kosztów	Płatnika publicznego (PPP) Płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) Społeczna	AOTMiT 2016

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 4.

3.8.2 Deterministyczna (kierunkowa i scenariuszowa) analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na analizę kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości pojedynczych parametrów modelu) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

Zakres wartości parametrów testowanych w analizie kierunkowej przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Zakres wartości parametrów testowanych w kierunkowej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w AW: minimalna	Wartość w AW: maksymalna	Źródło zmienności
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	24,2%	9,7%	36,5%	95% CI (DiazGranados 2014)
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	50%	35%	61%	95% CI (Govaert 1994)
Wskaźnik zgonów związanych z gripą	60-64 lat: 17,4/100 tys. 65+ lat: 89,3/100 tys.	60-64 lat: 13,0/100 tys. 65+ lat: 67,0/100 tys.	60-64 lat: 21,7/100 tys. 65+ lat: 111,7/100 tys.	+/- 25% względem wartości podstawowej
Dyskontowanie QALY	3,5%	0,0%	5,0%	AOTMiT 2016
Koszt szczepionki QIV-HD	██████ (PPP) ██████ (PPP+P; społeczna)	██████ (PPP) ██████ (PPP+P; społeczna)	██████ (PPP) ██████ (PPP+P; społeczna)	+/- 10% względem wartości podstawowej
Zapadalność na gripę (attack rate)	7,2%	4,3%	12,0%	95% CI (Somes 2018)
Średni czas trwania objawów grypy [dni]	6,0	4,0	12,0	Założenie własne
Średni czas trwania sezonu grypy [lata]	0,5	0,3	1,0	Założenie własne

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w AW: minimalna	Wartość w AW: maksymalna	Źródło zmienności
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	0,295	0,221	0,368	+/- 25% względem wartości podstawowej
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	60-64 lat: 1,33% 65+ lat: 3,12%	60-64 lat: 1,00% 65+ lat: 2,34%	60-64 lat: 1,66% 65+ lat: 3,90%	+/- 25% względem wartości podstawowej
Wskaźnik hospitalizacji związanych z gripą	60-64 lat: 80,9/100 tys. 65+ lat: 270,2/100 tys.	60-64 lat: 60,7/100 tys. 65+ lat: 202,6/100 tys.	60-64 lat: 101,2/100 tys. 65+ lat: 337,7/100 tys.	+/- 25% względem wartości podstawowej
Koszt szczepionki QIV-SD	25,70 zł (PPP u osób 60-64 lat) 51,63 zł (PPP u osób 65+ lat; PPP+P; społeczna)	23,13 zł (PPP u osób 60-64 lat) 46,46 zł (PPP u osób 65+ lat; PPP+P; społeczna)	28,27 zł (PPP u osób 60-64 lat) 56,79 zł (PPP u osób 65+ lat; PPP+P; społeczna)	+/- 10% względem wartości podstawowej
Koszt hospitalizacji	7 597,72 zł	6 078,17 zł	9 117,26 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	0,018	0,014	0,022	95% CI (<i>Baguelin 2015</i>)
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	7,8%	5,8%	9,7%	+/- 25% względem wartości podstawowej
Koszt wizyty na SOR	564,00 zł	423,00 zł	705,00 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	36,8%	27,6%	70,4%	Wartość min. :-25% względem wartości podstawowej Wartość max.: <i>Czerwiński 2020</i> (prawdopodobieństwo wizyty w grupie 65+, ważne odsetkiem osób z niskim i wysokim ryzykiem powikłań)
Koszt wizyty u lekarza POZ	90,57 zł	67,93 zł	113,22 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej

Kolejna tabela przedstawia założenia i scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Tabela 37. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Numer	Założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej	Założenie/wartość w analizie scenariuszowej	Źródło założenia w AW
S1a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 14,7% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	<i>Lee 2023</i>
S1b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)		rVE = 40,1% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	<i>DANFLU-1</i>

Numer	Założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej	Założenie/wartość w analizie scenariuszowej	Źródło założenia w AW
S1c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		rVE = 14% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	Metaanaliza własna (AKL Efluelda 2023)
S2a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (Lee 2023)		rVE = 16,7% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	Lee 2023
S2b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (DANFLU-1)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 12,1% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	DANFLU-1
S2c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		rVE = 18% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	Metaanaliza własna (AKL Efluelda 2023)
S3a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (Lee 2023)		rVE = 8,2% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	Lee 2023
S3b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (DANFLU-1)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 6,9% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	DANFLU-1
S3c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		rVE = 8% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	Metaanaliza własna (AKL Efluelda 2023)
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy	0,0099 QALY (60-64 lat) / 0,0087 QALY (65+) (grypa objawowa) 0,018 QALY (hospitalizacja)	0,009 QALY (grypa objawowa) 0,031 QALY (hospitalizacja)	Hollmann 2013
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)			Po objęciu refundacją szczepionki Efluelda realistyczny jest scenariusz umieszczenia szczepionki w wykazie 65+, analogicznie jak w przypadku obecnie refundowanych QIV-SD
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	Koszt komparatora: średnia z cen VaxigripTetra i Influvac Tetra	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	Skrajne założenia związane z udziałem poszczególnych szczepionek w rynku QIV-SD
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra		Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem	Marża hurtowa: 5% (liczona od UCZ)	Marża hurtowa: 6% (liczona od CZN, nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł)	W związku z zakładanym wprowadzeniem od 1 listopada

Numer	Założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej	Założenie/wartość w analizie scenariuszowej	Źródło założenia w AW
	nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)*	Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w pierwszym etapie podwyższenia marży	2023 r. nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*		Marża hurtowa: 6% (liczona od CZN, nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	W związku z zakładanym wprowadzeniem od 1 listopada 2023 r. nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ	Koszt wizyty w POZ = 90,57 zł	Koszt wizyty w POZ = 0 zł	Wizyta rozliczana poprzez stawkę kapitacyjną

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw). [https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 5.1 (analiza kierunkowa) i 5.2 (analiza scenariuszowa).

3.8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmienne ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;

- obliczenie podstawowych statystyk liczbowych (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym $[0; 1]$ i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (*Briggs 2002*).

W oparciu o opisane kryteria, w analizie probabilistycznej wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- Rozkład gamma przyjmowano dla kosztów, czasów trwania oraz częstości zdarzeń które mogły występować wielokrotnie (np. wizyty w lekarza POZ), tj. zmiennych przyjmujących wartości nieujemne bez określonej z góry wartości maksymalnej;
- Rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności wyjściowych oraz odsetków (częstości);
- Rozkład normalny przyjmowano dla redukcji użyteczności;
- Rozkład lognormalny przyjmowano dla efektów względnych (skuteczność szczepionek);

- Rozkład jednorodny przyjęto dla parametrów, dla których dostępny był jedynie zakres wartości (wskaźnik *attack rate*).

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

Tabela 38. Zestawienie rozkładów dla zmiennych modelu, przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład zmiennej w PSA	Parametr rozkładu (1)	Parametr rozkładu (2)
Zapadalność na grypę (attack rate)	7,2%	Jednorodny	Min = 4,3%	Max = 12,0%
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	50,0%	Lognormalny	ln (średnia) = -0,69	ln (SD) = 0,14
Udział wirusa typu B wśród zachorowań na grypę	71,1%	Beta	$\alpha = 1,53$	$\beta = 0,62$
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	24,2%	Lognormalny	ln (średnia) = -1,42	ln (SD) = 0,34
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	36,8%	Gamma	$\alpha = 11,37$	$\beta = 0,03$
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	7,8%	Beta	$\alpha = 56,61$	$\beta = 672,07$
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą	60-64 lat: 80,9/100 tys. 65+ lat: 270,2/100 tys.	Beta	60-64 lat: $\alpha = 61,41$ 65+ lat: $\alpha = 61,29$	60-64 lat: $\beta = 75\ 821,39$ 65+ lat: $\beta = 22\ 624,83$
Koszt szczepionki QIV-SD	25,70 zł (PPP) 51,63 zł (PPP+P; społeczna)	Gamma	384,15 (PPP) 384,15 (PPP+P; społeczna)	0,07 zł (PPP) 0,13 (PPP+P; społeczna)
Koszt wizyty u lekarza POZ	90,57 zł	Gamma	$\alpha = 61,46$	$\beta = 1,47$
Koszt wizyty na SOR	564,00 zł	Gamma	$\alpha = 61,46$	$\beta = 9,18$
Koszt hospitalizacji	7 597,72 zł	Gamma	$\alpha = 96,04$	$\beta = 79,11$
Wskaźnik zgonów związanych z grypą	60-64 lat: 17,4/100 tys. 65+ lat: 89,3/100 tys.	Beta	60-64 lat: $\alpha = 61,45$ 65+ lat: $\alpha = 61,41$	60-64 lat: $\beta = 353\ 342,94$ 65+ lat: $\beta = 68\ 678,38$
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	60-64 lat: 1,33% 65+ lat: 3,12%	Beta	60-64 lat: 60,63 65+ lat: 59,51	60-64 lat: 4 493,54 65+ lat: 1 848,14
Średni czas trwania sezonu grypy [lata]	0,5	Gamma	$\alpha = 7,84$	$\beta = 0,06$
Średni czas trwania objawów grypy [dni]	6,0	Gamma	$\alpha = 8,64$	$\beta = 0,69$
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	0,295	Beta	$\alpha = 43,05$	$\beta = 103,03$
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	0,018	Normalny	Średnia = 0,018	SE = 0,0018

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w Rozdziale 5.3.

3.9 Walidacja modelu

3.9.1 Walidacja wewnętrzna

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

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. częstości zdarzeń) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

3.9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania szczepionki QIV-HD w zapobieganiu grypie sezonowej u osób starszych. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 12.6.

3.9.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na istotne niedoszacowanie oficjalnych danych dotyczących hospitalizacji i umieralności związanej z gripą w Polsce, w ramach walidacji zewnętrznej odstąpiono od zestawienia wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu z danymi raportowanymi przez NIZP-PZH.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono w dwóch etapach:

- porównanie liczby zgonów w populacji osób starszych (60-65+ lat), projektowanej w modelu dla strategii komparatora (tj. częściowe zaszczepienie szczepionką QIV-SD), z oczekiwaną liczbą zgonów wynikającą z raportowanego w literaturze udziału liczby zgonów z powodu grypy w łącznej liczbie zgonów osób starszych w sezonie zimowym,
- porównanie głównych wskaźników epidemiologicznych otrzymanych w modelu (zachorowania / hospitalizacje / zgony) na poziomie populacyjnym dla strategii komparatora (tj. częściowe zaszczepienie szczepionką QIV-SD) z wynikami innego polskiego modelu przebiegu grypy, opublikowanego przez Polski Instytut Ekonomiczny w 2020 r. (*Czerwiński 2020*).

Walidację liczby zgonów uzyskanych w analizie podstawowej przeprowadzono poprzez oszacowanie udziału grypy w liczbie wszystkich zgonów występujących w sezonie zimowym (od grudnia do marca) u osób starszych i odniesienie tego udziału do oszacowań pochodzących z zewnętrznych źródeł. Dostępne badania epidemiologiczne oparte na analizie śmiertelności w trakcie 33 sezonów grypowych w Stanach Zjednoczonych wskazują, że grypa odpowiada średnio za 5% (maksymalnie 10%) wszystkich zgonów (*Simonsen 2005, Simonsen 2007; Trucchi 2015*). Podobnie, w analizie śmiertelności z powodu grypy w 11 sezonach zimowych w Wielkiej Brytanii, grypa stanowiła przyczynę średnio 4,3% (w zakresie 3-8%) wszystkich zgonów u osób starszych (*Hardelid 2013*).

Liczbę zgonów u osób starszych (uwzględniono dwa alternatywne progi wiekowe populacji osób starszych: powyżej 60 r.ż. i powyżej 65. roku życia) w sezonie zimowym (grudzień-marzec) w Polsce obliczono w oparciu o dane GUS dotyczące struktury zgonów wg wieku zmarłych (dane za 2019 r.; późniejsze dane są w znacznym stopniu zaburzone wpływem pandemii COVID-19) oraz wg miesiąca zgonu (dane za 2019 r.); zob. Tabela 39.

Tabela 39. Oszacowanie liczby zgonów osób starszych (60/65+ lat) w sezonie zimowym w Polsce.

wskaźnik	odsetek	liczba	źródło obliczeń
Zgony ogółem / rok	-	409 709	Rocznik demograficzny 2020 r. Rocznik demograficzny 2020 r. (Zgony według płci, wieku zmarłych i województw w 2019 r.)
w tym: zgony u osób starszych:			
60 lat i starsi	85,3%	349 381	Rocznik demograficzny 2020 r. Rocznik demograficzny 2020 r. (Zgony według płci, wieku zmarłych i województw w 2019 r.)
65 lat i starsi	76,3%	312 422	
w tym: zgony w miesiącach XII-III			
60 lat i starsi	36,0%	125 680	Rocznik demograficzny 2020 r. (Zgony wg miesiąca 2019 r.); 147 381 spośród 409 709 zgonów w 2019 r. (36,0%) przypadało na miesiące zimowe (grudzień-marzec)
65 lat i starsi	36,0%	112 385	

Prognozowane w ramieniu komparatora (na poziomie populacyjnym) liczby zgonów związanych z gripą w jednym sezonie grypowym oraz ich udział w łącznej liczbie zgonów osób starszych w miesiącach zimowych, przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Udział zgonów z powodu grypy wśród osób starszych w łącznej liczbie zgonów w sezonie zimowym (wyniki modelu dla strategii częściowego wyszczepienia QIV-SD).

Populacja osób starszych	Liczba zgonów z powodu grypy (ramię komparatora)	Udział w liczbie wszystkich zgonów osób starszych w sezonie zimowym
60 lat i starsi	6 994	5,6%
65 lat i starsi	6 569	5,8%

Zakładając konserwatywnie że wszystkie zgony w modelu przypadają na okres zimowy, udział zgonów związanych z gripą spośród wszystkich zgonów osób starszych w sezonie zimowym wynosi 5,6% (próg wiekowy populacji osób starszych: od 60 lat) oraz 5,8% (próg wiekowy populacji osób starszych: od 65 lat), co daje odsetek zbliżony do wartości przedstawianych w niezależnych badaniach, 5% (w zakresie 0-10%) w 33 sezonach epidemicznych w Stanach Zjednoczonych, 4,3% (w zakresie 3-8%) w 11 sezonach epidemicznych w Wielkiej Brytanii.

Porównanie wyników niniejszego modelu z prognozami uzyskanymi w modelu PIE (*Czerwiński 2020*) dla scenariusza niepandemicznego (reprezentującego sezon bez obecności pandemii COVID-19) przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Porównanie projekcji niniejszego modelu z modelem PIE 2020.

Wskaźnik	Model Efluelda (scenariusz istniejący)		Model PIE (Czerwiński 2020, scenariusz niepandemiczny)	
	Populacja 60+ lat	Populacja 65+ lat	Populacja 60+ lat *	Populacja 65+ lat
Liczba zakażeń wirusem grypy	647 497	476 090	678 950	419 855
Liczba hospitalizacji z powodu grypy	20 945	18 988	25 177	17 676
Liczba zgonów z powodu grypy	6 994	6 569	5 433	4 912
Prawdopodobieństwo hospitalizacji wśród zakażonych	3,2%	4,0%	3,7%	4,2%
Prawdopodobieństwo zgonu wśród zakażonych	1,1%	1,4%	0,8%	1,2%

* w badaniu Czerwiński 2020, wyniki podano w podgrupach 50-64 lat i 65+ lat; na potrzeby niniejszej walidacji założono konserwatywnie, że liczba zachorowań, hospitalizacji i zgonów w grupie 60-64 lat stanowi 1/3 liczby zachorowań, hospitalizacji i zgonów w grupie 60-64.

Projektowane liczby hospitalizacji są zbliżone w obu modelach, natomiast liczby zgonów w modelu PIE są o 25% niższe od otrzymanych w niniejszej analizie, przy czym liczba zachorowań w populacji 65+ w modelu PIE była również niższa (o 12%). Porównując względne wskaźniki hospitalizacji / zgonów do zachorowań, wyniki obu modeli są wysoce spójne – w obu analizach szacunkowo 4% zakażonych wymagało hospitalizacji a śmiertelność u zakażonych wynosiła 1%.

Warto również zaznaczyć, że liczba zgonów uzyskana w niniejszym modelu dla populacji 65+ jest wysoce zgodna z szacowaną roczną liczbę zgonów osób powyżej 65 roku życia z powodu grypy w Polsce (6,5 tys.; Kazimierska 2020).

Podsumowując, na podstawie wykonanej walidacji można pokusić się o wnioskowanie, że kluczowe z punktu widzenia wyników CUA wskaźniki hospitalizacji i zgonów związanych z grypą zostały przyjęte na realistycznym poziomie, co potwierdza, że raportowane przez PZH i NFZ liczby skierowań do szpitala i zgonów są istotnie niedoszacowane i niezasadne jako źródło danych w modelu ekonomicznym strategii szczepienia przeciw grypie.

4 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono równoległe z perspektywy: płatnika publicznego (PPP), wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy społecznej.

4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

4.1.1 Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii profilaktycznego szczepienia przeciw grypie w horyzoncie jednego sezonu grypowego, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego wnioskowaną technologią (QIV-HD) i technologią opcjonalną (QIV-SD).

Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.

Kategoria	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Koszt szczepionki	██████	49,58 zł	██████
Koszt leków przeciwgrypowych	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt wizyt u lekarza POZ związanych z grypą	0,91 zł	1,20 zł	-0,29 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z grypą	1,20 zł	1,58 zł	-0,38 zł
Koszt hospitalizacji związanych z grypą	7,80 zł	10,29 zł	-2,49 zł
Łączne koszty bezpośrednie	██████	62,65 zł	██████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)			
Koszt szczepionki	██████	51,63 zł	██████
Koszt leków przeciwgrypowych	0,87 zł	1,15 zł	-0,28 zł
Koszt wizyt u lekarza POZ związanych z grypą	0,91 zł	1,20 zł	-0,29 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z grypą	1,20 zł	1,58 zł	-0,38 zł
Koszt hospitalizacji związanych z grypą	7,80 zł	10,29 zł	-2,49 zł
Łączne koszty bezpośrednie	██████	65,85 zł	██████
Perspektywa społeczna			
Koszt szczepionki	██████	51,63 zł	██████
Koszt leków przeciwgrypowych	0,87 zł	1,15 zł	-0,28 zł
Koszt wizyt u lekarza POZ związanych z grypą	0,91 zł	1,20 zł	-0,29 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z grypą	1,20 zł	1,58 zł	-0,38 zł
Koszt hospitalizacji związanych z grypą	7,80 zł	10,29 zł	-2,49 zł
Koszt utraconej produktywności z powodu grypy	5,33 zł	7,03 zł	-1,70 zł
Koszt utraconej produktywności z powodu zgonu	759,30 zł	761,87 zł	-2,57 zł
Łączne koszty bezpośrednie i pośrednie	██████	834,75 zł	██████

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, koszt szczepionki stanowi ok. ██████ w ramieniu QIV-HD oraz ok. 80% w ramieniu QIV-SD. Udział pozostałych składowych kosztów

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

bezpośrednich jest niski, co wynika z faktu, że koszty szczepionki są ponoszone u każdego zaszczepionego, natomiast koszty innych zasobów wyłącznie w przypadku wystąpienia grypy.

Zastosowanie QIV-HD zamiast QIV-SD prowadzi o zmniejszenia kosztów leczenia grypy o ok. 3 zł (PPP/PPP+P) oraz o ok. 8 zł z perspektywy społecznej

4.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych związanych z grypą dla porównywanych w modelu strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego. Wyniki dotyczące zachorowań na grypę, wizyt, hospitalizacji, zgonów i utraconych dni pracy odnoszą się do jednego sezonu grypowego, natomiast lata życia i QALY przedstawiono w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.

Kategoria	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Przypadki grypy objawowej	0,0273	0,0360	-0,0087
Wizyty u lekarza POZ związane z grypą	0,0100	0,0133	-0,0032
Wizyty na SOR związane z grypą	0,0021	0,0028	-0,0007
Hospitalizacje z powodu grypy	0,0010	0,0014	-0,0003
Liczba dni hospitalizacji z powodu grypy	0,0099	0,0131	-0,0032
Utracone dni pracy z powodu grypy	0,1737	0,2291	-0,0554
Zgony – łącznie, w tym:	0,0301	0,0302	-0,0001
Zgony związane z grypą	0,0004	0,0005	-0,0001
Zgony z innych przyczyn	0,0298	0,0298	0,0000
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	7,6305	7,6296	0,0009
Lata życia (LY)	9,7110	9,7100	0,0010

Strategia szczepienia z zastosowaniem QIV-HD u 10 tys. osób pozwoli uniknąć 87 zachorowań na grypę, 32 wizyt u lekarza, 7 wizyt na SOR, 3 hospitalizacji z powodu grypy oraz 1 zgonu w ciągu jednego sezonu grypowego, w porównaniu z zastosowaniem standardowej szczepionki czterowalentnej.

Rozpatrując wyniki zdrowotne w kategorii utraconych przyszłych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu, zastosowanie strategii szczepienia QIV-HD zamiast QIV-SD u 10 tys. osób prowadzi do uzyskania dodatkowo 10 lat życia i 9 QALY.

4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA)

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

Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA); QIV-HD vs QIV-SD; w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.

Kategoria		QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Całkowite koszty	Perspektywa płatnika publicznego	████████	62,65 zł	████████
	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	████████	65,85 zł	████████
	Perspektywa społeczna	████████	834,60 zł	████████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)		9,7110	9,7100	0,0010
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)		7,6305	7,6296	0,0009
ICER za rok życia (LYG)	Perspektywa płatnika publicznego	-	-	████████
	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	-	-	████████
	Perspektywa społeczna	-	-	████████
ICUR za QALY	Perspektywa płatnika publicznego	-	-	████████
	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	-	-	████████
	Perspektywa społeczna	-	-	████████

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności, wartość współczynnika ICUR, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla ocenianej interwencji (QIV-HD) wynosi:

- ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P),
- ██████████ z perspektywy społecznej,

i znajduje się ██████████ progu kosztowej efektywności dla technologii lekowych w Polsce (175 926 zł/QALY).

Koszt uzyskania roku życia (ICER) w analizie podstawowej oszacowano na ██████████ (PPP), ██████████ (PPP+P) i ██████████ (społeczna); wartości te ██████████

██████████, co oznacza, że zastosowanie szczepionki Efluelda zamiast standardowej szczepionki czterowalentnej (QIV-SD) jest ██████████

4.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Efluelda, przy której koszt uzyskania QALY dla strategii QIV jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 175 926 zł. Kalkulację cen progowych przeprowadzono dodatkowo dla analizy kosztów-efektywności (zob. Tabela 45).

Tabela 45. Progowa cena zbytu netto produktu Efluelda – analiza podstawowa.

