



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku VaxigripTetra  
czterowalentna inaktywowana szczepionka  
przeciw grypie w populacji osób  
od 65. roku życia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.1.2017

Data ukończenia: 07.12.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi Pasteur sp z.o.o).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur sp z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sanofi Pasteur sp z.o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GMT</b>	średnia geometryczna mian przeciwciał anty-HA (ang. Geometric Mean Antibody Titer)
<b>GMTR</b>	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAI</b>	test hamowania hemaglutynacji (ang. Hemagglutination-Inhibition)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ILI</b>	choroba grypopodobna (ang. Influenza-Like Illness)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVRS</b>	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice response system)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAIV</b>	szczepionki żywe czterowalentne (ang. Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>Me</b>	mediana

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
<b>NOP</b>	niepożądany odczyn poszczenienny
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PBO</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
<b>QIV</b>	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
<b>RCT</b>	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RNA</b>	kwasy rybonukleinowe (ang. Ribonucleic Acid)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RT-PCR</b>	PCR z odwrotną transkryptazą (ang. Reverse Transcriptase PCR)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIV</b>	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>VC</b>	odsetek zaszczepionych pacjentów ang. vaccine coverage
<b>VE</b>	skuteczność szczepionki ang. vaccine efficacy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	47
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu Wwnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	71
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>82</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>83</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>88</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>89</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>90</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>93</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.10.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4601.593.2017.JM

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN 5909991302108
  - Wnioskowane wskazanie:  
we wskazaniu: „czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę (dla osób powyżej 65 roku życia)
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Poziom odpłatności 50%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- VaxigripTetra:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Pasteur S.A.  
2, avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon, Francja

---

Wnioskodawca

Sanofi Pasteur sp z.o.o  
ul. Bonifraterska 17,  
00-203 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.10.2017, znak PLR.4601.593.2017.JM (data wpływu do AOTMiT 06.10.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN 5909991302108

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.10.2017, znak OT.4330.1.2017.TT.3 Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2017 r. pismem z dnia 20.11.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, ██████████, Kraków 2017.
- Analiza ekonomiczna dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, ██████████, Kraków 2017
- Analiza wpływu na system ochrony dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, ██████████, Kraków 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, ██████████, Kraków 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4330.1.2017.TT.3

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN 5909991302108
<b>Kod ATC</b>	J07BB02-Szczepionka przeciw grypie
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	<p>Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 – podobny szczep (A/California/7/2009, NYMC X-179A) 15 mikrogramów HA**</li> <li>• A/Texas/50/2012 (H3N2) – podobny szczep (A/Texas/50/2012, NYMC X223A) 15 mikrogramów HA**</li> <li>• B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata) 15 mikrogramów HA**</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) 15 mikrogramów HA** w dawce 0,5 ml**</li> </ul> <p>*Namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad **Hemaglutynina</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce”
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie u dorosłych wg Charakterystyki Produktu Leczniczego: 1 dawka 0,5 ml (zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok)
<b>Droga podania</b>	domięśniowa, podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce. Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych. Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.

Źródło: ChPL VaxigripTetra

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	nr 23540 z dnia 14.11.2016 r., URPL
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 3. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania

Źródło: ChPL VaxigripTetra

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy VaxigripTetra nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Na stronach AOTMiT odnaleziono opinie Prezesa Agencji na temat programów polityki zdrowotnej ocenianych na mocy Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późniejszymi zmianami), które dotyczyły szczepienia przeciwko grypie.

**Tabela 3. Opinie Prezesa Agencji na temat projektów programów polityki zdrowotnej dotyczących szczepień przeciwko grypie**

Rok	Opinia Prezesa			
	Pozytywna	Pozytywna z uwagami	Negatywna	Brak danych*
2017	4	21	4	3
2016	1	27	2	0
2015	17	6	3	0
2014	6	12	5	0
2013	21	4	2	0
2012	6	1	2	0
2011	8	2	1	0
2010	0	4	0	0