Perspektywa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Kwota refundacji	Odpłatność pacjenta
Wnioskowane warunki objęcia ref.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena progowa - analiza kosztów-użyteczności (CUA)						
Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa społeczna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena progowa - analiza kosztów-efektywności (CEA)						
Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa społeczna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Bez względu na perspektywę kosztów, cena progowa produktu Efluelda jest ██████████ od ceny proponowanej przez Wnioskodawcę w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

5 Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono dla analizy kosztów-użyteczności. Odstąpiono od przeprowadzenia AW w analizie kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia, gdyż w obu analizach (CUA i CEA) posługiwano się tym samym modelem z jednakowymi założeniami i wartościami parametrów (jedyną dodatkową zmienną w CUA stanowiły użyteczności), w związku z czym względny wpływ parametrów testowanych w AW dla CEA byłby analogiczny jak w analizie kosztów-użyteczności.

5.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA (w przeliczeniu na jednego zaszczepionego), kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Tabela 46), perspektywy wspólnej (Tabela 47) i perspektywy społecznej (Tabela 48). Wartości parametrów testowanych w AW zamieszczono w Rozdziale 3.8.2.

Tabela 46. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	██████	0,0004	██████	██████	0,0013	██████	██████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	██████	0,0011	██████	██████	0,0007	██████	██████
Wskaźnik zgonów związanych z gripą	██████	0,0007	██████	██████	0,0011	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-HD	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Dyskontowanie QALY	██████	0,0011	██████	██████	0,0008	██████	██████
Zapadalność na gripę (attack rate)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Średni czas trwania objawów grypy	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Średni czas trwania sezonu grypy	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Koszt szczepionki QIV-SD	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Koszt wizyty na SOR	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Koszt wizyty u lekarza POZ	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████

Tabela 47. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	████	0,0004	████	████	0,0013	████	████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	████	0,0007	████	████	0,0011	████	████
Wskaźnik zgonów związanych z grypą	████	0,0011	████	████	0,0007	████	████
Dyskontowanie QALY	████	0,0011	████	████	0,0008	████	████
Koszt szczepionki QIV-HD	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████
Zapadalność na grypę (attack rate)	████	0,0009	████	████	0,0009	████	████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Średni czas trwania objawów grypy	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Średni czas trwania sezonu grypy	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-SD	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt wizyty na SOR	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt wizyty u lekarza POZ	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████

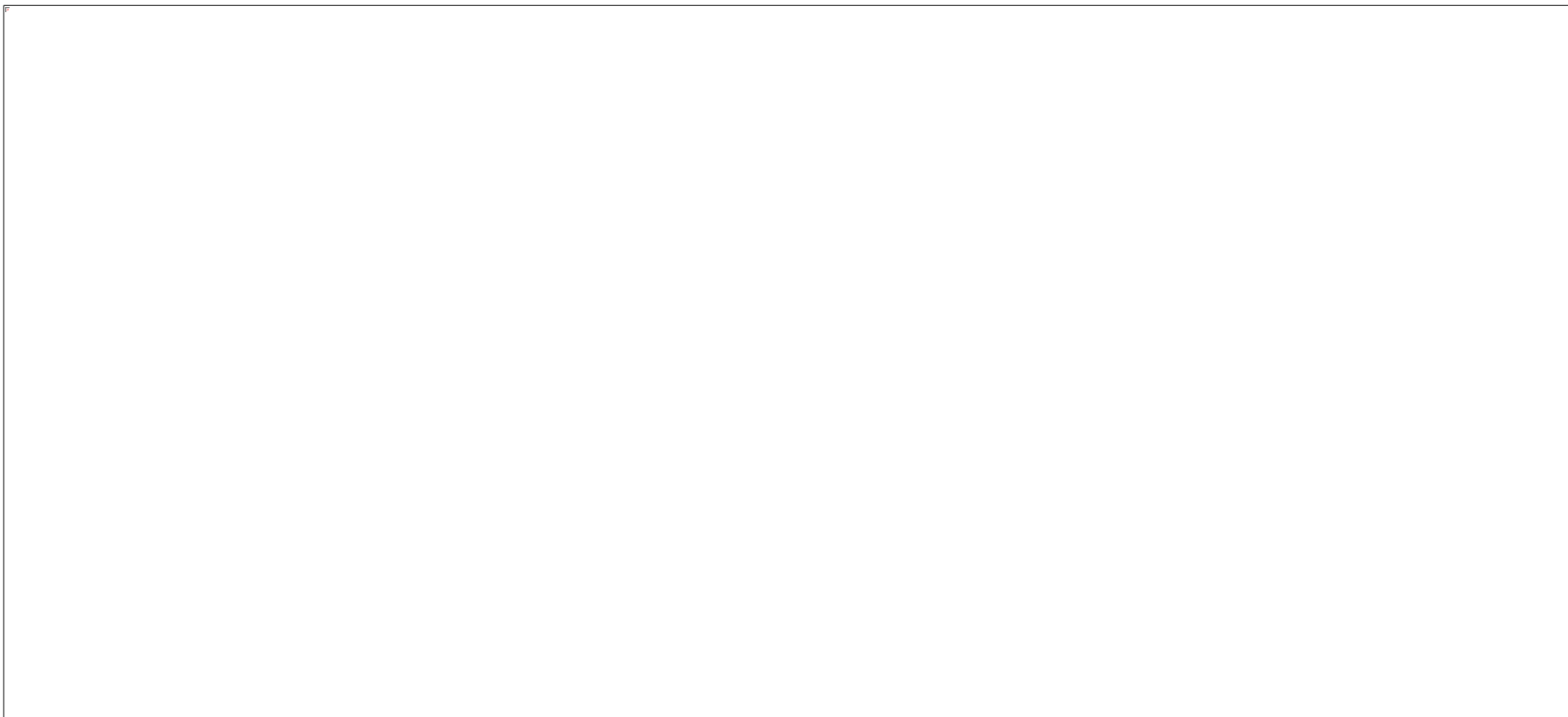
Tabela 48. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	██████	0,0004	██████	██████	0,0013	██████	██████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	██████	0,0011	██████	██████	0,0007	██████	██████
Wskaźnik zgonów związanych z grypą	██████	0,0007	██████	██████	0,0011	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-HD	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Dyskontowanie QALY	██████	0,0011	██████	██████	0,0008	██████	██████
Zapadalność na grypę (attack rate)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████

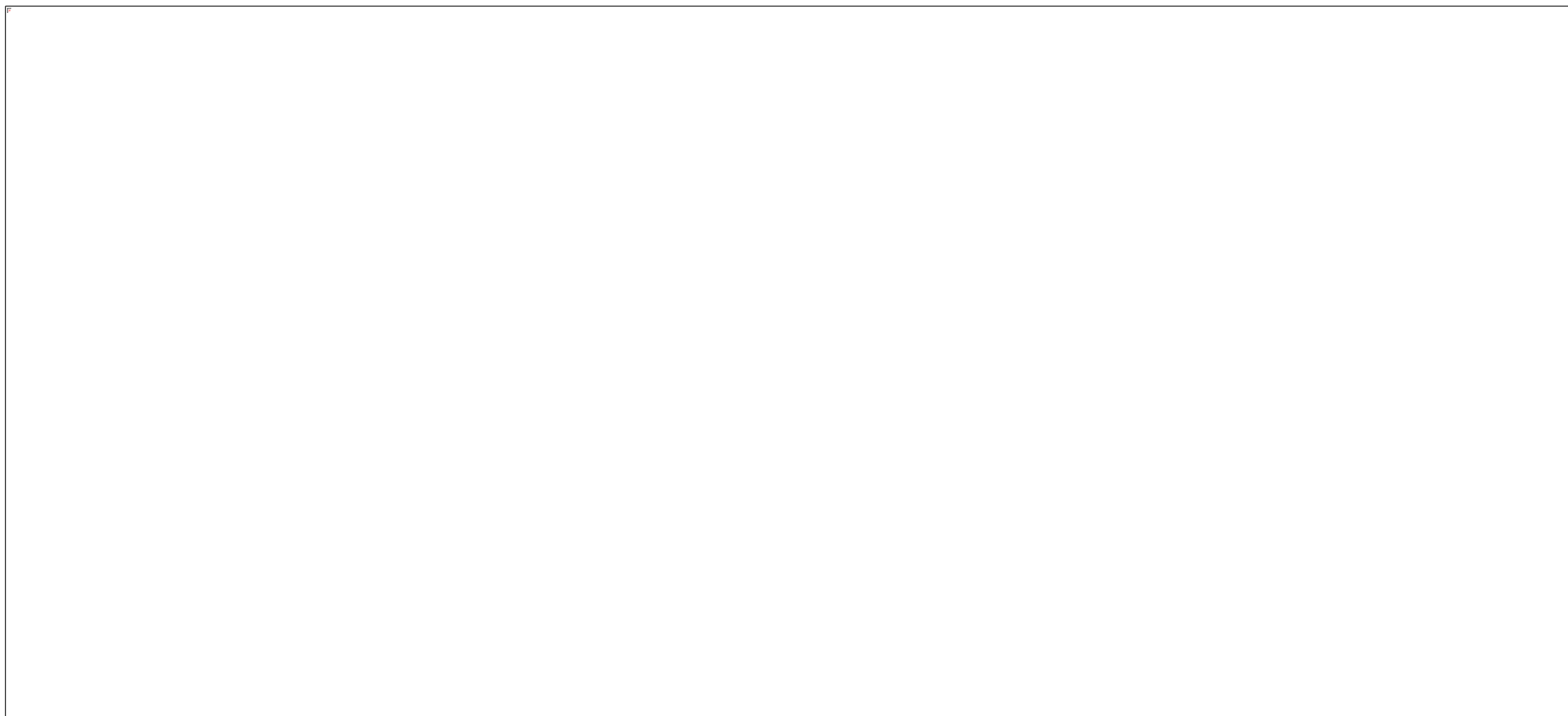
Średni czas trwania objawów grypy	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Średni czas trwania sezonu grypy	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Utrata produktywności z powodu przedwczesnego zgonu	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Przeciętne wynagrodzenie za dzień pracy	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Odsetek zatrudnionych	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-SD	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt wizyty na SOR	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████
Koszt wizyty u lekarza POZ	██████	0,0009	██████	██████	0,0009	██████	██████

Na poniższych wykresach *tornado*, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Wykres 2), perspektywy wspólnej (Wykres 3) i perspektywy społecznej (Wykres 4), przedstawiono graficznie zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR dla 10 parametrów o największym wpływie na wyniki inkrementalne.

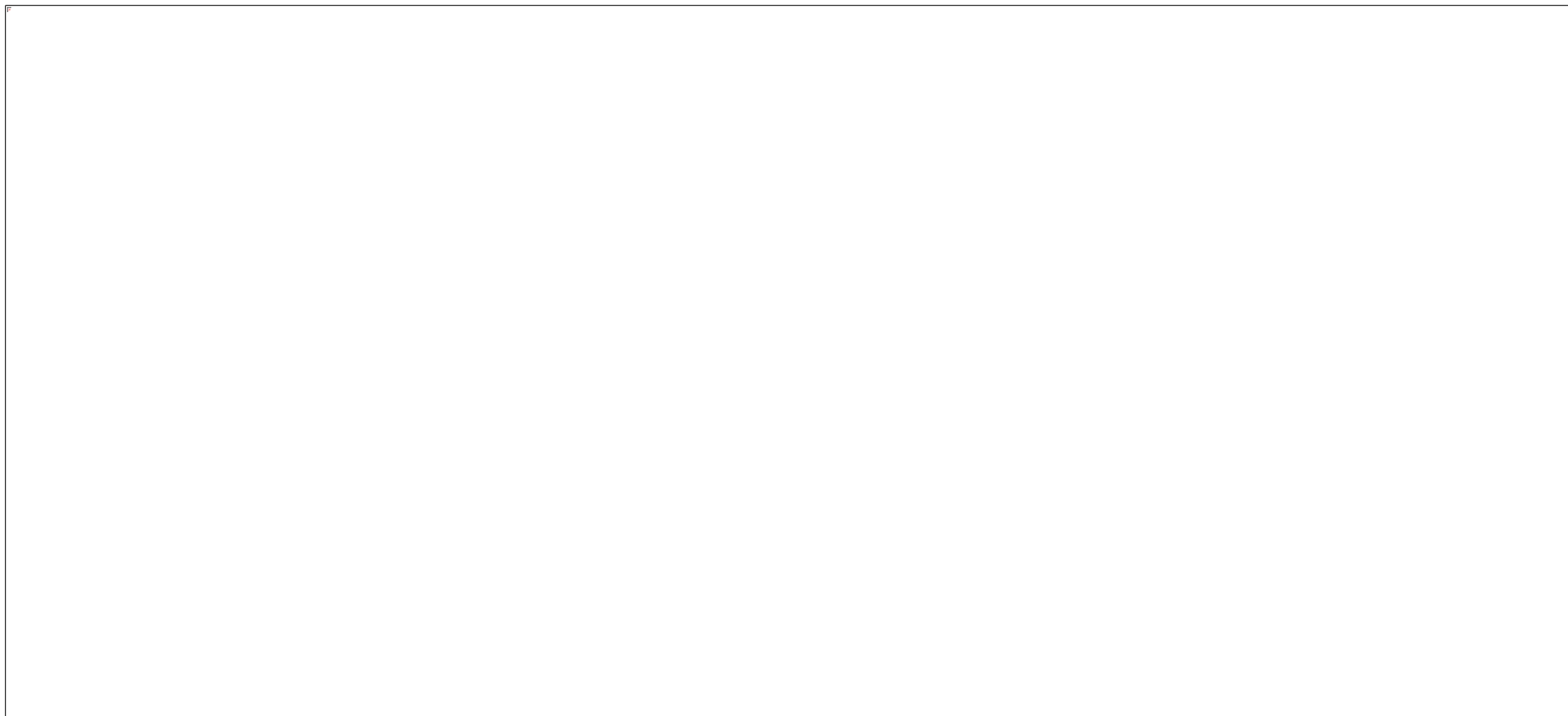
Wykres 2. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 3. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).



Wykres 4. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa społeczna.



Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.4.

5.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

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

Tabela 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
0	Podstawowy	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████		██████
S1a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	██████	104,27 zł	██████	7,6304	7,6295	0,0009	██████	██████	██████
S1b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	██████	104,27 zł	██████	7,6305	7,6295	0,0009	██████	██████	██████
S1c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)	██████	104,27 zł	██████	7,6304	7,6295	0,0009	██████	██████	██████
S2a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	██████	438,42 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████		██████
S2b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	██████	438,42 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████		██████
S2c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z	██████	438,42 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████		██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
	przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)									
S3a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (Lee 2023)	██████	1 678,12 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████		██████
S3b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (DANFLU-1)	██████	1 678,12 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0011	██████		██████
S3c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza AKL Efluelda 2023)	██████	1 678,12 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████		██████
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	██████	62,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	██████	62,44 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	██████	63,90 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem	██████	64,00 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
	nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)									
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ	██████	61,45 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Tabela 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
0	Podstawowy	██████	65,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	█	██████
S1a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	██████	107,47 zł	██████	7,6304	7,6295	0,0009	██████	██	██████
S1b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	██████	107,47 zł	██████	7,6305	7,6295	0,0009	██████	██	██████
S1c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)	██████	107,47 zł	██████	7,6304	7,6295	0,0009	██████	██	██████
S2a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	██████	441,63 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████	██	██████
S2b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	██████	441,63 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████	██	██████
S2c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z	██████	441,63 zł	██████	7,6300	7,6290	0,0010	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
	przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)									
S3a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (Lee 2023)	██████	1 681,32 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████	█	██████
S3b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (DANFLU-1)	██████	1 681,32 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0011	██████	██████	██████
S3c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza AKL Efluelda 2023)	██████	1 681,32 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████	██████	██████
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy	██████	65,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)	██████	65,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	██████	66,07 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	██████	65,62 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	██████	67,16 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem	██████	67,26 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
	nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)									
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ	■	64,65 zł	■	7,6305	7,6296	0,0009	■	■	■

Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
0	Podstawowy	■	834,75 zł	■	7,6305	7,6296	0,0009	■	■	■
S1a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	■	877,86 zł	■	7,6304	7,6295	0,0009	■	■	■
S1b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	■	877,86 zł	■	7,6305	7,6295	0,0009	■	■	■
S1c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)	■	877,86 zł	■	7,6304	7,6295	0,0009	■	■	■
S2a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>Lee 2023</i>)	■	1 216,60 zł	■	7,6300	7,6290	0,0010	■	■	■
S2b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	■	1 216,60 zł	■	7,6300	7,6290	0,0010	■	■	■
S2c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z	■	1 216,60 zł	■	7,6300	7,6290	0,0010	■	■	■

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Nr wariantu	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV-SD	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
	przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)									
S3a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (Lee 2023)	██████	2 476,17 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████		██████
S3b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (DANFLU-1)	██████	2 476,17 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0011	██████	██	██████
S3c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza AKL Efluelda 2023)	██████	2 476,17 zł	██████	7,6274	7,6263	0,0012	██████		██████
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	██████	834,98 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	██████	834,53 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	██████	836,06 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem	██████	836,16 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych



Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wartości średnie o odchylenia standardowe kosztów i efektów oraz punktowe oszacowania wskaźników ICUR i ICER) z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz społecznej.

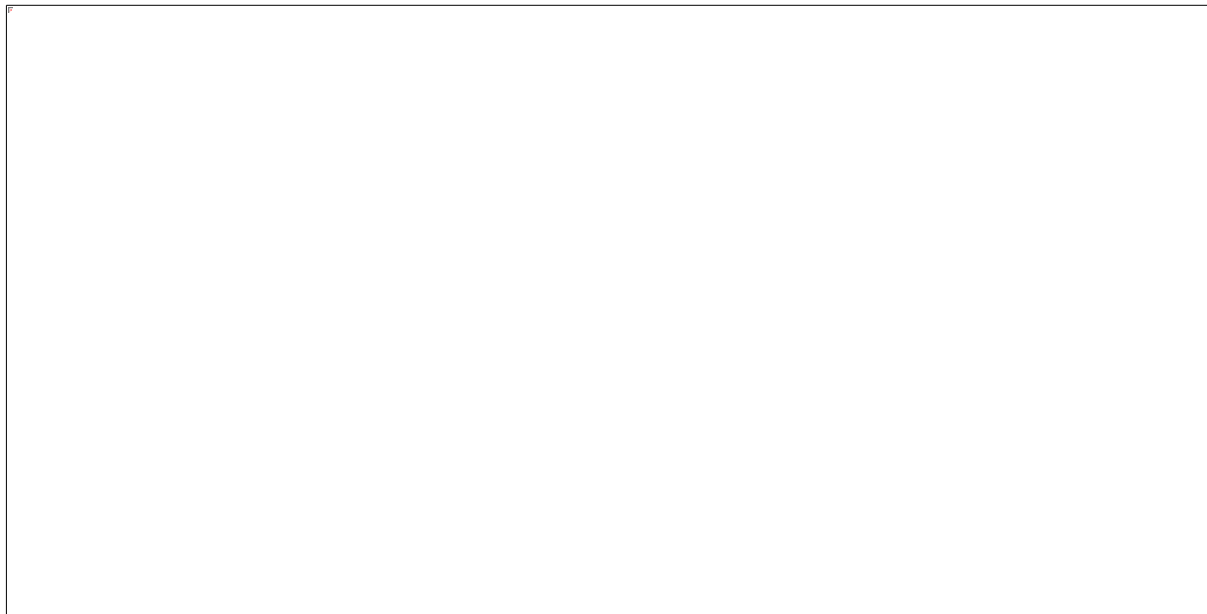
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.

Kategoria	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty - średnia (SD)	██████████	62,88 zł (1,77 zł)	██████████
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	7,6314 (0,0210)	7,6305 (0,0210)	0,0009 (0,0003)
ICUR [zł/QALY]	-	-	██████████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)			
Całkowite koszty - średnia (SD)	██████████	66,22 zł (1,93 zł)	██████████
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	7,6304 (0,0210)	7,6295 (0,0210)	0,0009 (0,0004)
ICUR [zł/QALY]	-	-	██████████
Perspektywa społeczna			
Całkowite koszty - średnia (SD)	██████████	837,33 zł (62,73 zł)	██████████
Całkowita liczba QALY - średnia (SD)	7,6301 (0,0203)	7,6292 (0,0203)	0,0009 (0,0004)
ICUR [zł/QALY]	-	-	██████████

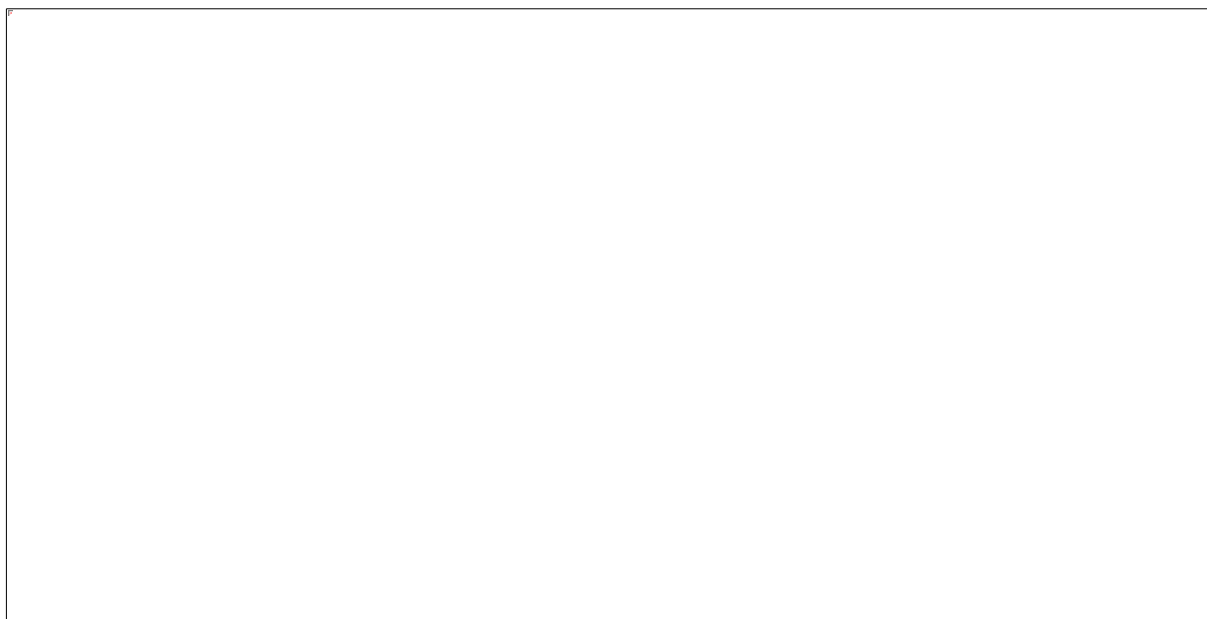
Średnie – całkowite i inkrementalne – koszty i wyniki zdrowotne w PSA są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 4.2). Koszt uzyskania dodatkowego QALY w PSA jest o ok. ██████████ od deterministycznego odpowiednika i ██████████ opłacalności dla żadnej z rozważanych perspektyw kosztów.

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami QIV-HD i QIV-SD, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem QIV-HD. Zaznaczona elipsa wyznacza 95% CI dla inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności.

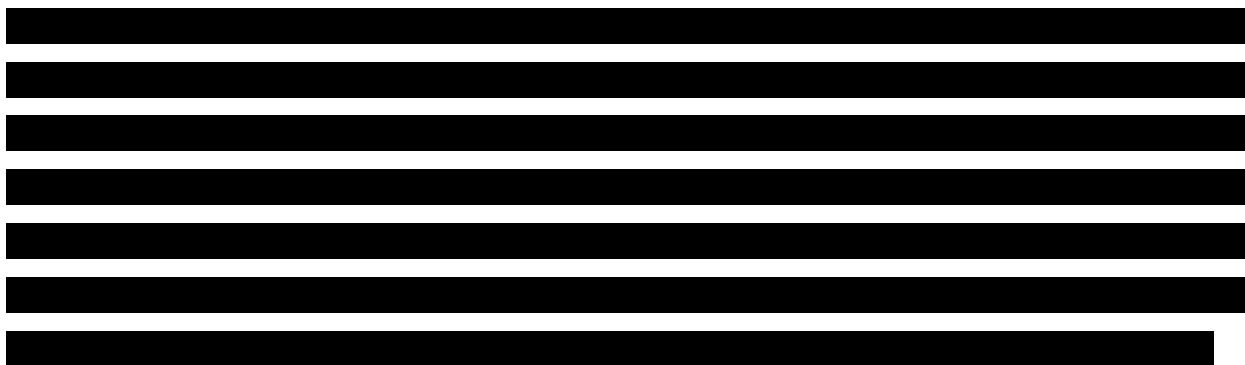
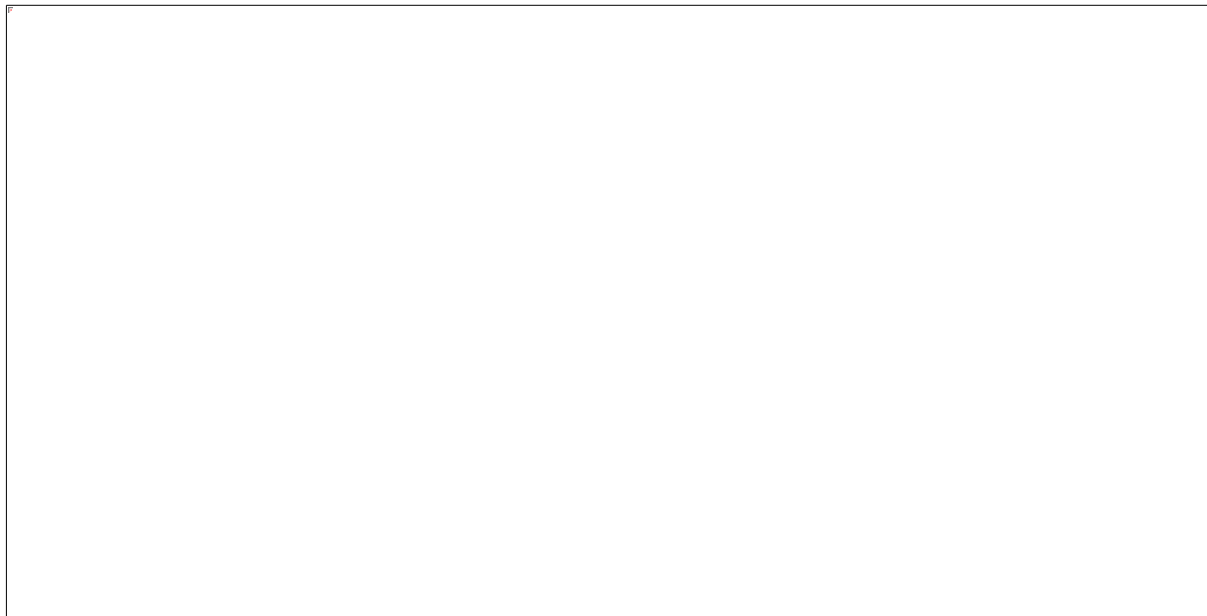
Wykres 5. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

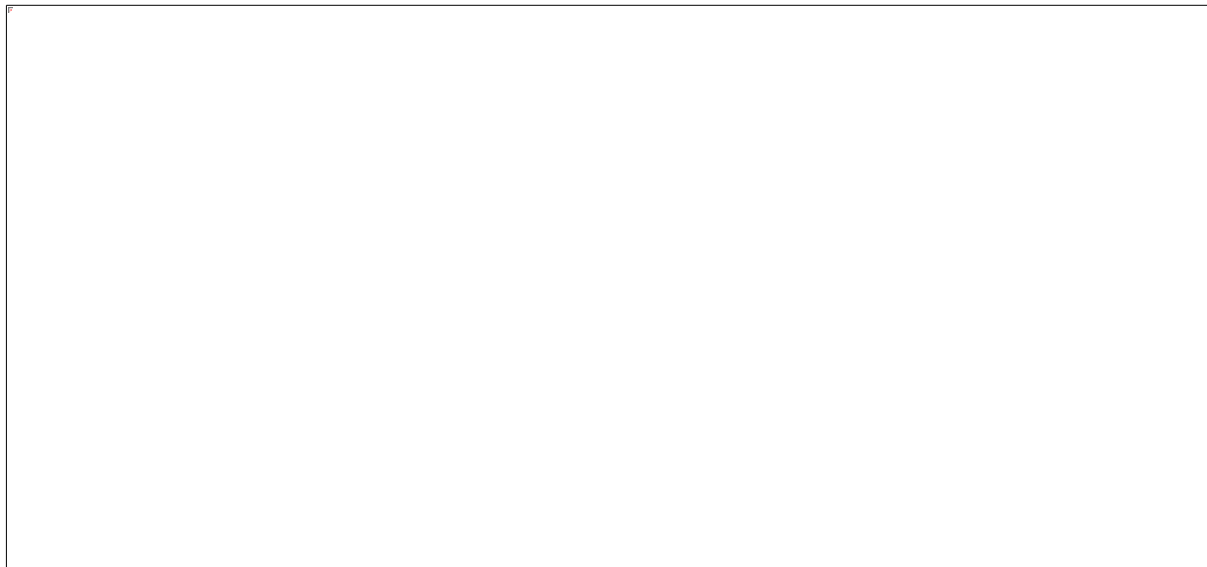


Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa społeczna.

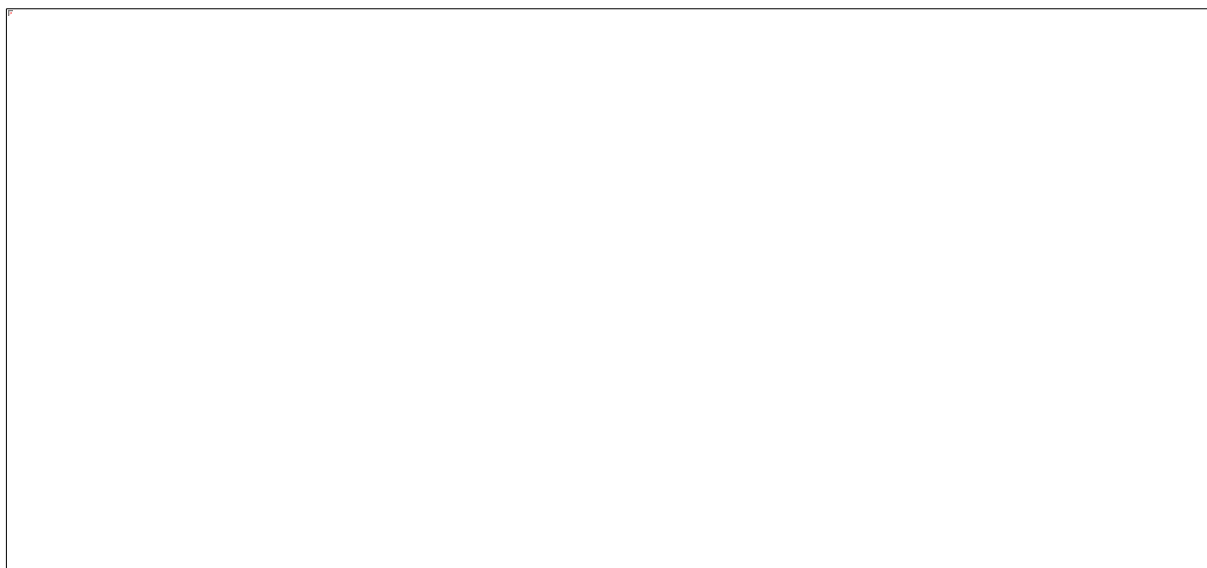


Wyniki analizy probabilistycznej, w podziale na rozważane perspektywy kosztów, przedstawiono na poniższych wykresach w postaci krzywej akceptowalności, obrazującej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem QIV-HD zamiast QIV-SD, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP) za QALY.

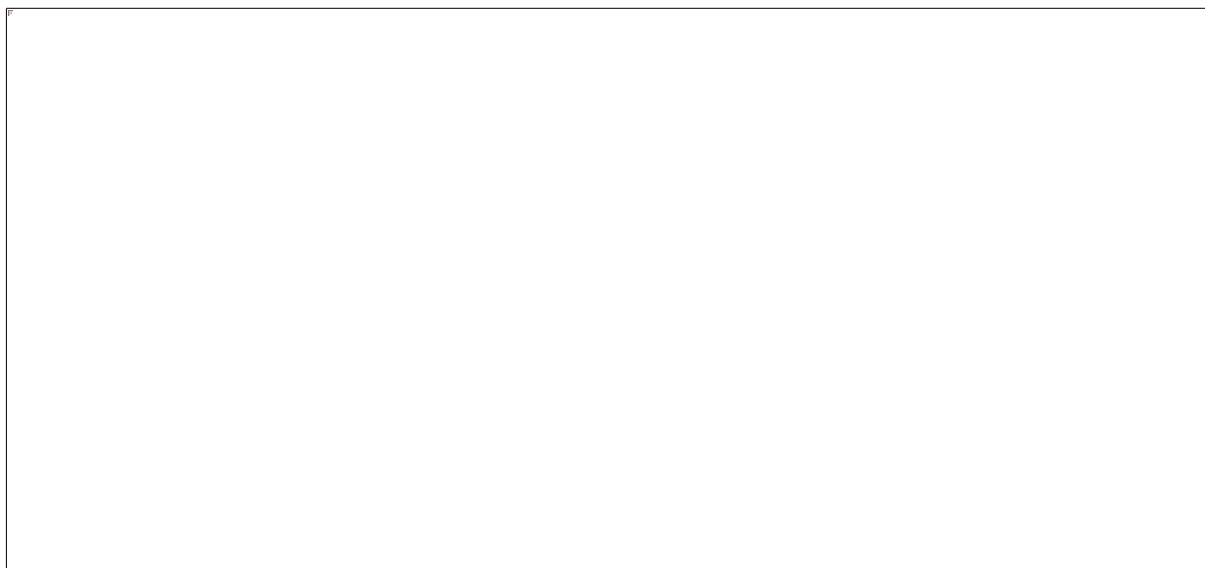
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 9. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).



Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa społeczna.



Prawdopodobieństwo, że dodanie zastosowanie szczepionki wysokodawkowej (QIV-HD) zamiast standardowej szczepionki czterowalentnej (QIV-SD) w zapobieganiu grypie u osób w wieku 60 lat i starszych jest strategią [REDACTED] przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (175 926 zł/QALY), wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED] z perspektywy społecznej.

6 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Przyjęta skuteczność szczepionki Efluelda pochodzi z badania *FIM12 (DiazGranados 2014)*, w którym porównywano szczepionki trójwalentne (TIV-HD vs TIV-SD), co jest równoznaczne z założeniem, że względna skuteczność szczepionki wysokodawkowej będzie niezależna od walentności szczepionek. Ponadto, w badaniu uczestniczyły osoby starsze w wieku 65 lat i więcej, zatem założenie takiej samej skuteczności w grupie wiekowej 60-64 lat wiąże się z niepewnością;
- Ograniczenia analizy związane są również z niską wiarygodnością oficjalnych danych epidemiologicznych dotyczących liczby hospitalizacji i zgonów związanych z grypą w Polsce oraz brakiem danych epidemiologicznych z wyszczególnieniem podgrupy wiekowej 60-64 lat;
- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z „przeciętnego” sezonu grypowego). Z drugiej strony należy podkreślić, że wykorzystanie

modelu statycznego w ocenie skuteczności programu szczepień u osób starszych jest zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*).

7 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej inaktywowanej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

W analizie podstawowej wykazano, że strategia QIV-HD jest [REDAKTOWANO] względem zastosowania szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (QIV-SD: VaxigripTetra lub Influvac Tetra), niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów. Analiza scenariuszy potwierdziła [REDAKTOWANO] oraz konserwatywność podstawowego założenia dotyczącego wpływu wnioskowanej technologii wyłącznie na hospitalizacje z powodu grypy [REDAKTOWANO]

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

- w danej grupie spodziewany jest niemal wyłącznie bezpośredni efekt odporności, tzn. nie występuje zjawisko odporności gromadnej (ang. *herd immunity*), tj. zmniejszenia prawdopodobieństwa zachorowania również u osób nie uodpornionych wskutek obecności w populacji odpowiedniej liczby osób zaszczepionych na określoną chorobę zakaźną; jako przykład ww. sytuacji podano ocenę szczepienia przeciw grypie lub chorobie pneumokokowej w populacji osób starszych (*Pitman 2012*),

- populacja docelowa dla interwencji nie jest istotna z punktu widzenia epidemiologicznego (np. ocena szczepionki przeciw WZW A u osób podróżujących z krajów z niską zachorowalnością do krajów z wysoką zachorowalnością),
- wyniki modelu statycznego wskazują na kosztową efektywność ocenianej interwencji oraz spodziewane jest, że modelowanie dynamiczne prowadziłyby do dalszej poprawy wyników (np. poprzez dodatkowy efekt wynikający z odporności gromadnej).

W rozważanym przypadku (szczepienie przeciw grypie w populacji osób starszych), model statyczny jest uzasadniony z następujących względów:

- w warunkach polskich zakładanie odporności gromadnej nie byłoby realistyczne, gdyż odsetki osób zaszczepionych przeciw grypie w Polsce są wielokrotnie niższe od poziomu wyszczepialności zalecanego przez WHO (75% u osób starszych) i koniecznego do uzyskania odporności gromadnej w populacji (*Plans-Rubió 2012*)
- zgodnie z rekomendacją ISPOR-SMDM Task Force, model statyczny jest odpowiedni w sytuacji gdy spodziewany jest niemal wyłącznie bezpośredni efekt odporności w populacji, np. w ocenie szczepienia przeciwko grypie osób starszych (*Pitman 2012*).

Na podstawie powyższego należy uznać, że zastosowanie modelu statycznego w ocenie skuteczności szczepionki Efluelda jest właściwe i zgodne z zasadami dobrej praktyki w modelowaniu chorób zakaźnych (*Pitman 2012*).

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu (zob. Załącznik 12.6). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy kosztów użyteczności (dwie odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu: *Alvarez 2023* i *Rumi 2021*; oraz dwie z włączonego przeglądu systematycznego *Postma 2023: Basile 2020* i *de Courville 2021*), a także 2 analizy kosztów i korzyści: *Pahmeier 2023* i *Zeevat 2023*. Na podstawie wyników odnalezionych badań można stwierdzić, że szczepionka czterowalentna wysokodawkowa jest strategią kosztowo efektywną w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce w populacji dorosłych osób w wieku 60 lat oraz starszych. Podobnie jak w niniejszej analizie, wyniki istotnie zależały od zakresu wpływu QIV-HD na częstość hospitalizacji – w analizie *Alvarez 2023*, opartej na analogicznym modelu do użytego w niniejszej analizie, niższe wartości ICUR i kosztów inkrementalnych uzyskano w krajach w których założono efekt ocenianej interwencji w zapobieganiu hospitalizacjom z przyczyn oddechowych (Belgia) oraz sercowo-oddechowych (Finlandia) niż w analizie

zakładającej efekt QIV-SD do hospitalizacji związanej z potwierdzoną grypą (Portugalia) Wyniki te potwierdzają, że przyjęte w adaptacji polskiej założenia podstawowe stanowiły podejście konserwatywne z punktu widzenia potencjalnych oszczędności związanych z zastosowaniem szczepionki wysokodawkowej.

Najważniejsze ograniczenia modelu podsumowano w Rozdziale 6.

8 Wnioski końcowe

Zastosowanie szczepionki czterowalentnej wysokodawkowej Efluelda (QIV-HD) w profilaktyce grypy sezonowej u osób w wieku 60 lat i starszych jest strategią [REDACTED] względem zastosowania szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (QIV-SD), zarówno z perspektywy płatnika publicznego (ICUR = [REDACTED]), z perspektywy wspólnej (ICUR = [REDACTED]) jak i z perspektywy społecznej (ICUR = [REDACTED]). Wyniki analizy są jeszcze bardziej korzystne dla szczepionki Efluelda w scenariuszach uwzględniających zmniejszenie częstości hospitalizacji w szerszej puli świadczeń (hospitalizacje potencjalnie związane z grypą), co powoduje, że Efluelda [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. Zastąpienie standardowej szczepionki czterowalentnej produktem Efluelda prowadzi do dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci unikniętych wizyt u lekarza, hospitalizacji i zgonów związanych z grypą, jak również dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

W chwili obecnej w ramach refundacji dla osób dorosłych udostępniane są jedynie szczepionki o standardowej dawce, dostępne dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych (VaxigripTetra); dla osób w wieku od 18 r.ż. do 65 r.ż. (Influvac Tetra) i dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych (VaxigripTetra i Influvac Tetra). Tymczasem wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u osób starszych rozważyć należy zastosowanie szczepionek QIV-HD, do których należy produkt leczniczy Efluelda (*APD Efluelda 2023*). Dodatkowo, jak pokazała pandemia COVID-19, zakażenia dróg oddechowych i ich ciężki przebieg oraz wynikające z nich powikłania stanowią wywołują znaczne utrudnienia w prawidłowym funkcjonowaniu systemu opieki zdrowotnej, w tym wpływają negatywnie na możliwość hospitalizacji w szpitalach. Podobieństwo wirusów wywołujących zakażenia układu oddechowego, grypy i koronawirusa, tj. dróg ich rozprzestrzeniania się, objawów zakażenia nimi oraz tożsamy grup ryzyka rozwoju powikła zakażenia pozwala przewidywać na najbliższe lata, że szczyty zachorowań na nie mogą zbiegać się w okresach zimowych. Należy zatem maksymalnie dążyć do kontroli tych sezonowych epidemii i uniknięcia hospitalizacji z powodu zakażenia. Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby medyczne jest szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie – Efluelda zawierająca cztery szczepy wirusa w wysokiej dawce. Jest to jedna tego typu szczepionka

udostępniona na terenie Unii Europejskiej, dedykowana osobom w wieku 60 lat i starszym. Szczepionka QIV-HD Efluelda, ze względu na 4-krotnie wyższą zawartość hemaglutyniny (60 µg) niż dostępne na rynku polskim szczepionki QIV-SD (15 µg) indukuje silniejszą odpowiedź immunologiczną i dlatego pokonuje część efektów immunostarzenia i zapewnia starszym dorosłym lepszą ochronę przed zachorowaniem na grypę i jej powikłaniami, w tym sercowo-naczyniowymi i hospitalizacjami.

**ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET**

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Efluelda w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Sanofi Pasteur Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

2 Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujących etapach:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego (sezony grypowe 2024/2025 i 2025/2026, trwające od 1 września do 31 sierpnia),
- określenie poziomu wyszczepienia populacji docelowej oraz aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii profilaktyki grypy sezonowej, stosowanych w populacji docelowej,
- określenie kosztów związanych ze szczepieniem i leczeniem grypy i jej powikłań,
- obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym (zakładającym utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego, tj. braku finansowania szczepionki Efluelda ze środków płatnika publicznego) i nowym (zakładającym objęcie refundacją szczepionki Efluelda we wnioskowanym wskazaniu), oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika przedstawiono w wariantach podstawowym oraz w wariantach skrajnych, w których założono minimalną i maksymalną prognozę sprzedaży aptecznej szczepionki Efluelda.

W analizie wpływu na budżet posłużono się modelem epidemiologicznym wykorzystanym w równoległe przeprowadzonej analizie ekonomicznej, przygotowanym w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

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

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet obliczono dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z decyzji o umieszczeniu produktu Efluelda w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: istniejącego (aktualnego) i nowego (przyszłego).

Scenariusz istniejący odpowiada sytuacji, w której szczepionka Efluelda pozostanie nier refundowana ze środków publicznych; technologią możliwą do zastosowania w tej populacji będą szczepionki czterowalentne inaktywowane w standardowej dawce (QIV-SD; produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra), objęte refundacją w ramach wykazu aptecznego za odpłatnością 50% oraz dostępne bezpłatnie dla świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia w ramach wykazu 65+ (*MZ 30/08/2023*).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Efluelda we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, [REDACTED]

Szczegółowe omówienie prognozowanej struktury rynku szczepionek przeciw grypie w porównywanych scenariuszach przedstawiono w Rozdziale 3.2.

2.2 Perspektywa analizy

Ze względu na współpłacenie świadczeniobiorców za produkt Efluelda ([REDACTED]), w analizie uwzględniono perspektywę:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP),
- perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P),
- perspektywę świadczeniobiorców (PP),

co jest podejściem zgodnym z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją szczepionki Efluelda w horyzoncie pierwszych dwóch sezonów grypowych (trwających od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego) po przewidywanym objęciu refundacją szczepionki Efluelda w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku jak również ramy czasowe sezonu szczepień przeciw grypie (przyjęto okres od września do sierpnia następnego roku), jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji QIV ustalono początek sezonu grypowego 2024/2025 (wrzesień 2024 r.). W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje sezony 2024/2025 i 2025/2026 i odpowiada zakładanemu okresowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.

3 Liczebność populacji

3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji wskazanej we wniosku

Populację docelową analizy stanowią u osób dorosłych w wieku 60 lat i starsze (tj. od ukończenia 60. roku życia). Liczebność populacji przyjęto zgodnie z najnowszymi danymi GUS dotyczącymi struktury ludności wg wieku w Polsce (stan z 31 grudnia 2022 r.; GUS 2023)

Liczebność przedstawiono dodatkowo w podziale na dwie podgrupy wiekowe: 60-64 lat i 65+ lat, wyróżnione w modelu ze względu na różny poziom wyszczepialności, ryzyko hospitalizacji i zgonów oraz różny poziom finansowania szczepionek QIV-SD (VaxigripTetra i Influvac Tetra) w ww. grupach; zob. Tabela 4.

Tabela 53. Liczebność populacji docelowej.

Populacja	Liczebność	Źródło
Liczebność populacji docelowej		
Liczebność populacji docelowej (60 lat i więcej), w tym:	9 797 710	Ludność, stan w dniu 31 grudnia 2022 r. (GUS 2023)
60-64 lata	2 444 255 (25%)	
65+ lat	7 353 455 (75%)	

Liczebność populacji osób w wieku 60 lat i starszych wynosi obecnie 9,8 mln. Zgodnie z obserwowanymi trendami starzenia społeczeństwa w Polsce, prognozuje się systematyczny wzrost liczebności populacji osób starszych w najbliższych latach: prognozy dla pierwszych dwóch lat horyzontu analizy, na podstawie historycznych danych GUS z lat 2015-2022, przedstawia Tabela 54.

Tabela 54. Prognoza liczebności populacji docelowej (60+ lat) w nadchodzących sezonach grypowych.