\*Brak dokumentu z rekomendacją lub błędna rekomendacja nie dotycząca projektu

Spośród 162 ocenianych projektów programów polityki zdrowotnej 87 programów dotyczyło oceny wdrożenia szczepienia przeciwko grypie w populacji osób > 65. roku życia. Blisko 90 % wspomnianych projektów ocenionych zostało pozytywnie lub pozytywnie z uwagami. Najczęściej uwagi dotyczyły sposobu kwalifikacji uczestników do programu czy ewaluacji wyników wdrożonych działań. W przypadku projektów opiniowanych negatywnie zastrzeżenia w dużej mierze dotyczyły braku zgodności przedłożonych przez wnioskodawców projektów z rekomendowanym przez AOTMiT schematami programów polityki zdrowotnej. Opis wszystkich rekomendacji wraz z uzasadnieniem znajduje się w APD Wnioskodawcy str. 58.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	VaxigripTetra, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą: <span style="background-color: yellow;">                    </span>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę (dla osób powyżej 65 roku życia)
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu VaxigripTetra nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie. Wnioskowana technologia ma być stosowana u osób

powyżej 65 roku życia. Analizy Wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11)

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia);
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa [Kuchar 2017].

### Etiologia i patogenez

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko dwa pierwsze typy [Makowiec-Dyrda 2016].

**Tabela 5. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi [Makowiec-Dyrda 2016].**

Cecha	Typ wirusa grypy		
	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuuar zwierzęcy	tak	nie	nie
Rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria) [Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]. Natomiast zachorowania wywołane wirusem typu B są częstsze wśród osób z grup podwyższonego ryzyka w porównaniu do grypy typu A, m.in. u kobiet w ciąży, dzieci w wieku < 5 lat, osoby starszych w wieku ≥ 65 lat oraz z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi, jak choroby serca, astma lub cukrzyca [Bekkat-Berkani 2016]. Z kolei wirus typu C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne [Kuchar 2017], które występują głównie u dzieci [Makowiec-Dyrda 2016].

Istotnym zagadnieniem związanym z zachorowaniem na grypę jest zjawisko zmienności antygenowej wirusa grypy. Wyróżnia się:

- przesunięcie antygenowe (dryft antygenowy, z ang. antigenic drift), czyli zjawisko dotyczące wszystkich wirusów grypy polegające na wystąpieniu spontanicznych mutacji w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji powodujące zmiany antygenowe glikoprotein wirusowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), co skutkuje powstawaniem nowych wariantów wirusa i stwarza konieczność corocznej zmiany składu szczepionki przeciw grypowej;
- skok antygenowy (reasortacja, z ang. antigenic shift), czyli zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A polegające na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat [Makowiec-Dyrda 2016].

Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub ręce. Źródłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek, natomiast w przypadku ptasiej grypy źródłem zakażenia jest chory ptak [Kuchar 2017].

### Epidemiologia

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny. Dane te 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 danych ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy, przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach tych – zgodnie z definicją grypy przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 262 z 27.9.2012) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji [NIZP-PZH 2017].

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny w 2016 r. odnotowano łącznie 4 310 075 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w okresie od 1 stycznia do 31 maja 2017 r. 2 864 194 takie przypadki [NIZP-PZH 2017]. Zapadalność na grypę różni się w poszczególnych miesiącach roku, przyjmując wartości najwyższe w trakcie sezonu epidemicznego – na półkuli północnej zwykle przypadającego na okres od października do kwietnia [Kuchar 2017]. Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny średnia zapadalność na 100 tys. osób (wg stanu w dniu 31 grudnia 2016 r.) w ciągu roku 2016 wynosiła 30,90 przypadków, natomiast w okresie od 1 stycznia do 31 maja 2017 r. 46,47 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2016 do 30 kwiecień 2017 r.) zapadalność wyniosła 45,40 przypadków na 100 tys. ludności [NIZP-PZH 2017]. Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę widocznym jest, że w porównaniu do roku 2015 odnotowano wzrost śmiertelności. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej [Ernst & Young 2013a]. Informacje dotyczące liczby zgonów z powodu grypy u osób od 65. roku życia zidentyfikowano również w danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO. EuroMOMO ([www.euromomo.eu](http://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 nadumieralności z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski).