Populacja	2023/2024	2024/2025	2025/2026
Liczebność populacji docelowej (60 lat i więcej)	9 918 939	9 974 233	10 024 253

Ze względu na konstrukcję modelu ekonomicznego i wpływu na budżet, kalkulacje wydatków były możliwe dla ustalonej liczebności populacji docelowej, tj. bez możliwości uwzględnienia zmiany liczebności populacji docelowej w czasie; z tego względu w modelu przyjęto liczebność populacji wg stanu aktualnego (Tabela 53). Ograniczenie to nie ma jednak wpływu na wyniki inkrementalne analizy, gdyż wpływ na budżet jest determinowany przez prognozę liczby szczepionych, która może (i powinna) uwzględniać przewidywane zmiany liczebności i struktury wiekowej populacji..

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej pominięto znikomy odsetek osób z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw grypie (szacunkowo 0,04 ‰ wg opinii Konsultant Krajowej w dz. Epidemiologii dr hab. Iwony Paradowskiej-Stankiewicz; *AWA Influvac Tetra 2023*), co nie ma wpływu na oszacowania liczby zaszczepionych w analizie, gdyż wykorzystane poziomy wyszczepialności również są odnoszone do całkowitej populacji osób w Polsce (*OPZG 2013*).

3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie (*ChPL Efluelda*). Wskazania rejestracyjne wnioskowanej technologii pokrywają się z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, w związku z czym rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana jest równa liczebności populacji docelowej określonej we wniosku tj. 9,8 mln osób, przedstawionej w Rozdziale 3.1 (Tabela 53).

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na chwilę obecną (początek sezonu grypowego 2023/2024), szczepionka Efluelda nie jest jeszcze dostępna w sprzedaży na rynku polskim, w związku z czym liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób.

3.4 Zestawienie tabelaryczne oszacowań liczebności populacji

Zbiorcze zestawienie tabelaryczne oszacowań przedstawionych w Rozdziałach 3.1-3.3 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji dla szczepionki Efluelda.

Populacja	Liczebność	Źródło
Roczna liczebność populacji wskazana we wniosku	9 797 710 osób	GUS 2023
Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	9 797 710 osób	GUS 2023
Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 osób	Informacja od wnioskodawcy

4 Prognozowana liczba zaszczepionych i struktura udziałów szczepionek przeciw grypie w porównywanych scenariuszach

W poniższej tabeli przedstawiono rodzaje szczepionek, kategorie ich dostępności i poziom finansowania w porównywanych scenariuszach: nowym i istniejącym, w populacji uwzględnionej w analizie (w wieku 60 lat i starsi). W oszacowaniach analizy wpływu na budżet, przyjęto następujące kategorie dostępności szczepionek na rynku prywatnym:

- nabycie szczepionki w aptece
 - z częściową (50%) refundacją w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę
 - pełnopłatne (bez refundacji)
- świadczenie w placówkach medycznych (ZOZ)
 - pełnopłatne (indywidualny zakup i podanie szczepionki w ZOZ)
 - bezpłatne (np. w ramach samorządowych programów profilaktyki grypy, ubezpieczeń prywatnych, szczepień finansowanych w zakładach pracy).

Tabela 56. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach BIA – populacja powyżej 60. roku życia.

Scenariusz	Apteka		Placówki medyczne	
	Refundacja (100%)	Refundacja (50%)	Pełna odpłatność	Bezpłatnie
Istniejący	Influvac Tetra	Influvac Tetra	Influvac Tetra	Influvac Tetra
	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra
Nowy	Influvac Tetra	Influvac Tetra	Influvac Tetra	Influvac Tetra
	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra	VaxigripTetra
		Efluelda		

Ogólny poziom wyszczepialności oraz prognozowane udziały poszczególnych szczepionek w porównywanych scenariuszach omówiono w poniższych podrozdziałach analizy.

4.1 Scenariusz istniejący (aktualny)

Dane dotyczące historycznego poziomu wyszczepialności przeciw grypie w populacji docelowej zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (aktualna nazwa: Ogólnopolski Program Zwalczenia Chorób Infekcyjnych, OPZCI) – estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od

Poziomy wyszczepialności w poszczególnych grupach wiekowych w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023) podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 59. Odsetek zaszczepionych przeciw grypie w podgrupach wiekowych modelu w ostatnim sezonie (2022/2023).

Grupa wiekowa	Wyszczepialność	Źródło
60-64 lata	■	OPZG 2023 (dane z ostatniego sezonu 2022/2023)
65+ lat	20,2%	

Prognozy ekspertów wypracowane w ramach „Konsensusu w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie na Sezon 2023/2024” wskazują na możliwość niewielki wzrost wyszczepialności w nadchodzącym sezonie (ogółem z 2,15 mln w sezonie 2022/2023 do 2,3 mln szczepionek w wariantcie realistycznym do 2,6 mln szczepionek w wariantcie optymistycznym w sezonie 2023/2024); prognozowany w grupie 65+ lat wzrost wyszczepialności w wariantcie realistycznym wyniósł 7,0% (zob. Tabela 60).

Tabela 60. Prognoza wzrostu wyszczepialności w sezonie 2023/2024 wg Konsensusu Ekspertów OPZG.

Grupa wiekowa	2022/2023	2023/2024 (wariant realistyczny)	2023/2024 (wariant optymistyczny)
Liczba dawek			
15-64 lata	610 000	710 000	760 000
65+ lat	1 426 000	1 526 000	1 766 000
Wyszczepialność (VCR) *			
15-64 lata	2,44%	2,84%	3,04%
65+ lat	20,16%	21,57%	24,96%

* wyszczepialność liczona w odniesieniu do struktury wiekowej populacji z Narodowego Spisu Powszechnego w 2021 r. (25 027 754 osób w wieku 15-64 lat, 7 074 715 osób w wieku 65+ lat)

Prognozę liczby szczepionych w grupach wiekowych 60-64 lat i 65+ lat na lata horyzontu analizy (sezony 2024/2025 i 2025/2026) wykonano przy założeniu stałego 7,0% wzrostu liczby szczepionych rocznie (zgodnie z realistycznym scenariuszem opracowanym w konsensusie ekspertów OPZG na sezon 2023/2024). Na podstawie danych Centrum Analiz CeZ, dotyczących liczby pacjentów zaszczepionych według wieku w sezonie 2022/2023 (w okresie 1.07.2022-14.02.2023) (CeZ 2023), oszacowano ponadto, że w sezonie 2022/2023, ■ zaszczepionych osób w wieku 60 lat lub starszych nabyło szczepionkę na rynku aptecznym. W dalszych prognozach przyjęto, że ze względu na rozszerzenie refundacji szczepionek od sezonu 2023/2024 o populację w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka powikłań, jak również objęcie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wykazem produktów leczniczych dostępnych bezpłatnie dla seniorów (65+ lat), cały zakładany (7%) przyrost liczby szczepionych będzie przypadał na

4.2 Scenariusz nowy (po objęciu refundacją szczepionki Efluelda)

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której produkt leczniczy Efluelda zostanie objęty refundacją

W scenariuszu nowym założono, że wnioskowana technologia będzie zastępować standardowe szczepionki QIV-SD zakupione na receptę w ramach wykazu leków refundowanych. W konsekwencji, łączny poziom wyszczepialności w scenariuszu nowym przyjęto na tym samym poziomie co w scenariuszu istniejącym.

W analizie podstawowej przyjęto, że udział grup wiekowych 60-64 lat i 65+ lat w liczbie szczepionych produktem Efluelda będzie proporcjonalny do udziału ww. podgrup wiekowych w ogólnej liczbie szczepionych, oszacowanego w scenariuszu istniejącym, tj. 8,7% (60-64 lat) i 91,3% (65+ lat; zob. Tabela 62).

Prognozowaną w oparciu o powyższe założenia strukturę rynku szczepionek w wariantcie podstawowym scenariusza nowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Prognozowana wyszczepialność wg grupy wiekowej i strategii szczepienia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

Strategia szczepienia	Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026
QIV-HD (Efluelda)	■	■	■	■
QIV-SD (rynek apteczny)	■	■	■	■
QIV-SD (placówki medyczne)	■	■	■	■

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Strategia szczepienia	Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026
Łącznie	■	■	■	■

Uwzględniając przyjętą w analizie strukturę wiekową populacji (zob. Tabela 53, prognozowane udziały rynkowe przeliczono na prognozowaną liczbę szczepionych wg grupy wiekowej, rodzaju szczepionki i kanału rynkowego (zob. Tabela 64).

Tabela 64. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)

Strategia szczepienia	Łącznie (populacja 60+ lat)		Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026
QIV-HD (Efluelda)	■	■	■	■	■	■
QIV-SD (rynek apteczny)	■	■	■	■	■	■
QIV-SD (placówki medyczne)	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■

Strukturę rynku w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 12.7 (Tabela 100 i Tabela 101).

5 Oszacowanie kosztów

Koszty związane ze szczepieniem oraz leczeniem grypy i jej powikłań w trakcie jednego sezonu grypowego zaczerpnięto z modelu epidemiologicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej szczepionki Efluelda.

- Koszty dla strategii QIV-HD przyjęto zgodnie z wynikami dla ocenianej interwencji (QIV-HD) w analizie ekonomicznej,
- Koszty dla strategii „QIV-SD, rynek apteczny” przyjęto zgodnie z wynikami dla komparatora (QIV-SD) w analizie ekonomicznej,

Oszacowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie przedstawiono w Rozdziale 3.7.4, natomiast omówienie parametrów epidemiologicznych i skuteczności szczepionek, na podstawie których szacowano zużycie zasobów dla poszczególnych interwencji – w Rozdziałach 3.7.2 i 3.7.3. analizy ekonomicznej.

Na potrzeby analizy wpływu na budżet, w modelu uwzględniono dodatkową (nieuwzględnioną w AE) strategię szczepienia „QIV-SD, poza rynkiem aptecznym”, tj. standardowej szczepionki czterowalentnej (VaxigripTetra lub Influvac Tetra) nabywanej w placówkach medycznych (ZOZ) lub stosowanych np. w programach bezpłatnych szczepień przeciwko grypie realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego. Strategia ta różni się od strategii „QIV-SD, rynek apteczny” wyłącznie kosztem szczepionki (z oczywistych względów koszty związane z leczeniem grypy i jej powikłań są takie same niezależnie od kanału rynkowego). Koszty szczepionki dla strategii „QIV-SD, poza rynkiem aptecznym” obliczono przy założeniu, że w 50% przypadków szczepionka nabywana jest ze 100% odpłatnością (po cenie hurtowej brutto, obliczonej jako średnia z CHB produktów VaxigripTetra i Influvac Tetra), a w pozostałych 50% przypadkach – bezpłatnie (np. w ramach programów samorządowych prywatnego ubezpieczenia zdrowotne, finansowania szczepień przez pracodawców). Obliczony w ten sposób średni koszt szczepionki z perspektywy NFZ wynosi zatem 0 zł, a z perspektywy wspólnej – 21,43 zł.

Należy zaznaczyć, że pomimo niepewności powyższych założeń, przyjęty koszt szczepionki spoza rynku aptecznego nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy, gdyż zgodnie z założoną strukturą rynku, Efluelda będzie zastępować szczepionki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych (szczegóły w Rozdziale 4.2).

W analizie wpływu na budżet uwzględniono ponadto koszty leczenia grypy i jej powikłań u nieszczepionych osób z populacji docelowej, zaczerpnięte z modelu dla strategii braku szczepienia (tj. założenia 0% wyszczepialności). Należy jednak zauważyć, że w wyniku założenia jednakowego poziomu wyszczepialności populacji docelowej w porównywanych scenariuszach (zob. Rozdział 4), wydatki ponoszone u osób nieszczepionych nie będą różniące (tj. mają zerowy wpływ na budżet).

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu wpływu na budżet

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

Tabela 65. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 3.1)	9 797 710 osób	GUS 2023
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym (Rozdział 4.1)	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 62	Na podstawie historycznych danych OPZG, danych CeZ oraz prognoz Wnioskodawcy
Struktura rynku w scenariuszu nowym (Rozdział 4.2)	Zmienna tabelaryczna, zob. Tabela 64	Na podstawie historycznych danych OPZG, danych CeZ oraz prognoz Wnioskodawcy
Koszty (Rozdział 5)	Zmienna tabelaryczna	Modelowane na podstawie przyjętych kosztów jednostkowych, parametrów epidemiologicznych i skuteczności szczepionek
Horizont czasowy (Rozdział 2.3)	2 letni, obejmujący sezony grypowe: 2024/2025 (09.2024-08.2025; Rok 1) 2025/2026 (09.2025-08.2026; Rok 2)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 i zakładaną datą objęcia refundacją
Perspektywa analizy (Rozdział 2.2)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przedstawiono również wyniki z perspektywy świadczeniobiorców	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 w przypadku współpłacenia za wnioskowaną technologię
Dyskontowanie kosztów (Rozdział 2.2)	Nie dyskontowano	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodycie (zob. Rozdziały 2-0).

7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Na podstawie danych dostępnych w portalu „Statystyki NFZ” (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>), wartość refundacji szczepionek przeciw grypie w ostatnim pełnym roku kalendarzowym (2022 r.) w grupie wiekowej powyżej 60 lat wyniosła 30 mln zł (zob. Tabela 66).

Tabela 66. Wartość refundacji szczepionek przeciw grypie w 2022 r. w grupie wiekowej powyżej 60 lat, wg danych z portalu Statystyki NFZ.

Produkt leczniczy	Kwota refundacji w 2022 r. (populacja > 60 lat)
Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	0 zł
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	29 629 321 zł
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	249 164 zł
Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	141 zł
łącznie	29 878 626 zł

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w obecnym sezon grypowym (2023/2024), z uwzględnieniem prognozowanego wzrostu wyszczepialności osób starszych, jak również wprowadzenia dostępności bezpłatnych szczepionek w ramach wykazu „65+”, oszacowano na 266 mln zł (łącznie koszty szczepionek, leczenia grypy i powikłań grypy), z czego koszt szczepionek stanowi 58 mln zł (zob. Tabela 67). Wydatki te obliczono zgodnie z podstawowymi założeniami scenariusza istniejącego, z uwzględnieniem kosztów szczepionek oraz leczenia grypy w łącznej populacji (szczepionych i nieszczepionych przeciw grypie) osób w wieku 60 lat i starszych.

Tabela 67. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń związane z kosztami profilaktyki i leczenia grypy w populacji 60+ lat (prognoza na sezon 2023/2024).

Składowa kosztu	Prognozowane wydatki na sezon 2023/2024
Koszty szczepionek	57 658 375 zł
w tym Efluelda	0 zł
Koszty wizyt u lekarza POZ związanych z grypą	21 510 570 zł
Koszty wizyt na SOR związanych z grypą	28 272 206 zł
Koszty hospitalizacji z powodu grypy	158 596 753 zł
łącznie	266 037 903 zł

Ze względu na brak finansowania szczepionki Efluelda ze środków publicznych, udział wnioskowanej technologii w aktualnych wydatkach NFZ w rozważanej populacji docelowych wynosi 0% (0 zł).

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

8.1 Wariant podstawowy

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), w ramach BIA przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji szczepionki Efluelda ze środków publicznych (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny szczepionki Efluelda;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku umieszczenia produktu leczniczego Efluelda w wykazie leków refundowanych (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny szczepionki Efluelda;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym (nowym) i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Efluelda.

W związku z zakładanym współpłaceniem świadczeniobiorców za wnioskowaną technologią, analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy pacjentów.

8.1.1 Analiza z perspektywy płatnika publicznego (PPP)

Oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariantcie podstawowym, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████

Efluelda

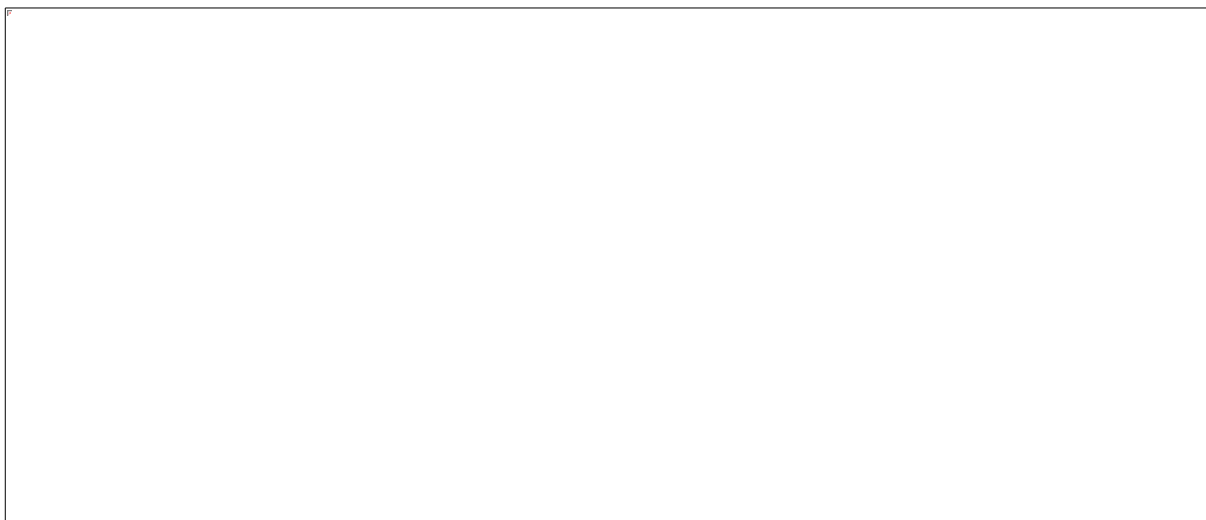
czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Scenariusz istniejący [zł]	270 292 716 zł	274 845 366 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, prognozowane ██████████ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą ██████████ ██████████ w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Wyniki wpływu na budżet podsumowano na poniższym wykresie (zob. Wykres 11).

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.



Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny szczepionki Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę wynosi kolejno ██████████ ██████████ w scenariuszu nowym i 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków płatnika publicznego w podziale na rodzaj szczepionki i składowe koszty całkowite przedstawiono w załączniku 12.8 (Tabela 102).

8.1.2 Analiza z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców w wariantach podstawowym, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

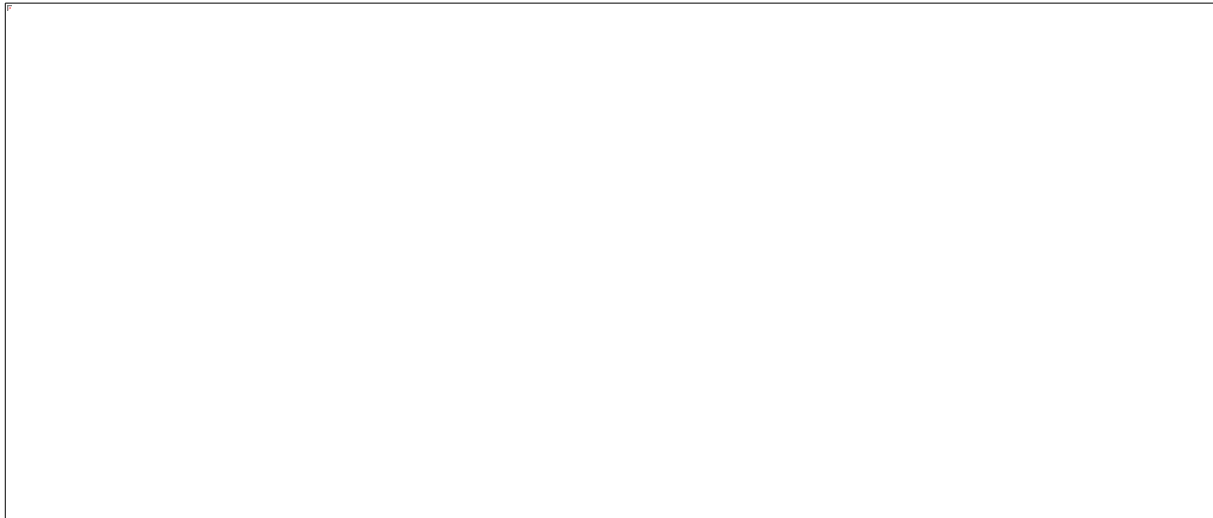
Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa wspólna.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	304 519 174 zł	309 211 515 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, prognozowane ██████████ z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców wyniosą ██████████ w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Wyniki wpływu na budżet podsumowano na poniższym wykresie (zob. Wykres 12).

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa wspólna.



Prognozowane wydatki NFZ i świadczeniobiorców na szczepionkę Efluelda wynoszą [redacted] w scenariuszu nowym i 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorców w podziale na rodzaj szczepionki i składowe koszty całkowite przedstawiono w załączniku 12.8 (Tabela 103).

8.1.3 Analiza z perspektywy świadczeniobiorców (PP)

Oszacowania wydatków świadczeniobiorców w wariantcie podstawowym, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa świadczeniobiorców.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący [zł]	34 226 458 zł	34 366 149 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	[redacted]	[redacted]
Wzrost wydatków [%]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	[redacted]	[redacted]

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, prognozowane ██████████ z perspektywy świadczeniobiorców wyniosą ██████████ w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Prognozowane wydatki świadczeniobiorców na szczepionkę Efluelda wynoszą kolejno ██████████ w scenariuszu nowym i 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków świadczeniobiorców w podziale na rodzaj szczepionki i składowe koszty całkowitego przedstawiono w załączniku 12.8 (Tabela 104).

8.1.4 Wyniki zdrowotne w populacji

Tabela 71 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych uzyskiwanych w porównywanych scenariuszach oraz dodatkowe wyniki wynikające z realizacji scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych.

Tabela 71. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant podstawowy).

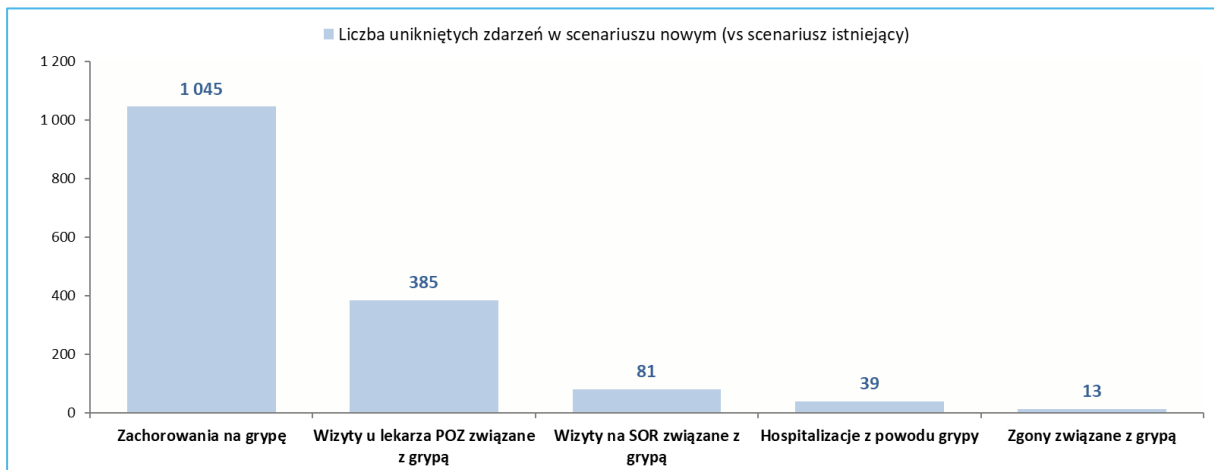
Wynik zdrowotny	Sezon 2024/2025			Sezon 2025/2026		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)
Zachorowania na grypę	640 679	641 027	-348	635 822	636 519	-697
Wizyty u lekarza POZ związane z grypą	235 817	235 946	-128	234 030	234 286	-257
Wizyty na SOR związane z grypą	49 774	49 801	-27	49 396	49 450	-54
Hospitalizacje z powodu grypy	20 704	20 717	-13	20 522	20 548	-26
Zgony - łącznie	268 657	268 661	-4	268 597	268 605	-9
Zgony związane z grypą	6 912	6 917	-4	6 850	6 859	-9
Zgony z innych przyczyn	261 745	261 745	0	261 747	261 746	0
Lata życia (LY)	102 120 997	102 120 956	41	102 121 570	102 121 488	82
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	81 525 388	81 525 353	35	81 525 881	81 525 810	71

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Dodatkowe efekty zdrowotne w scenariuszu nowym, uzyskane łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant podstawowy.



W efekcie wnioskowanego objęcia refundacją szczepionki Efluelda, prognozuje się uniknięcie 1,0 tys. zachorowań na grype, 81 wizyt na SOR, 39 hospitalizacji i 13 zgonów związanych z grypą, oraz zyskanie dodatkowo 123 lat życia i 106 QALY w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.

8.1.5 Prognoza zapotrzebowania na szczepionkę Efluelda

Prognozowaną liczbę zrefundowanych szczepionek Efluelda w wariantcie podstawowym przedstawia Tabela 72.

Tabela 72. Prognozowana liczba zrefundowanych szczepionek Efluelda – wariant podstawowy.

Scenariusz	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Liczba zrefundowanych opakowań Efluelda (w ramach wykazu leków refundowanych)		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Inkrementalne	■	■

W wariantcie podstawowym analizy, liczba zrefundowanych opakowań produktu Efluelda ramach wykazu leków refundowanych, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, wynosi ■

8.2 Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

8.2.1 Analiza z perspektywy płatnika publicznego (PPP)

Wyniki analizy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariantcie minimalnym (refundacja produktu Efluelda od sezonu grypowego 2024/2025), w populacji osób w wieku 60 lat i starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa płatnika publicznego.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	270 292 716 zł	274 845 366 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa płatnika publicznego.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	270 292 716 zł	274 845 366 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

W wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozowane ██████████ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą o ██████████

[REDAKCYJNA] w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny szczepionki Efluelda w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę wynosi kolejno [REDAKCYJNA] [REDAKCYJNA] w scenariuszu nowym.

8.2.2 Analiza z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców w wariantcie minimalnym (refundacja produktu Efluelda od sezonu grypowego 2024/2025), w populacji osób w wieku 60 lat i starszych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Scenariusz istniejący [zł]	304 519 174 zł	309 211 515 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Wzrost wydatków [%]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Scenariusz istniejący [zł]	304 519 174 zł	309 211 515 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Wzrost wydatków [%]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	[REDAKCYJNA]	[REDAKCYJNA]

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

W wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozowane ██████████ z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców wyniosą ██████████ w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Prognozowane dodatkowe wydatki NFZ i świadczeniobiorców na szczepionkę Efluelda wynoszą kolejno ██████████

8.2.3 Analiza z perspektywy świadczeniobiorców (PP)

Oszacowania wydatków świadczeniobiorców w wariantcie minimalnym (refundacja produktu Efluelda od sezonu grypowego 2024/2025), w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa świadczeniobiorców.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	34 226 458 zł	34 366 149 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████
Wzrost wydatków [%]	██	██
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa świadczeniobiorców.

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [zł]	██████████	██████████
Scenariusz istniejący [zł]	34 226 458 zł	34 366 149 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	██████████	██████████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Wzrost wydatków [%]	█	█
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [zł]	█	█
Scenariusz istniejący [zł]	0 zł	0 zł
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	█	█

W wariantach: minimalnym i maksymalnym, prognozowane █ z perspektywy świadczeniobiorców wyniosą █ w pierwszych dwóch latach od zakładanego objęcia refundacją produktu Efluelda.

Prognozowane dodatkowe wydatki świadczeniobiorców na szczepionkę Efluelda wynoszą kolejno █

8.2.4 Wyniki zdrowotne w populacji

Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskiwanych w porównywanych scenariuszach oraz dodatkowe wyniki wynikające z realizacji scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, przedstawiono kolejno w wariantach minimalnym (Tabela 79) i maksymalnym (Tabela 80) analizy wpływu na budżet.

Tabela 79. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant minimalny).

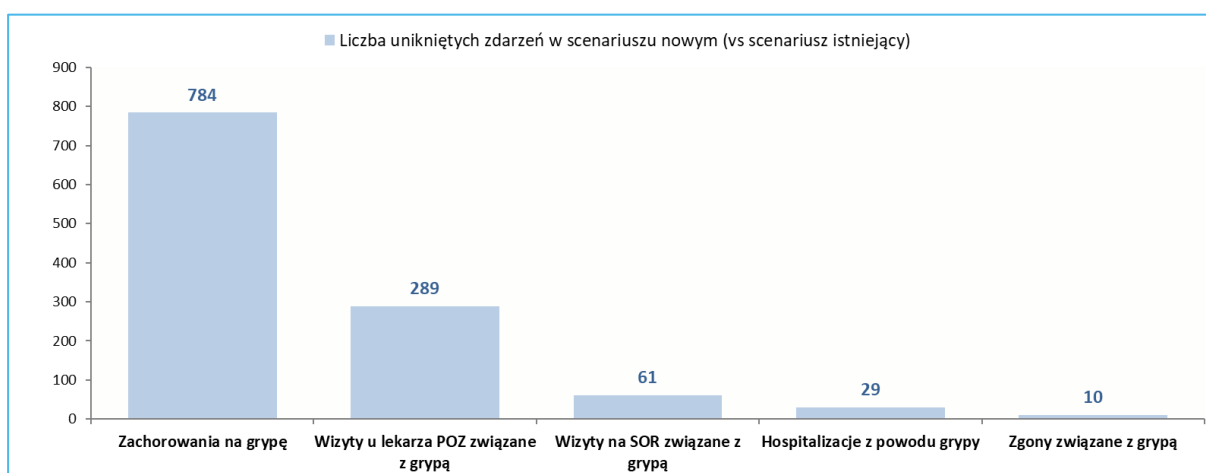
Wynik zdrowotny	Sezon 2024/2025			Sezon 2025/2026		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)
Zachorowania na grypę	640 766	641 027	-261	635 996	636 519	-523
Wizyty u lekarza POZ związane z grypą	235 849	235 946	-96	234 094	234 286	-192
Wizyty na SOR związane z grypą	49 780	49 801	-20	49 410	49 450	-41
Hospitalizacje z powodu grypy	20 707	20 717	-10	20 529	20 548	-20
Zgony - łącznie	268 658	268 661	-3	268 599	268 605	-6
Zgony związane z grypą	6 913	6 917	-3	6 852	6 859	-7
Zgony z innych przyczyn	261 745	261 745	0	261 747	261 746	0
Lata życia (LY)	102 120 987	102 120 956	31	102 121 549	102 121 488	62
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	81 525 380	81 525 353	26	81 525 863	81 525 810	53

Tabela 80. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant maksymalny).

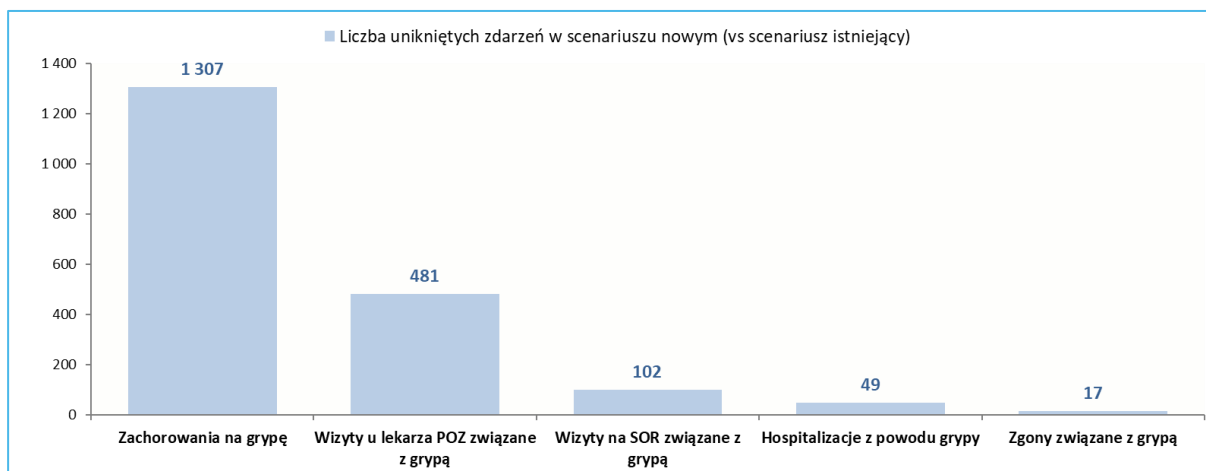
Wynik zdrowotny	Sezon 2024/2025			Sezon 2025/2026		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy vs istniejący)
Zachorowania na grypę	640 592	641 027	-436	635 648	636 519	-871
Wizyty u lekarza POZ związane z grypą	235 785	235 946	-160	233 965	234 286	-321
Wizyty na SOR związane z grypą	49 767	49 801	-34	49 383	49 450	-68
Hospitalizacje z powodu grypy	20 700	20 717	-16	20 516	20 548	-33
Zgony - łącznie	268 656	268 661	-5	268 595	268 605	-11
Zgony związane z grypą	6 911	6 917	-6	6 848	6 859	-11
Zgony z innych przyczyn	261 745	261 745	0	261 747	261 746	0
Lata życia (LY)	102 121 007	102 120 956	51	102 121 590	102 121 488	103
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	81 525 397	81 525 353	44	81 525 898	81 525 810	88

Dodatkowe efekty zdrowotne w scenariuszu nowym, uzyskane łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda, przedstawia kolejno Wykres 14 (wariant minimalny) i Wykres 15 (wariant maksymalny).

Wykres 14. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant minimalny.



Wykres 15. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant maksymalny.



W efekcie wnioskowanego objęcia refundacją szczepionki Efluelda, prognozuje się uniknięcie 0,8-1,3 tys. zachorowań na grypę, 61-102 wizyt na SOR, 29-49 hospitalizacji i 10-17 zgonów związanych z grypą, oraz zyskanie dodatkowo 92-154 lat życia i 79-132 QALY w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, łącznie w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda

8.2.5 Prognoza zapotrzebowania na szczepionkę Efluelda

Prognozowaną liczbę zrefundowanych szczepionek Efluelda w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 81.

Tabela 81. Prognozowana liczba zrefundowanych szczepionek Efluelda – warianty skrajne.

Scenariusz	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026	Sezon 2024/2025	Sezon 2025/2026
Liczba zrefundowanych opakowań Efluelda (w ramach wykazu leków refundowanych)				
Scenariusz istniejący	0	0	0	0
Scenariusz nowy	████	████	████	████
Inkrementalne	████	████	████	████

W wariantach minimalnym i maksymalnym, liczba zrefundowanych opakowań produktu Efluelda ramach wykazu leków refundowanych, w populacji osób w wieku 60 lat i starszych, wynosi ██████████

8.3 Analiza wrażliwości

8.3.1 Założenia wariantów analizy wrażliwości

Warianty testowane w ramach analizy wrażliwości, omówione bardziej szczegółowo w metodyce analizy ekonomicznej, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82. Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości BIA.

Nr	Wariant AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW	Źródło / uzasadnienie
S1a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>Lee 2023</i>)		rVE = 14,7% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	<i>Lee 2023</i>
S1b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 40,1% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	<i>DANFLU-1</i>
S1c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)		rVE = 14% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych)	Metaanaliza własna (<i>AKL Efluelda 2023</i>)
S2a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>Lee 2023</i>)		rVE = 16,7% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	<i>Lee 2023</i>
S2b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (<i>DANFLU-1</i>)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 12,1% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	<i>DANFLU-1</i>
S2c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)		rVE = 18% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych)	Metaanaliza własna (<i>AKL Efluelda 2023</i>)
S3a	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (<i>Lee 2023</i>)		rVE = 8,2% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	<i>Lee 2023</i>
S3b	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (<i>DANFLU-1</i>)	Założenie efektu QIV-HD jedynie w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z powodu grypy	rVE = 6,9% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	<i>DANFLU-1</i>
S3c	Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza <i>AKL Efluelda 2023</i>)		rVE = 8% (względna redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny)	Metaanaliza własna (<i>AKL Efluelda 2023</i>)
S4a	Minimalna skuteczność QIV-HD vs QIV-SD	24,2%	9,7%	

Nr	Wariant AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW	Źródło / uzasadnienie
S4b	Maksymalna skuteczność QIV-HD vs QIV-SD		36,5%	95% CI (<i>DiazGrandos 2014</i>)
S5a	Minimalna skuteczność QIV-SD vs brak szczepienia	50%	35%	95% CI (<i>Govaert 1994</i>)
S5b	Maksymalna skuteczność QIV-SD vs brak szczepienia		61%	
S6a	Minimalny koszt hospitalizacji	7 597,72 zł	6 078,17 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej
S6b	Maksymalny koszt hospitalizacji		9 117,26 zł	
S7	Pominięcie kosztu wizyty w POZ	Koszt wizyty w POZ = 90,57 zł	Koszt wizyty w POZ = 0 zł	Wizyta rozliczana poprzez stawkę kapitulacyjną
S8	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)			Po objęciu refundacją szczepionki Efluelda realistyczny jest scenariusz umieszczenia szczepionki w wykazie 65+, analogicznie jak w przypadku obecnie refundowanych QIV-SD
S9a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	Koszt komparatora: średnia z cen VaxigripTetra i Influvac Tetra	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	Skrajne założenia związane z udziałem poszczególnych szczepionek w rynku QIV-SD
S9b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra		Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	
S10	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej *	Marża hurtowa: 5% (liczona od UCZ) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (<i>Ustawa 2011</i>)	Marża hurtowa: 6% (liczona od CZN, nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w pierwszym (Rok 1) drugim (Rok 2) etapie podwyższenia marży	W związku z zakładanym wprowadzeniem od 1 listopada 2023 r. nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
S11a	Stosowanie szczepionki Efluelda wyłącznie w grypie wiekowej 60-64 lat	Udział podgrup wiekowych w liczbie stosującej Efluelda proporcjonalny do udziału podgrup wiekowych w ogólnej liczbie szczepionych 65+ lat: 91,3% 60-64 lat 8,7%	100% stosujących Efluelda: 60-64 lat	Założenie własne wpływu struktury wiekowej stosujących Efluelda na wydatki inkrementalne
S11b	Stosowanie szczepionki Efluelda wyłącznie w grypie wiekowej 65 lat		100% stosujących Efluelda: 65+ lat	

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw). [https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.2.

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

8.3.2 Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabelach (Tabela 83, Tabela 84) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P).

Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości: wpływ na budżet (wydatki inkrementalne).

Wariant AW	PPP		PPP+P	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	████████	████████	████████	████████
S1a	████████	████████	████████	████████
S1b	████████	████████	████████	████████
S1c	████████	████████	████████	████████
S2a	████████	████████	████████	████████
S2b	████████	████████	████████	████████
S2c	████████	████████	████████	████████
S3a	████████	████████	████	████
S3b	████████	████████	████████	████████
S3c	████████	████████	████████	████████
S4a	████████	████████	████████	████████
S4b	████████	████████	████████	████████
S5a	████████	████████	████████	████████
S5b	████████	████████	████████	████████
S6a	████████	████████	████████	████████
S6b	████████	████████	████████	████████
S7	████████	████████	████████	████████
S8	████████	████████	████████	████████
S9a	████████	████████	████████	████████
S9b	████████	████████	████████	████████
S10a	████████	████████	████████	████████
S11a	████████	████████	████████	████████
S11b	████████	████████	████████	████████

Tabela 84. Wyniki analizy wrażliwości: inkrementalne wydatki na Efluelda.

Wariant AW	PPP		PPP+P	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	████████	████████	████████	████████
S1a	████████	████████	████████	████████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Wariant AW	PPP		PPP+P	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
S1b				
S1c				
S2a				
S2b				
S2c				
S3a				
S3b				
S3c				
S4a				
S4b				
S5a				
S5b				
S6a				
S6b				
S7				
S8				
S9a				
S9b				
S10				
S11a				
S11b				

Podobnie jak w analizie wrażliwości kosztów-użyteczności (zob. Rozdział 5.2 AE),

[Redacted text block]

9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Objęcie refundacją szczepionki Efluelda nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Szczepienie z zastosowaniem produktu Efluelda będzie realizowane w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, analogicznie jak obecnie stosowane szczepionki czterowalentne w standardowej dawce (VaxigripTetra, Influvac Tetra). W tym przypadku, podobnie jak obecnie, zakup szczepionki w aptecce wymaga kolejnej wizyty u lekarza w celu wykonania szczepienia. Ponieważ wnioskowana technologia będzie kolejną szczepionką wprowadzoną w rozważanej populacji docelowej, nie zakłada się zwiększenia wyszczepialności względem scenariusza istniejącego, w związku z czym nie należy oczekiwać wzrostu zużycia zasobów systemu ochrony zdrowia poprzez wzrost liczby dodatkowych wizyt.

Refundacja szczepionki Efluelda w ramach sprzedaży aptecznej nie wyklucza istnienia programów bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach, finansowanych przez jednostki samorządu terytorialnego (KRK 2017).

10 Aspekty etyczne i społeczne

Analizując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 85).

Tabela 85. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Efluelda.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Kryterium	Ocena
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Tak, chociaż należy mieć na uwadze, że na niektórych obszarach kraju dostęp do apteki, a tym samym do szczepionki może być ograniczony
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak, standardowo jak przy każdym szczepieniu
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Tak, szczepiony musi podjąć decyzję, czy wybrać zakup szczepionki na receptę w aptece, czy zapłacić pełną cenę na miejscu w POZ, bez konieczności umawiania się na wizytę celem wykonania szczepienia

11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wskazuje, że pozytywna decyzja o objęciu refundacją czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie Efluelda we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, będzie mieć

Prognozowane wydatki NFZ na refundację ceny szczepionki VaxigripTetra w rozważanej populacji docelowej wynoszą kolejno w wariantach podstawowym.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, weryfikacja adaptacji raportu
[ADAPTACJA]	adaptacja modelu, metodyka, przegląd użyteczności, obliczenia, opis wyników i dyskusja
[PRZEGLĄD]	Przeгляд analiz ekonomicznych, aktualizacja przeglądu użyteczności

12.2 Struktura ludności wg wieku i płci

Tabela 86. Struktura ludności wg wieku i płci (populacja 60+); dane GUS na 31.XII.2022 (GUS 2023).

Wiek	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety	Ludność: łącznie
60	217 276	235 515	452 791
61	221 209	244 050	465 259
62	229 447	257 961	487 408
63	240 038	273 622	513 660
64	243 543	281 594	525 137
65	242 001	285 460	527 461
66	234 571	281 176	515 747
67	230 546	282 114	512 660
68	214 845	269 681	484 526
69	207 276	265 884	473 160
70	197 254	258 939	456 193
71	186 799	252 918	439 717
72	173 668	237 583	411 251
73	159 189	224 291	383 480
74	149 185	213 458	362 643
75	132 682	196 024	328 706
76	114 223	174 561	288 784
77	77 636	122 765	200 401
78	71 835	118 948	190 783
79	65 855	111 776	177 631

Wiek	Ludność: mężczyźni	Ludność: kobiety	Ludność: łącznie
80	59 997	106 374	166 371
81	59 022	109 431	168 453
82	56 426	110 080	166 506
83	51 092	104 926	156 018
84	45 976	98 110	144 086
85	41 231	91 567	132 798
86	36 240	85 049	121 289
87	30 731	74 794	105 525
88	25 279	64 249	89 528
89	20 883	54 615	75 498
90	17 460	48 528	65 988
91	14 058	40 395	54 453
92	10 977	33 073	44 050
93	7 767	24 404	32 171
94	5 661	18 689	24 350
95	3 716	13 098	16 814
96	2 466	9 416	11 882
97	1 771	7 104	8 875
98	1 123	4 575	5 698
99	879	3 172	4 051
100+	1 354	4 554	5 908

12.3 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Tabela 87. Roczne prawdopodobieństwo zgonu (populacja 60 lat i więcej) – tablice trwania życia w 2022 r.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu: mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu: kobiety
60	0,0160	0,0065
61	0,0175	0,0073
62	0,0192	0,0081
63	0,0210	0,0089
64	0,0229	0,0098
65	0,0250	0,0108
66	0,0271	0,0118
67	0,0292	0,0129

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu: mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu: kobiety
68	0,0314	0,0141
69	0,0336	0,0154
70	0,0359	0,0169
71	0,0384	0,0186
72	0,0410	0,0205
73	0,0439	0,0227
74	0,0472	0,0250
75	0,0508	0,0277
76	0,0548	0,0307
77	0,0593	0,0340
78	0,0644	0,0379
79	0,0701	0,0423
80	0,0766	0,0475
81	0,0840	0,0536
82	0,0924	0,0607
83	0,1020	0,0691
84	0,1126	0,0787
85	0,1242	0,0895
86	0,1365	0,1015
87	0,1495	0,1145
88	0,1627	0,1283
89	0,1763	0,1429
90	0,1903	0,1583
91	0,2045	0,1744
92	0,2191	0,1913
93	0,2342	0,2089
94	0,2495	0,2272
95	0,2652	0,2460
96	0,2810	0,2651
97	0,2969	0,2843
98	0,3128	0,3036
99	0,3286	0,3226
100+	1,0000 *	1,0000 *

* założenie (w modelu uwzględniano przeżycie do osiągnięcia 100 lat)