**Tabela 6. Średnia liczba zgonów z powodu grypy raportowana w ramach sieci EuroMOMO (Vestergaard 2017, Uhart 2016)**

Sezon	Liczba zgonów w populacji od 65 roku życia w przeliczeniu na 100 000					
	Francja	Niemcy	Włochy	Hiszpania	Wielka Brytania	Średnia*
2010-2011	45,5	142,8	42,7	75,5	131,1	-
2011-2012	34,6	34,9	57,7	62,9	112,2	-
2012-2013	66,8	229,4	58,0	68,6	132,2	-
Tydz. 40/2013-tydz. 20/2014	-	-	-	-	-	30
Tydz. 40/2014-tydz. 20/2015	-	-	-	-	-	185
Tydz. 40/2015-tydz. 20/2015	-	-	-	-	-	45
Tydz. 40/2016-tydz. 8/2017	-	-	-	-	-	137

\*Dane zebrane z następujących państw: Belgia, Dania, Węgry, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Malta, Holandia, Norwegia, Portugalia, Szkocja (Wielka Brytania), Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria i Walia (Wielka Brytania).

### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Okres inkubacji grypy jest krótki i wynosi od 1 do 4-6 dni [Makowiec-Dyrda 2016]. Po tym czasie następuje charakterystyczne dla grypy nagłe wystąpienie objawów, które można zaklasyfikować jako objawy ogólne, objawy ze strony układu oddechowego oraz inne objawy towarzyszące [Kuchar 2017]. Zwykle objawy choroby ustępują samoistnie po 3-7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia (szczególnie u osób starszych) mogą utrzymywać się  $\geq 2$  tygodni [Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]. Okres zakaźności zależy od wielu czynników i wynosi 6 dni u osób dorosłych, u których wydalanie wirusa rozpoczyna się zwykle 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i trwa około 5 dni. Natomiast u dzieci okres zakaźności może trwać do 10 dni, gdyż małe dzieci mogą wydalać wirusa grypy nawet 6 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Z kolei u osób z ciężkim upośledzeniem odporności wydalanie wirusa może utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy [Makowiec-Dyrda 2016]. Należy podkreślić, że bardzo duża zmienność antygenowa wirusa grypy jest przyczyną braku pełnej odporności po zachorowaniu [Makowiec-Dyrda 2016] i powoduje konieczność corocznego odnawiania szczepienia przeciwgrypowego [Kuchar 2017].

## Profilaktyka

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych [Makowiec-Dyrda 2016].

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B [Makowiec-Dyrda 2016] oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Preparaty szczepionek dzielone są na dwa rodzaje:

- szczepionki inaktywowane:
  - typu *split* zawierające rozszczepiony wirion lub
  - typu *sub-unit* zawierające podjednostki powierzchniowe (hemaglutyninę i neuraminidazę),
- szczepionki żywe atenuowane [Makowiec-Dyrda 2016].

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego [Makowiec-Dyrda 2016].

Szczepienie przeciw grypie, jak każde inne szczepienie, może powodować wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych, które dzieli się na miejscowe i ogólne.

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku [Makowiec-Dyrda 2016].

W związku z częstymi zmianami antygenowymi, jakim podlegają wirusy grypy, corocznie WHO wydaje nowe zalecenia (oddzielnie dla półkuli północnej i półkuli południowej) odnośnie składu szczepionek na kolejny sezon epidemiczny, co w założeniu ma zwiększyć stopień ich dopasowania do wirusów krążących w środowisku. Tradycyjnie, w skład szczepionek trójwalentnych wchodzi po dwa szczepy wirusa grypy typu A i jeden szczep wirusa grypy typu B. Należy jednak mieć na uwadze, że w ostatnich latach, począwszy od roku 2000, w środowisku krążą równocześnie dwie różne linie wirusa grypy B [Tafalla 2016], co powoduje zmniejszenie skuteczności stosowanych szczepionek trójwalentnych. Celem zwiększenia zgodności antygenowej szczepionek z wirusami krążącymi w środowisku, a tym samym zwiększenia skuteczności ochrony przeciwko zachorowaniu na grypę, zaprojektowano szczepionki czterowalentne, zawierające 2 linie wirusa grypy typu B [Bekkat-Berkani 2016, Beran 2013, Tafalla 2016]. Począwszy od sezonu epidemicznego 2013-2014 WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych [WHO 2013].