12.4 Kierunkowa analiza wrażliwości – wyniki szczegółowe

Tabela 88. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6300	7,6296	0,0004	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6310	7,6296	0,0013	██████	██████	██████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	Min	██████	66,57 zł	██████	7,6298	7,6287	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	59,77 zł	██████	7,6311	7,6304	0,0007	██████	██████	██████
Wskaźnik zgonów związanych z gripą	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6312	7,6305	0,0007	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6299	7,6288	0,0011	██████	██████	██████
Dyskontowanie QALY	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-HD	Min	██████	62,65 zł	██████	9,7803	9,7792	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	6,9604	6,9596	0,0008	██████	██████	██████
Zapadalność na gripę (attack rate)	Min	██████	61,53 zł	██████	7,6306	7,6298	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,50 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania objawów grypy	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania sezonu grypy	Min	██████	59,96 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	65,42 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6280	7,6271	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6367	7,6359	0,0009	██████	██████	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██	██████
Wskaźnik hospitalizacji związanych z gripą	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6862	7,6853	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,5749	7,5740	0,0009	██████	██	██████
Koszt szczepionki QIV-SD	Min	██████	61,62 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	63,68 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	Min	██████	61,62 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	63,68 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	Min	██████	62,44 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	62,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	Min	██████	62,35 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	63,74 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	Min	██████	62,25 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	63,04 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt wizyty na SOR	Min	██████	62,25 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	63,04 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	Min	██████	62,35 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	62,95 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt wizyty u lekarza POZ	Min	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	62,65 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Tabela 89. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6300	7,6296	0,0004	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6310	7,6296	0,0013	██████	██████	██████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6312	7,6305	0,0007	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6299	7,6288	0,0011	██████	██████	██████
Wskaźnik zgonów związanych z gripą	Min	██████	68,62 zł	██████	7,6298	7,6287	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	61,82 zł	██████	7,6311	7,6304	0,0007	██████	██████	██████
Dyskontowanie QALY	Min	██████	64,70 zł	██████	9,7803	9,7792	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	6,9604	6,9596	0,0008	██████	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-HD	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
Zapadalność na gripę (attack rate)	Min	██████	63,58 zł	██████	7,6306	7,6298	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	66,55 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania objawów grypy	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania sezonu grypy	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6280	7,6271	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6367	7,6359	0,0009	██████	██████	██████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6862	7,6853	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,5749	7,5740	0,0009	██████	██████	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Wskaźnik hospitalizacji związanych z gripą	Min	██████	62,01 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	67,47 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt szczepionki QIV-SD	Min	██████	64,29 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,10 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	Min	██████	63,67 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,73 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	Min	██████	63,67 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,73 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	Min	██████	64,70 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	64,70 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	Min	██████	64,40 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,79 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	Min	██████	64,30 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,09 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt wizyty na SOR	Min	██████	64,30 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,09 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt wizyty u lekarza POZ	Min	██████	64,40 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	65,00 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw gripie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Tabela 90. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	Min	██████	834,75 zł	██████	7,6300	7,6296	0,0004	██████	██████	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	7,6310	7,6296	0,0013	██████	██████	██████
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	Min	██████	843,89 zł	██████	7,6298	7,6287	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	827,94 zł	██████	7,6311	7,6304	0,0007	██████	██████	██████
Wskaźnik zgonów związanych z gripą	Min	██████	832,10 zł	██████	7,6312	7,6305	0,0007	██████	██████	██████
	Max	██████	837,41 zł	██████	7,6299	7,6288	0,0011	██████	██████	██████
Koszt szczepionki QIV-HD	Min	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
Dyskontowanie QALY	Min	██████	834,75 zł	██████	9,7803	9,7792	0,0011	██████	██████	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	6,9604	6,9596	0,0008	██████	██████	██████
Zapadalność na gripę (attack rate)	Min	██████	830,47 zł	██████	7,6306	7,6298	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	841,85 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania objawów grypy	Min	██████	832,52 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	841,47 zł	██████	7,6304	7,6294	0,0009	██████	██████	██████
Średni czas trwania sezonu grypy	Min	██████	834,75 zł	██████	7,6280	7,6271	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	7,6367	7,6359	0,0009	██████	██████	██████
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	Min	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	7,6306	7,6297	0,0009	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	Min	██████	647,03 zł	██████	7,6862	7,6853	0,0009	██████	██████	██████
	Max	██████	1 022,48 zł	██████	7,5749	7,5740	0,0009	██████	██████	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Wskaźnik hospitalizacji związanych z gripą	Min	██████	831,98 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	837,61 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Utrata produktywności z powodu przedwczesnego zgonu	Min	██████	644,29 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	1 025,22 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Przeciętne wynagrodzenie za dzień pracy	Min	██████	833,00 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	836,51 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek zatrudnionych	Min	██████	833,00 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	836,51 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt szczepionki QIV-SD	Min	██████	834,35 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,16 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (bez powikłań)	Min	██████	833,73 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,78 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt hospitalizacji (z powikłaniami)	Min	██████	833,73 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,78 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych zgłaszających się do lekarza	Min	██████	834,45 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,85 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Utrata użyteczności w trakcie hospitalizacji	Min	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	834,75 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Odsetek chorych wymagających wizyty na SOR	Min	██████	834,36 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,15 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
Koszt wizyty na SOR	Min	██████	834,36 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Parametr	Wariant	Koszty [zł]: QIV-HD	Koszty [zł]: QIV- SD	Różnica kosz- tów [zł]	Efekty [QALY]: QIV-HD	Efekty [QALY]: QIV-SD	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN Efluelda [zł]
Koszt wizyty u lekarza POZ	Max	██████	835,15 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Min	██████	834,45 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████
	Max	██████	835,05 zł	██████	7,6305	7,6296	0,0009	██████	██	██████

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

12.5 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

12.5.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMIT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

12.5.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

W związku z przeprowadzonym wcześniej przeglądem systematycznym użyteczności w ramach raportu oceniającego efektywność szczepionki przeciw grypie, zweryfikowanym przez AOTMIT (*AE VaxigripTetra 2017*), w niniejszej analizie dokonano aktualizacji przeglądu pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych oraz przeglądów systematycznych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Wyszukiwanie przeprowadzono **4 września 2023 r.** w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Osoby dorosłe w wieku ≥ 60 lat	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności Przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano publikacji analiz ekonomicznych cytujących pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne
Metoda pomiaru użyteczności	Pośrednie: preferowana EQ-5D, w dalszej kolejności HUI-3, SF-6D	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano badań opartych na metodach bezpośrednich (TTO, SG)
Poszukiwane stany zdrowotne	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem epizodu grypy lub ILI (leczonego ambulatoryjnie lub szpitalnie)	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Język publikacji	Dowolny	Bez ograniczeń
Forma publikacji	Pełny tekst Abstrakt konferencyjny	Bez ograniczeń

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

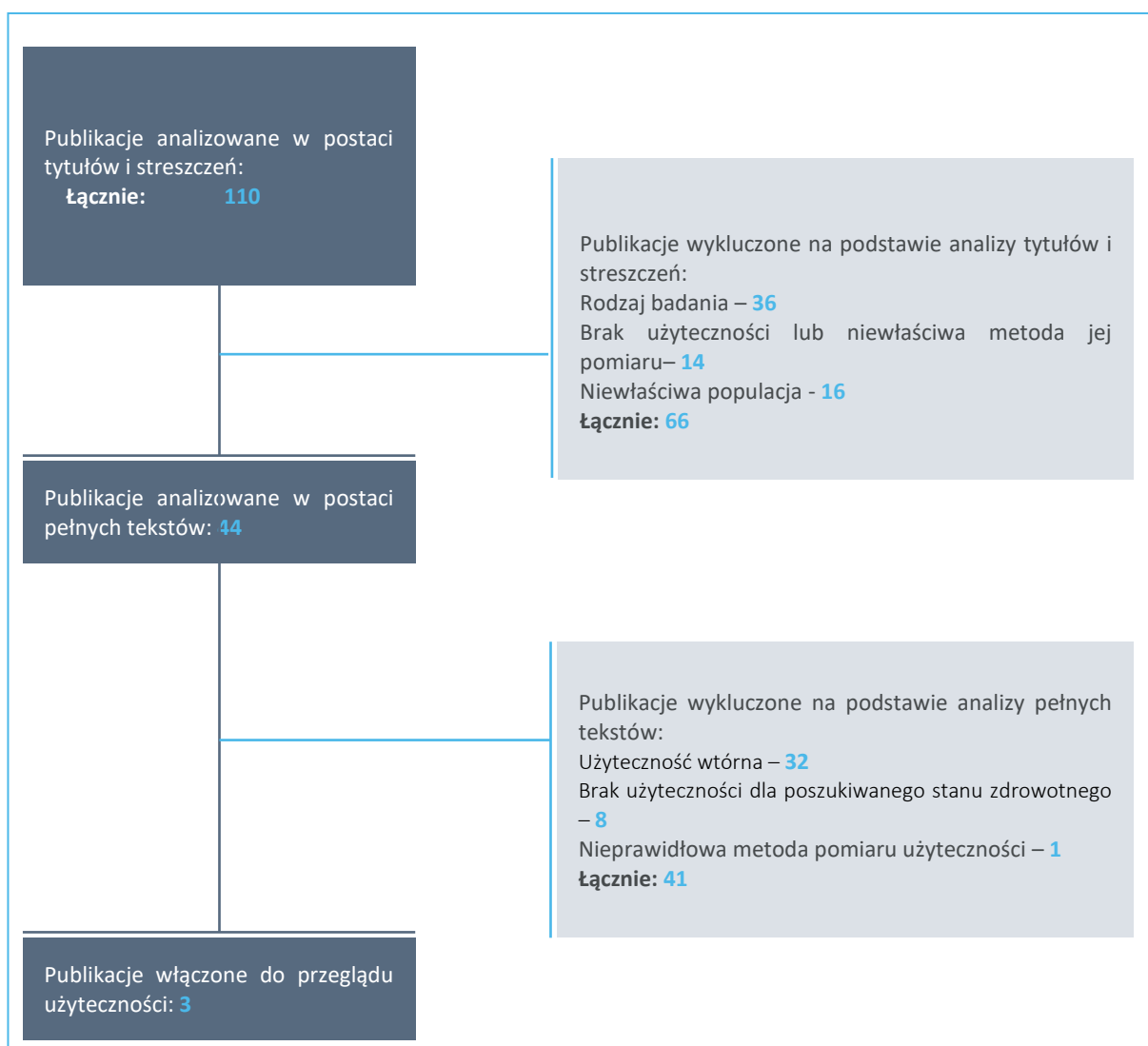
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe związane z użytecznością oraz określające jednostkę chorobową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z gripą (MEDLINE poprzez Pubmed) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	influenza[tiab] or flu[tiab]	126 838
2	"health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "QALY"[tiab] OR "QALYs"[tiab] OR "QALD"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	33 757
3	#1 AND #2	239
4	Filters: from 2017/8/28	110

W wyniku zastosowania przedstawionej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **110 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **44 publikacje**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **3 badania**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 16. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu zidentyfikowano **3 publikacje** dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności, spełniających przyjęte kryteria włączenia: *Fragaszy 2018*, *Mao 2022* oraz *Yang 2017*. Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia w przebiegu grypy.

12.5.3 Wyniki przeglądu systematycznego

Zestawienie metodyki pierwotnych badań użyteczności włączonych do przeglądu zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 93. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
Publikacje odnalezione w ramach aktualnego wyszukiwania				
<i>Mao 2022</i>	Pacjenci w wieku ≥ 60 lat rekrutowani przez lekarzy pierwszego kontaktu, m.in. z zakażeniem wirusem grypy potwierdzonym w ciągu 24 godz. wynikiem dodatnim wymazu z jamy nosowo-gardłowej (n = 59)	Belgia, Wielka Brytania, Holandia	EQ-5D-5L pomiar użyteczności w trakcie trwania grypy	Grypa
<i>Fragaszy 2018</i>	Losowo wybrani dorośli oraz dzieci, leczeni m.in. z powodu grypy potwierdzonej wynikiem testu PCR zakażeń wirusem grypy typu A (n = 177), grypy typu B (n = 45) oraz ILI (n = 2013), w ramach badania kohortowego <i>Flu Watch</i>	Anglia	EQ-5D-3L pomiar użyteczności w trakcie trwania grypy	Grypa / ILI
<i>Yang 2017</i>	Pacjenci z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy (n = 778), poddani leczeniu ambulatoryjnemu (n = 529) lub hospitalizowani (n = 249); wyszczególniono grupę pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych ambulatoryjnie (n = 15) lub hospitalizowanych (n = 4)	Chiny	EQ-5D-3L retrospektywny pomiar użyteczności dla grypy (drogą telefoniczną)	Grypa
Publikacje uwzględnione w przeglądzie AE VaxigripTetra 2017				
<i>Hollmann 2013</i>	Pacjenci (dzieci ≥ 8 r.ż. oraz dorośli), leczeni z powodu grypy w warunkach ambulatoryjnych (n=563, w tym n=33 chorych w wieku >65) lub w szpitalu (n=432, w tym n=57 chorych w wieku >65)	Hiszpania	EQ-5D pomiar użyteczności przed wystąpieniem choroby, w trakcie trwania grypy oraz (u części chorych) po ustąpieniu choroby	Grypa leczona ambulatoryjnie; Grypa wymagająca hospitalizacji
<i>van Hoek 2011</i>	Pacjenci (dzieci i dorośli) z potwierdzoną grypą (n=183) Grupę kontrolną stanowiły chorzy z objawami	Wielka Brytania	EQ-5D w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa (leczona ambulatoryjnie lub szpitalnie)

Źródło	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
	ILI bez potwierdzonej grypy (n=83)			
<i>Baguelin 2010</i>	Pacjenci (dzieci ≥ 11 r.ż. oraz dorośli), z potwierdzonym zakażeniem wirusem grypy A/H1N1v w sezonie pandemicznym (2009) w Wielkiej Brytanii, zidentyfikowani poprzez elektroniczny system raportowania podejrzeń grypy H1N1	Wielka Brytania	EQ-5D pomiar użyteczności w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa leczona ambulatoryjnie
<i>Pradas Velasco 2009</i>	Pacjenci w wieku pracującym z potwierdzoną grypą w sezonie 2004/2005 zamieszkali w mieście Logroño (n=50)	Hiszpania	EQ-5D w trakcie trwania grypy oraz po ustąpieniu choroby	Grypa
<i>Rothberg 2003</i>	Losowo wybrani dorośli pacjenci leczeni z powodu choroby grypopodobnej (ILI) w pojedynczym ośrodku w Stanach Zjednoczonych (n=15)	Stany Zjednoczone	HUI-3 retrospektywny pomiar użyteczności dla grypy	Grypa / ILI
<i>Griffin 2001</i>	Użyteczność badano oddzielnie w dwóch grupach: 1) osoby dorosłe (≥ 18 r.ż.) z potwierdzoną laboratoryjnie grypą podczas sezonu 1999/2000, leczone w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii.; n=21) 2) panel lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (n=8)	Wielka Brytania	EQ-5D retrospektywny pomiar użyteczności dla grypy (pacjenci); ocena dla stanu hipotetycznego pacjenta z grypą (lekarze) ponadto ocena użyteczności bazowej (bez choroby)	Grypa leczona ambulatoryjnie

Spośród odnalezionych w aktualizacji przeglądu badań pierwotnych 2 przeprowadzono w populacji europejskiej, a jedno w Chinach. W każdym z badań zastosowaną metodą pośrednią pomiaru użyteczności był kwestionariusz EQ-5D. Liczebność badanej próby była generalnie niska. W publikacji *Fragaszy 2018* oraz *Yang 2017* populację badaną stanowili dorośli oraz dzieci. Jedynie w analizie *Mao 2022* skupiono się na osobach starszych (≥ 60 lat), jednakże autorzy *Yang 2017* wyszczególnili wyniki w podgrupie pacjentów starszych (≥ 60 lat).

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

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

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

Tabela 94. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z grypą.

Źródło	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z grypą	Liczba dni z objawami grypy	Łączna utrata QALY / epizod
Publikacje odnalezione w ramach aktualnego wyszukiwania					
<i>Mao 2022</i>	≥ 60 lat	grypa (niehospitalizowani)	0,231 [^]	-	-
<i>Fragaszy 2018</i>	Ogółem	grypa typu A (H1N1pdm09 PCR+)	0,49 [^]	8,8 (min: 1; max: 26; mediana: 7,0)	0,0044 (min:-0,0025; max: 0,0182; mediana: 0,0027)
		grypa typu B (PCR+)	0,56 [^]	11,9 (min: 1; max: 65; mediana: 7,0)	0,0050 (min:-0,0074; max: 0,0296; mediana: 0,0031)
		ILI	0,39 [^]	9,9 (min: 1; max: 65; mediana: 7,0)	0,0026 (min:-0,0692; max: 0,0397; mediana: 0,0020)
<i>Yang 2017</i>	Ogółem	grypa (ambulatoryjna)	-	6,2 (SD: 3,5)	średnia: 0,0044 [^] mediana: 0,0030 [^]
		grypa (hospitalizacja)	-	11,8 (SD: 7,5)	średnia: 0,0096 [^] mediana: 0,0059 [^]
	≥ 60 lat	grypa (ambulatoryjna)	-	bd.	średnia: 0,0050 [^] mediana: 0,0035 [^]
		grypa (hospitalizacja)	-	bd.	średnia: 0,0246 [^] mediana: 0,0132 [^]
Publikacje uwzględnione w przeglądzie AE VaxigripTetra 2017					
<i>Hollmann 2013</i>	65+ r.ż.	grypa (ambulatoryjna)	0,32 (95% CI: 0,20; 0,45)	-	-
		grypa (hospitalizacja)	0,56 (95% CI: 0,43; 0,69)	-	-
	Ogółem	grypa (ambulatoryjna)	0,42 (95% CI: 0,36; 0,48)	7 (IQR: 5,5; 10)	0,009 (95% CI: 0,007; 0,011)
		grypa (hospitalizacja)	0,61 (95% CI: 0,53; 0,70)	21 (IQR: 10; 36)	0,031 (95% CI: 0,025; 0,037)
<i>van Hoek 2011</i>	Ogółem	grypa (ambulatoryjna / hospitalizacja)	-	8,8	0,008 (min-max: 0-0,027)

Źródło	Populacja	Stan zdrowotny	Utrata użyteczności związana z grypą	Liczba dni z objawami grypy	Łączna utrata QALY / epizod
<i>Baguelin 2010</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	-	-	0,0082 (SD = 0,00081)
<i>Pradas Velasco 2009</i>	Dorośli	grypa	0,477 (min: 0,369; max: 0,647)	10,5 (min: 7; max: 14)	0,014 (min: 0,007; max: 0,025)
<i>Rothberg 2003</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	0,75 *	-	-
<i>Griffin 2001</i>	Dorośli	grypa (ambulatoryjna)	0,883 (95% CI: 0,697; 1,069)	**	-
	Lekarze POZ	grypa	0,982 (95% CI: 0,875; 1,090)	**	-

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

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

^ obliczone na podstawie dostępnych danych.

Omówienie procesu wyboru użyteczności do analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 3.7.5.1

12.6 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

12.6.1 Metodyka

12.6.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

12.6.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 95. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Osoby dorosłe w wieku ≥ 60 lat	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Efluelda, czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciwko grypie	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Inna szczepionka dostępna lub objęta refundacją w Polsce	Inna niż określona w kryteriach włączenia-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych	Niezgodna z kryteriami włączenia; nie zastosowano wykluczeń publikacji ze względu na język publikacji

12.6.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **24 sierpnia 2023 roku**, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w bazach informacji medycznej *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie) – *PubMed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 126 960
#2	influenza OR antiinfluenza OR anti-influenza	156 378
#3	vaccine OR vaccines OR vaccination	505 301
#4	#1 AND #2 AND #3	3 873
#5	(high dosage OR high-dose) AND (quadrivalent OR QIV)	375
#6	QIV-HD OR "QIV HD" OR HD-QIV OR HDQIV OR "HD QIV"	21
#7	#4 AND (#5 OR #6)	37

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Tabela 97. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie) – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	103 141
#2	influenza OR antiinfluenza OR anti-influenza	9 671
#3	vaccine OR vaccines OR vaccination	31 445
#4	#1 AND #2 AND #3	461
#5	(high dosage OR high-dose) AND (quadrivalent OR QIV)	155
#6	QIV-HD OR "QIV HD" OR HD-QIV OR HDQIV OR "HD QIV"	25
#7	#4 AND (#5 OR #6)	18

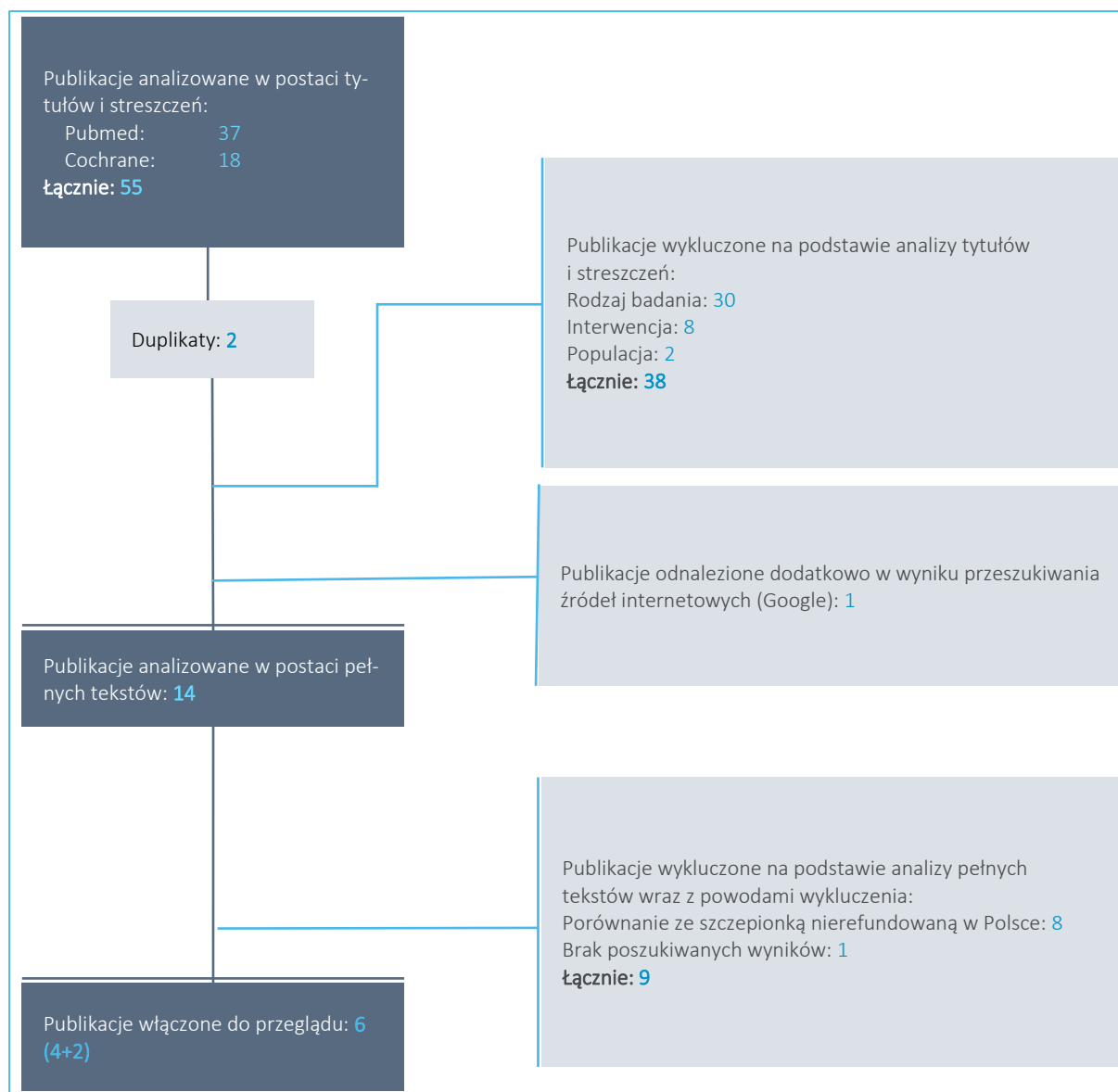
W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe. Do analizy włączano publikacje w językach: polskim, angielskim oraz niemieckim.