## Powikłania i rokowania

Wirus grypy wykazuje powinowactwo głównie do komórek nabłonka dróg oddechowych, ale może również odpowiadać za reakcje cytotoksyczne zachodzące w komórkach mięśniowych, neuronach i komórkach śródbłonka naczyń. Z tego względu powikłania grypy dotyczą zwykle właśnie narządów zbudowanych z tych tkanek. Do czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należą:

- wiek  $\geq 65$  lat lub  $< 5$  lat (zwłaszcza pierwsze 24 m.ż.),
- ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tygodnie połogu,
- otyłość znacznego stopnia ( $BMI \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>),
- bez względu na wiek niektóre choroby płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności krwi (pierwotne, zakażenia HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub usuwanie wydzieliny dróg oddechowych (np. zaburzenia czynności poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, choroby nerwowo-mięśniowe) [Kuchar 2017].

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy [Makowiec-Dyrda 2016]. Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych [Makowiec-Dyrda 2016]. W zależności od sezonu epidemicznego grypa charakteryzuje się śmiertelnością na poziomie 0,1-0,5%, a u osób po 65 r.ż. sięga 1%. Umieralność z powodu grypy jest największa u kobiet w ciąży, dorosłych chorych na przewlekłe choroby płuc, chorobę wieńcową lub cukrzycę, ludzi bardzo otyłych oraz dzieci z przewlekłymi chorobami układu nerwowego lub zaburzeniami rozwoju [Kuchar 2017].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczebność pacjentów powyżej 65 roku życia hospitalizowanych i leczonych w ramach POZ i AOS z rozpoznaniem głównym ICD10: J9, J10, J11 w roku 2015 i 2016 przekazanych przez NFZ otrzymanych pismem z dnia 21.11.2017 r. znak: DSOZ.401.1926.2017.2017.66056.MJS

**Tabela 7. Liczba pacjentów powyżej 65 roku życia hospitalizowanych i leczonych w ramach POZ i AOS z rozpoznaniem głównym ICD10: J9, J10, J11 w latach 2015 – 2016**

Nazwa rodzaju świadczenia	Liczba pacjentów	
	2015	2016
Ambulatoryjne świadczenia specjalne	119	111
Leczenie szpitalne	397	511
Podstawowa opieka zdrowotna	17849	15711

#### Eksperci kliniczni

**Tabela 8. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. dr hab. Lidia B. Brydak</b> Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy, Kierownik Krajowego Ośrodka ds Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Warszawa	W sezonie epidemiologicznym 2016/2017 liczba podejrzeń zachorowania na grypę u osób po 65 r.ż. wynosiła 458252. Dane te są niedoszacowane ze względu że nie wszyscy chorzy zgłaszają się do lekarza, nie wszystkie dane są raportowane do NIZP-PZH.	Sezon epidemiologiczny 2017/2018 dopiero się rozpoczął. Od 1 października liczba podejrzeń zachorowań na grypę u osób po 65 r.ż. wynosiła 45246.	WHO apelowała jeszcze w 2006 roku aby objąć szczepieniami przeciwko grypie co najmniej 50% osób starszych a do 2010 roku co najmniej 75%.	W zależności od sezonu epidemiologicznego liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę jest różna wynika to z faktu, że nie wszystkie osoby zgłaszają się do lekarza, nie wszystkie dane są raportowane do NIZP-PZH. Przy tak zn komym procencie zaszczepionej populacji po 65 r.ż. dane te nie mogą być wiarygodne.
<b>dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska,</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	W każdym sezonie grypowym (od września do marca) i każdego roku liczba osób z infekcją grypową jest inna.; np. w sezonie 2016/17 liczba przypadków grypy potwierdzonej oraz tzw. infekcji grypopodobnych (ILI-ang. Influenza like Infections) wynosiła 4 841 678 . W 2017 r. średnia dzienna zapadalność na grypę +infekcje grypopodobne wynosi 38,3 na 100 tys., Większość przypadków ulega całkowitemu wyzdrowieniu.	Ze względu na ostry charakter zakażenia i ograniczony, krótki czas chorowania, grypa co roku jest chorobą pojawiającą się de novo. Każdego roku każdy przypadek grypy traktujemy jako nowe zachorowanie. Nie istnieje postać przewlekła grypy, więc chorobowość nie kumuluje się. W każdym sezonie liczba nowych	Wg statystyk GUS, w latach 2015-20 będzie żyło w Polsce 1123,0 tys. osób 65+. W 2015 r. 65 lat ukończyły osoby urodzone w 1950 r., w kolejnych latach populację ludzi starszych będą zasilaly bardzo liczne roczniki wyżu urodzeń z lat 50-tych. Przebieg zmian liczebności subpopulacji w wieku 65+ pokrywa się z występowaniem wyżów i niżów urodzeń w II połowie ubiegłego stulecia. Po 2020 r. dynam ka procesu ulegnie spowolnieniu aż do 2035 r. Od tego momentu do 2050 r. nastąpi ponownie znaczne zwiększenie liczebności tej grupy wieku (konsekwencja wchodzenia w wiek starszy licznych roczników	1.PZH. Meldunki epidemiologiczne 2. GUS -Departament Badań Demograficznych 3. Prognoza Ludności na lata 2014- 20150.