12.6.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 55 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

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

Wykres 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów oraz dodatkowego przeszukania źródeł internetowych, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono cztery pełnotekstowe analizy (*Alvarez 2023, Pahmeier 2023, Rumi 2021, Zeevat 2023*) oraz dodatkowo dwie publikacje spełniające warunki niniejszego przeglądu, odnalezione we włączonym przeglądzie systematycznym *Postma 2023: Basile 2020, de Courville 2021*. Podsumowując, łącznie opisano 6 publikacji. Główne założenia oraz wyniki prac włączonych do przeglądu dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Alvarez 2023</i>	Belgia, Finlandia, Portugalia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat; ▪ Sposób modelowania: DTM; ▪ Typ analizy: CUA, CEA; ▪ Perspektywa: Belgia i Finlandia: perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta), Portugalia: perspektywa płatnika publicznego; koszty w €; ▪ Horyzont: przeciętnego sezonu grypy (od listopada do kwietnia)¹; ▪ Dyskontowanie: brak¹; ▪ Użyteczności: Belgia: <i>Szende 2014</i>², Finlandia: <i>Burström 2001</i>³, Portugalia: <i>Ferreira 2014</i>⁴; obniżenie użyteczności dla grypy i hospitalizacji związanych z grypą (dla wszystkich krajów): <i>Turner 2003</i>⁵, <i>Baguelin 2015</i>⁶; ▪ Źródło danych klinicznych: analizy <i>Somes 2018</i>⁷, <i>Sciensano</i>⁸, <i>Statbel</i>⁹, dane z <i>Portal da transparencia 2021</i>¹⁰, <i>KCE Report 204</i>¹¹, <i>Monitorizacao diaria do servico de urgencia 2021</i>¹² oraz <i>IQVIA Hospital Disease Database</i>¹³, a także publikacje <i>Jacks 2012</i>¹⁴, <i>Froes 2022</i>¹⁵, <i>Lee 2018</i>¹⁶, <i>Pechirra 2019</i>¹⁷, <i>Govaert 1994</i>¹⁸, baza danych medycznych Finlandii¹⁹ oraz <i>Fleming 2010</i>²⁰; ▪ Próg opłacalności: b.d.²¹ 	HDQIV vs SDQIV	<p><u>ICUR:</u> Belgia: 1 397 €/QALY; Finlandia: 9 581 €/QALY; Portugalia: 15 267 €/QALY</p> <p>ICER: Belgia: 1 114 €/LY; Finlandia: 8 502 €/LY; Portugalia: 9 634 €/LY</p> <p>Δkoszty[^]: Belgia: 1,46 €; Finlandia: 5,43 €; Portugalia: 8,47 €</p> <p>ΔQALY[^]: Belgia: 0,0010; Finlandia: 0,0006; Portugalia: 0,0006</p> <p>ΔLY[^]: Belgia: 0,0013; Finlandia: 0,0006; Portugalia: 0,0009</p>
<i>Pahmeier 2023</i>	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 60 lat; ▪ Sposób modelowania: model SEIR; ▪ Typ analizy: CBA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego oraz społeczna, koszty w € ▪ Horyzont: jednego sezonu grypy; ▪ Dyskontowanie: brak; ▪ Użyteczności: - ▪ Źródło danych klinicznych: dane dot. populacji niemieckiej^{22,23} ▪ Próg opłacalności: - 	scenariusz A (SDQIV w całej populacji) vs scenariusz B (SDQIV w populacji < 60 lat i HDQIV w populacji ≥ 60 lat)	<p><u>Koszty całkowite^{^^}:</u> Perspektywa płatnika publicznego: ▪ Scenariusz A: 558 238 794 € ▪ Scenariusz B: 782 103 491 € Δkoszty: 223 864 697 €* Perspektywa społeczna: ▪ Scenariusz A: 3 206 472 034 € ▪ Scenariusz B: 3 436 926 283 € Δkoszty: 230 454 249 €* <u>ICUR: dominujący</u></p>
<i>Postma Basile 2023 2020</i>	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat; ▪ Sposób modelowania: DTM; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego; koszty w €; ▪ Horyzont: 1-roczyzny; ▪ Dyskontowanie: koszty: brak, efekty: 3%; ▪ Użyteczności: b.d. 	HDQIV vs SDQIV	<p>Δkoszty^{^^}: -21,0 mln € ΔQALY^{^^}: 17 000 ΔLY^{^^}: 18 052</p>

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
		<ul style="list-style-type: none"> Źródło danych klinicznych: analiza <i>DiazGranados</i>²⁴; Próg opłacalności: b.d. 		
<i>de Co-urville 2021</i>	Belgia	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat; Sposób modelowania: statyczny DTM; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; koszty w €; Horyzont: 1-roczyzny; Dyskontowanie: koszty: brak, efekty: 1,5%; Użyteczności: b.d. Źródło danych klinicznych: analiza <i>DiazGranados</i>²⁴ oraz <i>Govaert 1994</i>²⁵; Próg opłacalności: 35 000 €/QALY 	HDQIV vs SDQIV	<u>ICER: 1 397 €/QALY</u>
<i>Rumi 2021</i>	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; CEA Perspektywa: płatnika publicznego; koszty w €; Horyzont: dla kosztów: 1-roczyzny; dla QALY i LY: dożywotni; Dyskontowanie: koszty: brak, efekty: 3%; Użyteczności: analiza <i>Scalone 2015</i>²⁶; utrata użyteczności z powodu grypy: publikacja <i>Turner 2003</i>⁵ Źródło danych klinicznych: baza danych włoskiego głównego urzędu statystycznego (https://www.istat.it/), dane włoskiego MZ (https://www.salute.gov.it/) oraz publikacje <i>Somes 2018</i>⁷, <i>Trucchi 2019</i>²⁷, <i>Capri 2018</i>²⁸, <i>Bertolani 2018</i>²⁹, <i>Rosano 2019</i>³⁰ Próg opłacalności: 	HDQIV vs SDQIV	<u>ICUR: dominujący</u> ICER: dominujący Δ koszty [^] : -1,55 € Δ QALY [^] : 0,001244 Δ LY [^] : 0,00131
<i>Zeevat 2023</i>	Holandia	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: osoby dorosłe w wieku ≥ 60 lat; Sposób modelowania: bd. Typ analizy: CBA; Perspektywa: bd. Horyzont: jednego sezonu grypy (2019/2020); Dyskontowanie: brak; Użyteczności: - Źródło danych klinicznych: dane z publikacji <i>Zeevat 2021</i>³¹ i <i>Rose 2020</i>³² oraz dane dotyczące wyszczepialności w Holandii³³ Próg opłacalności: - 	HDQIV vs SDQIV	<u>Koszty unikniętych hospitalizacji^{^^}: 1 219 779 €</u> , w tym: 841 531 € hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] wyniki w przeliczeniu na jedną osobę z populacji docelowej;

^{^^} wyniki w przeliczeniu na populację;

- 1 autorzy zaznaczyli, że w horyzoncie przeciętnego sezonu grypy nie uwzględnili przedwczesnych zgonów spowodowanych grypą – w przypadku takich zdarzeń ujęto wszystkie utracone lata życia skorygowane o jakość (QALY) do oczekiwanej długości życia. Dyskontowanie efektów zastosowano tylko dla tego parametru (tj. dla przedwczesnych zgonów z powodu grypy), które wynosiło odpowiednio: 1,5% w Belgii, 3% w Finlandii, 4% w Portugalii;
- 2 Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014. PMID: 29787044;
- 3 Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-35. doi: 10.1023/a:1013171831202. PMID: 11822795;
- 4 Ferreira, L.N., Ferreira, P.L., Pereira, L.N. et al. The valuation of the EQ-5D in Portugal. *Qual Life Res* 23, 413–423 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0448-z>;
- 5 Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170. doi: 10.3310/hta7350. PMID: 14609480;
- 6 Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y. PMID: 26459265; PMCID: PMC4604076;
- 7 Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 May 31;36(23):3199-3207. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716771;
- 8 Sciensano. Belgian Institute for Health—seasonal influenza surveillance. Dostęp online: <https://www.sciensano.be/en/healthtopics/influenza/role-0>;
- 9 StatBel. Causes of death by month, sex, age group and region. Dostęp online: <https://statbel.fgov.be/en/open-data/causes-deathmonth-sex-age-group-and-region>;
- 10 SNS—Portal da transparencia; 2021. Dostęp online: <https://transparencia.sns.gov.pt/explore/?sort=title&q=gripe>;
- 11 Beutels P, Vandendijck Y, Willem L et al, Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? - Part II. Health Technology Assessment (HTA). Brussels. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 204. Dostęp online: <https://kce.fgov.be/en/publications/all-reports/seasonal-influenza-vaccination-prioritizing-children-or-other-target-groups-part-ii>;
- 12 SNS—Monitorizac,~ao diaria do servic,o de urgencia; 2021. Dostęp online: <https://www.sns.gov.pt/monitorizacao-do-sns/servicos-de-urgencia/>;
- 13 autorzy nie podali szczegółowych informacji ad. źródła;
- 14 Jacks A, Ollgren J, Ziegler T, et al. Influenza-associated hospitalisations in Finland from 1996 to 2010: unexpected age-specific burden during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic from 2009 to 2010. *Euro Surveill*. 2012;17(38):20276;
- 15 Froes F, Carmo M, Lopes H, et al. Excess hospitalizations and mortality associated with seasonal influenza in Portugal, 2008–2018. *BMC Infect Dis* 2022;22: 726;
- 16 Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(5):435–443;
- 17 Pechirra P, Cristovao P, Costa I, et al. Programa Nacional de Vigilancia da Gripe: relatório da época 2018/2019. Lisboa: Instituto Nacional de Saude Doutor Ricardo Jorge IP (INSA); 2019;
- 18 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994 Dec 7;272(21):1661-5. PMID: 7966893;
- 19 Official Statistics of Finland. Medicinal products database. Helsinki: Kela; 2021. Publikacja online: <https://www.kela.fi/web/en/medicinal-products-database>;
- 20 Fleming DM, Andrews NJ, Ellis JS, Birmingham A, Sebastianpillai P, Elliot AJ, Miller E, Zambon M. Estimating influenza vaccine effectiveness using routinely collected laboratory data. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Dec;64(12):1062-7. doi: 10.1136/jech.2009.093450. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910645;
- 21 przyjęto progi opłacalności odpowiednie dla każdego z analizowanych krajów (Belgii, Finlandii i Portugalii);
- 22 Bundesministerium für Gesundheit, Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlenund-fakten-zur-krankenversicherung.html>. Accessed 16 Aug 2022;
- 23 Haas J, Braun S, Wutzler P. Burden of influenza in Germany: a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *Eur J Health Econ*. 2016;17(6):669–79. <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0708-7>;
- 24 DiazGranados, C.A.; Dunning, A.J.; Kimmel, M.; Kirby, D.; Treanor, J.; Collins, A.; Pollak, R.; Christoff, J.; Earl, J.; Landolfi, V. et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med*. 2014, 371, 635–645.;
- 25 Govaert, T.M.; Thijs, C.T.; Masurel, N.; Sprenger, M.J.; Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994, 272, 1661–1665.
- 26 Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health related quality of life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *EBPH* 2015;12(3):e11457-1-e11457-15;
- 27 Trucchi C, Paganino C, Orsi A, et al. Hospital and economic burden of influenza-like illness and lower respiratory tract infection in adults ≥50 years-old. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):585;
- 28 Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Costeffectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1331-1341;
- 29 Bertolani A, Fattore G, Pregliasco F. The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg? *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2018;1-9;
- 30 Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*. 2019;88:127-134;
- 31 Zeevat F, Crépey P, Dolk FCK, Postma AJ, Breeveld-Dwarkasing VNA, Postma MJ. Cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in the Dutch national influenza prevention program. *Value Health*. 2021;24(1):3–10;
- 32 Rose A, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000153;

33 Dostęp online: <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/2019-opnieuw-een-lichte-stijgingvan-het-aantal-griepvaccinatie>;
CBA – analiza kosztów i korzyści (z ang. *cost-benefit analysis*);
SEIR – epidemiologiczne modele przedziałowe (z ang. *susceptible-exposed-infectious-recovered*);

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy kosztów użyteczności (dwie odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu: *Alvarez 2023* i *Rumi 2021*; oraz dwie z włączonego przeglądu systematycznego *Postma 2023*; *Basile 2020* i de Courville 2021), a także 2 analizy kosztów i korzyści: *Pahmeier 2023* i *Zeevat 2023*. Na podstawie wyników odnalezionych badań można stwierdzić, że szczepionka czterowalentna wysokodawkowa jest strategią kosztowo efektywną w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce w populacji dorosłych osób w wieku 60 lat oraz starszych.

12.6.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31 sierpnia 2023 roku. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące szczepionki Efluelda, stosowanej w populacji osób dorosłych w wieku 60 lat lub więcej, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Efluelda 2023*):

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

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono jedną analizę ekonomiczną : *HAS 2020*. Charakterystykę analizy oraz najważniejsze wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 99. Charakterystyka włączonej analizy ekonomicznej.

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>HAS 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: osoby w wieku ≥ 65 lat; ▪ Sposób modelowania: statyczny DTM; ▪ Typ analizy: CUA, CEA; 	HDQIV vs SDQIV	<u>ICUR: 35 723 €/QALY</u> ICER: 29 541 €/LY

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perspektywa: płatnika publicznego i wspólna, koszty w € ▪ Horyzont czasowy: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 4% ▪ Użyteczności: analiza <i>Szende 2014</i>¹, badanie <i>INSEE 2019</i> (niepublikowane) oraz <i>PS Turner 2003</i>² <p>Źródło danych klinicznych: analiza <i>Somes 2018</i>³, badanie <i>FARDOGRIP</i> (dane niepublikowane), analizy <i>DiazGranados</i>⁴, <i>Govaert 1994</i>⁵ i <i>Baguelin 2015</i>⁶ oraz dane dostarczone przez wnioskodawcę (niepublikowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Próg opłacalności: b.d. 		ΔLY: 0,0004

- 1 Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014. PMID: 29787044;
- 2 Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess.* 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170. doi: 10.3310/hta7350. PMID: 14609480.;
- 3 Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018 May 31;36(23):3199-3207. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716771;
- 4 DiazGranados, C.A.; Dunning, A.J.; Kimmel, M.; Kirby, D.; Treanor, J.; Collins, A.; Pollak, R.; Christoff, J.; Earl, J.; Landolfi, V. et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 635–645.;
- 5 Govaert, T.M.; Thijs, C.T.; Masurel, N.; Sprenger, M.J.; Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994, 272, 1661–1665;
- 6 Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med.* 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y. PMID: 26459265; PMCID: PMC4604076.

W raporcie *HAS 2020* odnaleziono wyniki dotyczące oceny szczepionki czterowalentnej wysokodawkowej przeciw grypie (HDQIV) w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (QIV). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki ICUR (35 723 €/QALY) oraz ICER (29 541 €/LY) oszacowane przez wnioskodawcę. Koszty oraz efekty inkrementalne pozostały niejawne.

12.7 Struktura rynku w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych

Tabela 100. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant minimalny)

Strategia szczepienia	łącznie (populacja 60+ lat)		Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026
QIV-HD (Efluelda)	■	■	■	■	■	■
QIV-SD (rynek apteczny)	■	■	■	■	■	■
QIV-SD (placówki medyczne)	■	■	■	■	■	■
łącznie	■	■	■	■	■	■

Tabela 101. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant maksymalny)

Strategia szczepienia	łącznie (populacja 60+ lat)		Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026	2024/2025	2025/2026
QIV-HD (Efluelda)	■	■	■	■	■	■
QIV-SD (rynek apteczny)	■	■	■	■	■	■

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

QIV-SD (placówki medyczne)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████

12.8 Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Tabela 102. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy).

Kategoria	Sezon 2024/2025					Sezon 2025/2026				
	QIV-HD (Eflu-elda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (placówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2024/25)	QIV-HD (Eflu-elda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (placówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2025/26)
Scenariusz nowy										
Koszt szczepionki	████████	55 683 594 zł	0 zł	0 zł	████████	████████	59 485 829 zł	0 zł	0 zł	████████
Koszt leków przeciw-grypowych	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z grypą	36 388 zł	1 353 971 zł	604 730 zł	19 503 862 zł	21 498 952 zł	72 777 zł	1 446 435 zł	604 730 zł	19 222 923 zł	21 346 865 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z grypą	47 827 zł	1 779 579 zł	794 821 zł	25 634 710 zł	28 256 937 zł	95 653 zł	1 901 108 zł	794 821 zł	25 265 460 zł	28 057 043 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	310 217 zł	11 538 666 zł	5 153 629 zł	141 495 201 zł	158 497 712 zł	620 434 zł	12 326 518 zł	5 153 629 zł	139 100 983 zł	157 201 563 zł
Wydatki całkowite	████████	70 355 811 zł	6 553 180 zł	186 633 773 zł	████████	████████	75 159 890 zł	6 553 180 zł	183 589 367 zł	████████
Scenariusz istniejący										
Koszt szczepionki	0 zł	57 658 375 zł	0 zł	0 zł	57 658 375 zł	0 zł	63 435 391 zł	0 zł	0 zł	63 435 391 zł
Koszt leków przeciw-grypowych	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	0 zł	1 401 977 zł	604 730 zł	19 503 862 zł	21 510 570 zł	0 zł	1 542 447 zł	604 730 zł	19 222 923 zł	21 370 100 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	0 zł	1 842 675 zł	794 821 zł	25 634 710 zł	28 272 206 zł	0 zł	2 027 299 zł	794 821 zł	25 265 460 zł	28 087 581 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	0 zł	11 947 923 zł	5 153 629 zł	141 495 201 zł	158 596 753 zł	0 zł	13 145 032 zł	5 153 629 zł	139 100 983 zł	157 399 644 zł
Wydatki całkowite	0 zł	72 850 950 zł	6 553 180 zł	186 633 773 zł	266 037 903 zł	0 zł	80 150 169 zł	6 553 180 zł	183 589 367 zł	270 292 716 zł
Wydatki inkrementalne (Scenariusz nowy - Scenariusz istniejący)										
Koszt szczepionki	■	-1 974 781 zł	0 zł	0 zł	■	■	-3 949 562 zł	0 zł	0 zł	■
Koszt leków przeciw-grypowych	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	36 388 zł	-48 006 zł	0 zł	0 zł	-11 617 zł	72 777 zł	-96 011 zł	0 zł	0 zł	-23 235 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	47 827 zł	-63 096 zł	0 zł	0 zł	-15 269 zł	95 653 zł	-126 192 zł	0 zł	0 zł	-30 538 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	310 217 zł	-409 257 zł	0 zł	0 zł	-99 040 zł	620 434 zł	-818 514 zł	0 zł	0 zł	-198 080 zł
Wydatki całkowite	■	-2 495 139 zł	0 zł	0 zł	■	■	-4 990 279 zł	0 zł	0 zł	■

Tabela 103. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (warianr podstawowy).

Kategoria	Sezon 2024/2025					Sezon 2025/2026				
	QIV-HD (Eflu-elda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (płatówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2024/25)	QIV-HD (Eflu-elda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (płatówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2025/26)
Scenariusz nowy										
Koszt szczepionki	■	64 284 513 zł	10 799 459 zł	0 zł	■	■	68 684 883 zł	10 799 459 zł	0 zł	■

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Koszt leków przeciw-grypowych	34 929 zł	1 434 494 zł	580 473 zł	18 451 831 zł	20 501 726 zł	69 857 zł	1 532 687 zł	580 473 zł	18 163 284 zł	20 346 301 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	36 388 zł	1 494 441 zł	604 730 zł	19 222 923 zł	21 358 483 zł	72 777 zł	1 596 738 zł	604 730 zł	18 922 319 zł	21 196 563 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	47 827 zł	1 964 204 zł	794 821 zł	25 265 460 zł	28 072 312 zł	95 653 zł	2 098 656 zł	794 821 zł	24 870 364 zł	27 859 494 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	310 217 zł	12 735 775 zł	5 153 629 zł	139 100 983 zł	157 300 604 zł	620 434 zł	13 607 424 zł	5 153 629 zł	136 539 171 zł	155 920 657 zł
Wydatki całkowite	████████	81 913 426 zł	17 933 112 zł	202 041 198 zł	████████	████████	87 520 389 zł	17 933 112 zł	198 495 137 zł	████████
Scenariusz istniejący										
Koszt szczepionki	0 zł	66 349 513 zł	10 799 459 zł	0 zł	77 148 972 zł	0 zł	72 814 883 zł	10 799 459 zł	0 zł	83 614 343 zł
Koszt leków przeciw-grypowych	0 zł	1 480 574 zł	580 473 zł	18 451 831 zł	20 512 877 zł	0 zł	1 624 847 zł	580 473 zł	18 163 284 zł	20 368 604 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	0 zł	1 542 447 zł	604 730 zł	19 222 923 zł	21 370 100 zł	0 zł	1 692 749 zł	604 730 zł	18 922 319 zł	21 219 798 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	0 zł	2 027 299 zł	794 821 zł	25 265 460 zł	28 087 581 zł	0 zł	2 224 848 zł	794 821 zł	24 870 364 zł	27 890 033 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	0 zł	13 145 032 zł	5 153 629 zł	139 100 983 zł	157 399 644 zł	0 zł	14 425 938 zł	5 153 629 zł	136 539 171 zł	156 118 738 zł
Wydatki całkowite	0 zł	84 544 864 zł	17 933 112 zł	202 041 198 zł	304 519 174 zł	0 zł	92 783 265 zł	17 933 112 zł	198 495 137 zł	309 211 515 zł
Wydatki inkrementalne (Scenariusz nowy - Scenariusz istniejący)										
Koszt szczepionki	████████	-2 065 000 zł	0 zł	0 zł	████████	████████	-4 130 000 zł	0 zł	0 zł	████████
Koszt leków przeciw-grypowych	34 929 zł	-46 080 zł	0 zł	0 zł	-11 151 zł	69 857 zł	-92 160 zł	0 zł	0 zł	-22 303 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	36 388 zł	-48 006 zł	0 zł	0 zł	-11 617 zł	72 777 zł	-96 011 zł	0 zł	0 zł	-23 235 zł

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	47 827 zł	-63 096 zł	0 zł	0 zł	-15 269 zł	95 653 zł	-126 192 zł	0 zł	0 zł	-30 538 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	310 217 zł	-409 257 zł	0 zł	0 zł	-99 040 zł	620 434 zł	-818 514 zł	0 zł	0 zł	-198 080 zł
Wydatki całkowite		-2 631 438 zł	0 zł	0 zł			-5 262 877 zł	0 zł	0 zł	

Tabela 104. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa świadczeniobiorców (wariant podstawowy).