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
		przypadków grypy jest różna. W sezonie 2016/17 liczba zgłoszonych przypadków infekcji grypy i grypopodobnych wynosiła 4 841 678. I jest to więcej niż w sezonie ubiegłym	1970 - 1985). W ostatnim roku prognozowanego okresu (2050) liczba osób w wieku 65 lat i więcej będzie stanowiła w miastach 179,3% stanu z 2013 r. i odpowiednio 224,9% na terenach wiejskich. W 2020 roku udział ludności w wieku 65+ wyniesie w ogólnej populacji 18,9%.	
<b>dr n. med. Krzysztof Skórczewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii</b>	132239 (dotyczy wszystkich osób w Polsce w okresie 23-31.10.2017) 10352 (dotyczy osób 65+ w Polsce w okresie 23-31.10.2017) [A]	4315219 (dotyczy wszystkich osób w Polsce w okresie 01.01.2016-31.12.2016) 350247 (dotyczy osób 65+ w Polsce w okresie 01.01-31.12.2016r.) [B]	Udział osób w wieku 65 lat i więcej (razem mężczyzn i kobiet) stanowiła 14,24% ludności Polski na dzień 31.12.2012r. [C]	A-NIZP-PZH; meldunki epidemiologiczne, zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce B-Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2016. C-Rocznik demograficzny 2013 GUS pod res. H. Dmochowskiej

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciw grypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce [Makowiec-Dyrda 2016],
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [PTD 2016],
- Advisory Committee on Immunization Practices — United States [Grohskopf 2016],
- Infectious Diseases Society of America [Harper 2009],
- American Academy of Emergency Medicine [Abraham 2015],
- WHO 2016
- Centre for Disease Prevention and Control 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control 2017
- Government departments UK 2017

W toku wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciw grypowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.11.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<b>Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018</b>	Ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo <b>zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej</b> , w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne. Szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej przeciw grypie zaleca się u wszystkich osób (po ukończeniu 6 miesiąca życia), które chcą uniknąć zachorowania i nie mają przeciwwskazań do szczepienia.