Kategoria	Sezon 2024/2025					Sezon 2025/2026				
	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (placówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2024/25)	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (rynek apteczny)	QIV-SD (placówki medyczne)	Brak szczepienia	łącznie (sezon 2025/26)
Scenariusz nowy										
Koszt szczepionki		2 823 902 zł	10 799 459 zł	0 zł			3 017 647 zł	10 799 459 zł	0 zł	
Koszt leków przeciw-grypowych	34 929 zł	1 434 494 zł	580 473 zł	18 451 831 zł	20 501 726 zł	69 857 zł	1 532 687 zł	580 473 zł	18 163 284 zł	20 346 301 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki całkowite		4 258 397 zł	11 379 932 zł	18 451 831 zł			4 550 335 zł	11 379 932 zł	18 163 284 zł	
Scenariusz istniejący										
Koszt szczepionki	0 zł	2 914 121 zł	10 799 459 zł	0 zł	13 713 581 zł	0 zł	3 198 085 zł	10 799 459 zł	0 zł	13 997 545 zł
Koszt leków przeciw-grypowych	0 zł	1 480 574 zł	580 473 zł	18 451 831 zł	20 512 877 zł	0 zł	1 624 847 zł	580 473 zł	18 163 284 zł	20 368 604 zł

Efluelda

czterowalentna, inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki całkowite	0 zł	4 394 696 zł	11 379 932 zł	18 451 831 zł	34 226 458 zł	0 zł	4 822 933 zł	11 379 932 zł	18 163 284 zł	34 366 149 zł
Wydatki inkrementalne (Scenariusz nowy - Scenariusz istniejący)										
Koszt szczepionki	████████	-90 219 zł	0 zł	0 zł	████████	████████	-180 438 zł	0 zł	0 zł	████████
Koszt leków przeciw-grypowych	34 929 zł	-46 080 zł	0 zł	0 zł	-11 151 zł	69 857 zł	-92 160 zł	0 zł	0 zł	-22 303 zł
Koszt wizyt w POZ związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt wizyt na SOR związanych z gripą	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt hospitalizacji z powodu grypy	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki całkowite	████████	-136 299 zł	0 zł	0 zł	████████	████████	-272 598 zł	0 zł	0 zł	████████

Spis Tabel

Tabela 1. Opis ocenianej interwencji – Efluelda.	21
Tabela 2. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Efluelda.	25
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją szczepionki Efluelda w ramach wykazu aptecznego.	26
Tabela 4. Charakterystyka demograficzna populacji docelowej.	33
Tabela 5. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w grupie wiekowej 15-64 i 65+ lat w sezonach 2015/2016-2022/2023 w Polsce (OPZG 2023).	34
Tabela 6. Liczba zaszczepionych w grupach wiekowych 18-59 i 60-64 lat w sezonie 2022/2023 (w okresie 1.07.2022-14.02.2023; CeZ 2023).	35
Tabela 7. Odsetek zaszczepionych przeciw grypie w porównywanych scenariuszach.	35
Tabela 8. Prawdopodobieństwo wizyty u lekarza POZ u osoby w wieku 65+ lat zakażonej wirusem grypy.	39
Tabela 9. Prawdopodobieństwo wizyty na SOR u osoby w wieku 65+ lat zakażonej wirusem grypy.	40
Tabela 10. Wskaźnik zgonów związanych z grypą w populacji osób w wieku 65+ lat (na 100 tys.; na podst. estymacji FluMOMO).	42
Tabela 11. Wskaźnik śmiertelności z powodu grypy (na 100 tys.; analiza podstawowa).	43
Tabela 12. Prawdopodobieństwo zgonu u zakażonych wirusem grypy (analiza podstawowa).	44
Tabela 13. Liczba osób skierowanych do szpitala z powodu grypy (J10-J11) wg meldunków NIZP-PZH, w latach 2016-2022.	45
Tabela 14. Stosunek hospitalizacji do zgonów z powodu grypy w populacji 65+ lat (Cromer 2014).	46
Tabela 15. Wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy (na 100 tys.; analiza podstawowa).	46
Tabela 16. Prawdopodobieństwo hospitalizacji u zakażonych wirusem grypy (analiza podstawowa).	47
Tabela 17. Przyjęte wskaźniki hospitalizacji z przyczyn oddechowych, sercowo-oddechowych i z dowolnej przyczyny w okresie trwania sezonu grypowego (analiza scenariuszowa).	48
Tabela 18. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny w podgrupach wiekowych modelu.	49
Tabela 19. Skuteczność szczepionki HD vs SD w redukcji zachorowań na grypę potwierdzonych laboratoryjnie (analiza podstawowa).	50
Tabela 20. Skuteczność szczepionki HD vs SD w redukcji częstości hospitalizacji (analiza scenariuszowa).	51
Tabela 21. Skuteczność szczepionki QIV-SD vs brak szczepienia w redukcji zachorowań na grypę potwierdzonych laboratoryjnie oraz hospitalizacji (analiza podstawowa).	52
Tabela 22. Koszt jednostkowy QIV-HD, zależnie od perspektywy analizy.	53
Tabela 23. Koszt jednostkowy QIV-SD, zależnie od produktu leczniczego, perspektywy analizy i grupy wiekowej.	54
Tabela 24. Średni koszt jednostkowy QIV-SD, zależnie od perspektywy analizy (analiza podstawowa).	55
Tabela 25. Średni koszt porady lekarza POZ.	56
Tabela 26. Kategorie stanu zdrowia pacjenta na SOR (NFZ 123/2023/DSM).	58

Tabela 27. Średni koszt hospitalizacji w grupach D18 i S57, wg raportów JGP oraz wg Statystyk JGP.....	59
Tabela 28. Koszt jednostkowy hospitalizacji z powodu grypy (analiza podstawowa)	59
Tabela 29. Koszt jednostkowy hospitalizacji z powodu grypy (analiza scenariuszy).....	60
Tabela 30. Średni czas pobytu (dni) zależnie od rodzaju hospitalizacji, na podst. <i>BchSzpOg 2019</i>	60
Tabela 31. Parametry modelu związane z kosztami pośrednimi	61
Tabela 32. QALD w trakcie grypy (populacja osób starszych) na podstawie <i>Turner 2003</i>	64
Tabela 33. Użyteczność w populacji ogólnej osób wieku 60 lat i więcej wg grupy wiekowej i płci.	65
Tabela 34. Użyteczność w populacji ogólnej osób wieku 60 lat i więcej wg grup wiekowych modelu.	65
Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	66
Tabela 36. Zakres wartości parametrów testowanych w kierunkowej analizie wrażliwości.	68
Tabela 37. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	69
Tabela 38. Zestawienie rozkładów dla zmiennych modelu, przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości. ..	73
Tabela 39. Oszacowanie liczby zgonów osób starszych (60/65+ lat) w sezonie zimowym w Polsce.....	76
Tabela 40. Udział zgonów z powodu grypy wśród osób starszych w łącznej liczbie zgonów w sezonie zimowym (wyniki modelu dla strategii częściowego wyszczepienia QIV-SD).	76
Tabela 41. Porównanie projekcji niniejszego modelu z modelem PIE 2020.	77
Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.	78
Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia przeciw grypie, w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.	79
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA); QIV-HD vs QIV-SD; w przeliczeniu na jednego zaszczepionego – analiza podstawowa.	80
Tabela 45. Progowa cena zbytu netto produktu Efluelda – analiza podstawowa.	81
Tabela 46. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).	82
Tabela 47. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	83
Tabela 48. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.	84
Tabela 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).	90
Tabela 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	92
Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.....	94
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.....	98
Tabela 53. Liczebność populacji docelowej.	111
Tabela 54. Prognoza liczebności populacji docelowej (60+ lat) w nadchodzących sezonach grypowych.....	111
Tabela 55. Tabelaryczne zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji dla szczepionki Efluelda.	112
Tabela 56. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach BIA – populacja powyżej 60. roku życia.	113

Tabela 57. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w grupie wiekowej 15-64 i 65+ lat w sezonach 2015/2016-2022/2023 w Polsce (OPZG 2023).....	114
Tabela 58. Liczba zaszczepionych w grupach wiekowych 18-59 i 60-64 lat w sezonie 2022/2023 (w okresie 1.07.2022-14.02.2023); CeZ 2023).....	114
Tabela 59. Odsetek zaszczepionych przeciw grypie w podgrupach wiekowych modelu w ostatnim sezonie (2022/2023).....	115
Tabela 60. Prognoza wzrostu wyszczepialności w sezonie 2023/2024 wg Konsensusu Ekspertów OPZG.....	115
Tabela 61. Prognozowana wyszczepialność wg grupy wiekowej i strategii szczepienia w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	116
Tabela 62. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	116
Tabela 63. Prognozowana wyszczepialność wg grupy wiekowej i strategii szczepienia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	117
Tabela 64. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	118
Tabela 65. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.....	120
Tabela 66. Wartość refundacji szczepionek przeciw grypie w 2022 r. w grupie wiekowej powyżej 60 lat, wg danych z portalu Statystyki NFZ.....	121
Tabela 67. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń związane z kosztami profilaktyki i leczenia grypy w populacji 60+ lat (prognoza na sezon 2023/2024).....	121
Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.....	122
Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa wspólna.....	124
Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa świadczeniobiorców.....	125
Tabela 71. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant podstawowy).....	126
Tabela 72. Prognozowana liczba zrefundowanych szczepionek Efluelda – wariant podstawowy.....	127
Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa płatnika publicznego.....	128
Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa płatnika publicznego.....	128
Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców.....	129
Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców.....	129
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant minimalny, perspektywa świadczeniobiorców.....	130

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant maksymalny, perspektywa świadczeniobiorców.	130
Tabela 79. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant minimalny).	131
Tabela 80. Wyniki zdrowotne w porównywanych scenariuszach (wariant maksymalny).	132
Tabela 81. Prognozowana liczba zrefundowanych szczepionek Efluelda – warianty skrajne.	133
Tabela 82. Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości BIA.	134
Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości: wpływ na budżet (wydatki inkrementalne).	136
Tabela 84. Wyniki analizy wrażliwości: inkrementalne wydatki na Efluelda.	136
Tabela 85. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Efluelda.	138
Tabela 86. Struktura ludności wg wieku i płci (populacja 60+); dane GUS na 31.XII.2022 (<i>GUS 2023</i>).	140
Tabela 87. Roczne prawdopodobieństwo zgonu (populacja 60 lat i więcej) – tablice trwania życia w 2022 r.	141
Tabela 88. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa płatnika publicznego (PPP).	143
Tabela 89. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	145
Tabela 90. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA, perspektywa społeczna.	147
Tabela 91. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.	150
Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z gripą (<i>MEDLINE</i> poprzez <i>Pubmed</i>) – uzupełniające wyszukiwanie badań pierwotnych.	151
Tabela 93. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.	153
Tabela 94. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego – utrata użyteczności/QALY związana z gripą.	155
Tabela 95. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	157
Tabela 96. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie) – <i>PubMed</i>	157
Tabela 97. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie) – <i>Cochrane Library</i>	158
Tabela 98. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego.	160
Tabela 99. Charakterystyka włączonej analizy ekonomicznej.	163
Tabela 100. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant minimalny)	164
Tabela 101. Prognozowana liczba szczepionych w scenariuszu nowym (wariant maksymalny)	164
Tabela 102. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy).	166
Tabela 103. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (wariant podstawowy).	167

Tabela 104. Szczegółowa struktura wydatków w porównywanych scenariuszach, perspektywa świadczeniobiorców (wariant podstawowy).....	169
--	-----

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego uwzględniony w analizie podstawowej.	32
Wykres 2. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	86
Wykres 3. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	87
Wykres 4. Zmiany wartości wskaźnika ICUR w ramach kierunkowej AW (Top 10 parametrów) – perspektywa społeczna.	88
Wykres 5. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	99
Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).....	99
Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników PSA; perspektywa społeczna.	100
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	101
Wykres 9. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	101
Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla strategii QIV-HD; perspektywa społeczna.	102
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.	123
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Efluelda – wariant podstawowy, perspektywa wspólna.	125
Wykres 13. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant podstawowy.	127
Wykres 14. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant minimalny.	132
Wykres 15. Dodatkowy efekt zdrowotny w populacji łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda (sezony 2024/2025 i 2025/2026); wariant maksymalny.	133
Wykres 16. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	152
Wykres 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.	159

Piśmiennictwo

- AE VaxigripTetra 2017** [Redacted]
- AKL Efluelda 2023** [Redacted]
- AKL VaxigripTetra 2017** [Redacted]
- Alvarez 2023** Alvarez FP, Chevalier P, Borms M, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination with a high dose quadrivalent vaccine of the elderly population in Belgium, Finland, and Portugal. *Journal of Medical Economics*. 2023;26(1):710-719. doi:10.1080/13696998.2023.2194193
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2022** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
- APD Efluelda 2023** [Redacted]
- AWA Influvac Tetra 2023** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Inluvac Tetra (szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwwskazań. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.0.7.2023. Data ukończenia: 14 kwietnia 2023 r.
- Baguelin 2010** Baguelin M, Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. *Vaccine*. 2010 Mar 11;28(12):2370-84..
- Baguelin 2015** Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y. PMID: 26459265; PMCID: PMC4604076.
- Basile 2020 (PS Postma 2023)** Basile, M.; Rumi, F.; Cicchetti, A.; Nascimento Costa, M.; Bianic, F.; Noelle, H.; Alvarez, F.; Muzii, B. Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccine High Dose Versus Standard Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Italy. In *Proceedings of the 7th European Scientific Working Group on Influenza (ESWI), Virtual, 6–9 December 2021*. Dane z *PS Postma 2023*, brak dostępu do publikacji źródłowej.
- Bayer 2014** Bayer C, Remschmidt C, an der Heiden M, Tolksdorf K, Herzhoff M, Kaersten S, Buda S, Haas W, Buchholz U. Internet-based syndromic monitoring of acute respiratory illness in the general population of Germany, weeks 35/2011 to 34/2012 . *Euro Surveill*. 2014;19(4):pii=20684.
- BChSzpOg 2019** Wyniki Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/>
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- CeZ 2023** Podsumowanie szczepień przeciw grypie sezon 2022/202. Źródło: Dane Centrum Analiz CeZ–szczepienia okres 1.07.2022-14.02.2023. Materiały niepublikowane, dostarczone od Wnioskodawcy.

- Chit 2015** Chit A, Roiz J, Aballea S. An Assessment of the Expected Cost-Effectiveness of Quadrivalent Influenza Vaccines in Ontario, Canada Using a Static Model. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0133606. doi: 10.1371/journal.pone.0133606. eCollection 2015.
- ChPL Efluelda 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda.
- Clark 2020** Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(8):e1003-e1017. doi:10.1016/S2214-109X(20)30264-3
- Cromer 2014** Cromer D, Van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. *Journal of Infection*. 2014;68(4):363-371. doi:10.1016/j.jinf.2013.11.013
- Czerwiński 2020** Czerwiński, A., Kukołowicz, P. (2020), Koszty grypy w sezonie 2020-2021 – wpływ COVID-19, Working Paper, nr 2, Polski Instytut Ekonomiczny, Warszawa.
- de Courville 2021 (PS Postma 2023)** De Courville, C.; Chevalier, P.; Borms, M.; Bricout, H.; Petit, C.; Alvarez, F. Costs-Effectiveness of Influenza Vaccination with a High Dose Quadrivalent Vaccine of the Belgian Elderly Population. In *Proceedings of the 8th European Scientific Working Group on Influenza (ESWI)*, Online, 4–7 December 2021. Dane z *PS Postma 2023*, brak dostępu do publikacji źródłowej.
- DiazGranados 2014** DiazGranados, C.A.; Dunning, A.J.; Kimmel, M.; Kirby, D.; Treanor, J.; Collins, A.; Pollak, R.; Christoff, J.; Earl, J.; Landolfi, V. et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 635–645.
- ECDC 2018** European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018
- Ernst & Young 2013** Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017.
- Fragaszy 2018** Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, Hayward AC. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12(1):171-182
- Godala 2010** Godala M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I. Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(2): 198-205
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125 (1-2); 18-26.
- 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. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.

- Govaert 1994** Govaert, T.M.; Thijs, C.T.; Masurel, N.; Sprenger, M.J.; Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994, 272, 1661–1665.
- Griffin 2001** Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(3):293-301.
- GUS 2019** Trwanie życia w 2018. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny, Urząd Statystyczny w Krakowie. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2019 r. Warszawa, Kraków 2020.
- GUS 2023** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r. Stan w dniu 31 grudnia. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2023.
- GUS 2023a** Trwanie życia w 2022 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2023.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- GUS 2023b** Aktywność ekonomiczna ludności Polski – 4 kwartał 2022 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-bezrobotni-bierni-zawodowo-wg-bael/aktywnosc-ekonomiczna-ludnosci-polski-4-kwartał-2022-roku,4,49.html>
- Hardelid 2013** Hardelid P, Pebody R, Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jan;7(1):35-45. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00345.x. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22405488; PMCID: PMC5855148.
- HAS 2020** Haute Autorité de santé. Avis d'efficience. Efluelda. Immunisation active des personnes agees de 65 ans et plus pour la prevention de la gripe. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191303/fr/efluelda-vaccin-grippal-quadrivalent-inactive-a-virion-fragmente-60-microgr. Data ostatniego dostępu: 04.09.2023 r.
- Hollmann 2013** Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477.
- Johansen 2022** Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2022 Apr 21;8(1):87. doi: 10.1186/s40814-022-01044-w. PMID: 35449028; PMCID: PMC9022021.
- Johansen 2023** Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, Larsen CS, Jensen AMR, Landler NE, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evidence*. 2023;2(2):EVIDoA2200206. doi:10.1056/EVIDoA2200206
- Kazimierska 2020** Kazimierska I. Najskuteczniejszą i zarazem najtańszą metodą walki z wirusami są szczepienia. *Kurier Medyczny*. 2020;(5):40-41.
- Kovács 2014** Kovács G, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Csohan A, Pistol A, Leleka M, Kipshakbaev R, Durand L, Macabeo B. Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):428-40.

- KRK 2017** Kieszkowska P, Krenke A. Analiza możliwości objęcia refundacją szczepionki na grypę oraz konsekwencje wydania decyzji refundacyjnej dla modelu finansowania szczepień. Warszawa 31 lipca 2017 r.
- Kuchar 2007** Kuchar E, Szenborn L. Ekonomia grypy w Polsce – próba oszacowania ile kosztują skutki grypy. *Zakażenia*; 2007;5/2008;1
- Lee 2023** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine*: X. 2023;14:100327. doi:10.1016/j.jvacx.2023.100327
- Mao 2022** Mao Z, Li X, Korsten K, Bont L, Butler C, Wildenbeest J, Coenen S, Hens N, Bilcke J, Beutels P. Economic Burden and Health-Related Quality of Life of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Infection in European Community-Dwelling Older Adults. *J Infect Dis* 2022; 226(Suppl 1):S87-S94
- Matias 2014** Matias G., Taylor R., Haguinat F, Schuck-Paim C., Lustig R., Shinde V. Estimates of mortality attributable to influenza and RSV in the United States during 1997–2009 by influenza type or subtype, age, cause of death, and risk status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Sep;8(5):507-15.
- Meier 2015** Meier G, Gregg M, Poulsen Nautrup B. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: an updated analysis in the U.K. *J Med Econ* 2015; 18(9):746-761
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 30/08/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
- NFZ 100/2023/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 100/2023/DSOZ z dnia 03.07.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 102/2022/DSM** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 102/2022/DSM z dnia 10.08.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- NFZ 118/2022/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 118/2022/DSOZ z dnia 20.09.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie zasad sprawozdawania oraz warunków rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19.
- NFZ 123/2023/DSM** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 123/2023/DSM z dnia 22.08.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- Nielsen 2019** Nielsen J et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* 2019 Oct;25(10):1266-1276.
- OPZG 2013** Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy. Raport, Czerwiec 2013. Dokument przygotowany przez Ernst & Young przy współpracy: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej, Grupa Robocza ds. Grypy, Kancelaria Domański Zakrzewski Palinka.

- OPZG 2020** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Lipiec 2020. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- OPZG 2023** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy 2022/2023. Raport grypowy sezon 2022/23 8-15.04.2023. Dostęp on-line pod adresem: https://opzg.opzci.pl/wp-content/uploads/2023/04/Raport-grypowy_sezon-2022-23-8-15.04.2023-1.pdf. Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r
- Pahmeier 2023** Pahmeier K, Speckemeier C, Neusser S, Wasem J, Biermann-Stallwitz J. Vaccinating the German Population Aged 60 Years and Over with a Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Compared to Standard-Dose Vaccines: A Transmission and Budget Impact Model. *PharmacoEconomics*. Published online July 11, 2023. doi:10.1007/s40273-023-01299-y
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I; GQM05 Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019 Mar 22;37(13):1876-1884.
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group—5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Plans-Rubió 2012** Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev Med*. 2012 Jul;55(1):72-7.
- Postma 2023** Postma M, Fisman D, Giglio N, et al. Real-World Evidence in Cost-Effectiveness Analysis of Enhanced Influenza Vaccines in Adults ≥ 65 Years of Age: Literature Review and Expert Opinion. *Vaccines*. 2023;11(6):1089. doi:10.3390/vaccines11061089
- Pradas Velasco 2009** Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárate M. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. *Gac Sanit*. 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
- PSO 2020** Program Szczepień Ochronnych na rok 2020. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2020/>
- Raviotta 2017** Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Wateska A, France GS, Zimmerman RK. Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.069>
- Reid 2020** Reid L.D., Fingar K.R. Agency for Healthcare Research and Quality. Emergency Department Visits Involving Influenza and Influenza-Like Illnesses, 2016–2018. STATISTICAL BRIEF #269. December 2020
- Rothberg 2003** Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):321-9.
- Rumi 2021** Rumi F, Basile M, Cicchetti A. Cost-effectiveness and budget impact analysis for high dose quadrivalent influenza vaccine in the Italian elderly population. *Grhta*. 2021;8:105-113. doi:10.33393/grhta.2021.2247
- Simonsen 2005** Simonsen L., Reichert TA., Viboud C., Blackwelder WC., Taylor RJ., Miller MA. Impact of Influenza Vaccination on Seasonal Mortality in the US Elderly Population. *Arch Intern Med*. 2005;165:265-272
- Simonsen 2007** Simonsen L., Viboud C., Jackson LA, Taylor RJ., Miller MA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–66

- Somes 2018** Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 May 31;36(23):3199-3207. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716771.
- Sprawozdanie NFZ 2022** Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2022 rok. Warszawa, czerwiec 2023 rok. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/>. Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- Trucchi 2015** Trucchi C, Paganino C, Orsi A, De Florentiis D, Ansaldi F. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated? *J Prev Med Hyg*. 2015 Jun 10;56(1):E37-43. PMID: 26789831; PMCID: PMC4718343.
- Turner 2003** Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170. doi: 10.3310/hta7350. PMID: 14609480.
- Uhart 2016** Uhart M, Bricout H, Clay E, LARGERON N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2259-68.
- UR 8/2023/IV NFZ** Uchwała Rady NFZ nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- van Hoek 2011** van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011 Mar 2;6(3):e17030.
- Vestergaard 2017** Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, Denissov G, Innos K, Virtanen MJ, Fouillet A, Lytras T, Paldy A, Bobvos J, Domegan L, O'Donnell J, Scortichini M, de Martino A, England K, Calleja N, van Asten L, Teirlinck AC, Tønnessen R, White RA, P Silva S, Rodrigues AP, Larrauri A, Leon I, Farah A, Junker C, Sinnathamby M, Pebody RG, Reynolds A, Bishop J, Gross D, Adlhoch C, Penttinen P, Mølbak K. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(14):pii=30506. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506>.
- Yang 2017** Yang J, Jit M, Zheng Y, Feng L, Liu X, Wu JT, Yu H. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):686
- Zawłocka 2016** Zawłocka E., Jackowska T. Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. © Borgis - Nowa Pediatria 3/2016, s. 98-104
- Zeevat 2023** Zeevat F, Wilschut JC, Boersma C, Postma MJ. Reducing Hospital Capacity Needs for Seasonal Respiratory Infections: The Case of Switching to High-Dose Influenza Vaccine for Dutch Older Adults. *Value in Health*. 2023;26(4):461-464. doi:10.1016/j.jval.2022.11.020