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016	<p>Wytyczne wymieniają trzy metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, izolowanie pacjentów chorych na grype i przestrzeganie zasad higieny oraz stosowanie leków przeciwwirusowych. Eksperti stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych u osób, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą być źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy.</p> <p>Medyczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z chorobami przewlekłymi,</li> <li>• kobiety, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu epidemicznego grypy</li> <li>• osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osoby powyżej 50. roku życia;</li> <li>○ dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat);</li> <li>○ dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia przewlekłe leczone kwasem acetylosalicylowym (ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a);</li> <li>○ osoby z chorobami przewlekłymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ układu oddechowego (w tym z astmą),</li> <li>▪ układu krążenia (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego),</li> <li>▪ układu moczowego,</li> <li>▪ przewodu pokarmowego,</li> <li>▪ układu nerwowego,</li> <li>▪ układu krwiotwórczego,</li> <li>▪ zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą),</li> <li>▪ osoby ze zmniejszoną odpornością (leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV),</li> <li>▪ z chorobami nowotworowymi.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
Advisory Committee on Immunization Practices 2017 USA	<p>Rutynowe szczepienia przeciw grypie są zalecane wszystkim osobom <math>\geq 6</math> m.ż., u których nie występują przeciwwskazania. W wytycznych zwrócono uwagę, że szczególnie istotne jest szczepienie osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych lub zwiększone ryzyko hospitalizacji lub wizyt na oddziałach ratunkowych. Z tego względu, jeśli zasoby są ograniczone, w pierwszej kolejności należy szczepić (jeśli brak przeciwwskazań): dzieci w wieku 6-59 m.ż., <b>osoby <math>\geq 50</math> r.ż.</b>, dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą) lub chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z immunosupresją (w tym wynikającą ze stosowanego leczenia lub zakażenia HIV), kobiety będące w ciąży lub planujące ciążę w czasie sezonu epidemicznego, dzieci i młodzież (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) poddawane długoterminowemu leczeniu aspiryną, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą, osoby przebywające w domach opieki lub ośrodkach opieki długoterminowej, Indian amerykańskich i rdzenną ludność Alaski, osoby z BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>. Należy także podjąć działania zmierzające do zaszczepienia personelu medycznego oraz studentów kierunków medycznych, osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad dziećmi <math>\leq 59</math> m.ż. i osobami dorosłymi <math>\geq 50</math> lat (a zwłaszcza dziećmi poniżej 6 m.ż.), a także osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad osobami z uwarunkowaniami medycznymi, które pozwalają zaliczyć je do grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych. <b>Wśród rekomendowanych szczepionek dla wyżej wymienionych grup ryzyka znajdują się szczepionki trójwalentne jak i czterowalentne.</b> Nie zaleca się natomiast stosowania szczepionek żywych czterowalentnych (LAIV, z ang. Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine) w żadnej z populacji [Grohskopf 2016].</p>
Centre for Disease and Control Prevention 2017 USA	<p>Rekomendacje koncentrują się na zaleceniach dotyczących stosowania szczepionek w zapobieganiu i zwalczaniu grypy w sezonie 2017-18 w Stanach Zjednoczonych. Zaleca się rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku <math>\geq 6</math> miesiąca życia bez przeciwwskazań. <b>Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją. Wśród rekomendowanych szczepionek znajdują się także szczepionki czterowalentne.</b></p> <p>Wszystkie osoby w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy bez przeciwwskazań powinny być szczepione co roku. Jednak szczepienie mające na celu zapobieganie grypie jest szczególnie ważne dla osób, które są narażone na zwiększone ryzyko ciężkich powikłań związanych z grypą i wizytami ambulatoryjnymi lub szpitalnymi związanymi z grypą. Gdy podaż szczepionki jest ograniczona, w pierwszej kolejności powinny być zaszczepione osoby o zwiększonym ryzyku powikłań medycznych związanych z ciężką grypą, które nie mają przeciwwskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkie dzieci w wieku od 6 do 59 miesięcy;</li> <li>• wszystkie osoby w wieku <math>\geq 50</math> lat;</li> <li>• dorośli i dzieci z przewlekłą chorobą płuc (w tym astmą) lub układem krążenia (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, zaburzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą);</li> <li>• osoby z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny (w tym immunosupresji wywołanej przez leki lub zakażenie wirusem HIV);</li> <li>• kobiety, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu grypowego;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci i młodzież (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat), które otrzymują leki zawierające aspirynę lub salicylany i które mogą być zagrożone wystąpieniem zespołu Reye'a po zakażeniu wirusem grypy;</li> <li>• mieszkańcy domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej;</li> <li>• Indianie amerykańscy / tubylcy Alaski;</li> <li>• osoby, które są wyjątkowo otyłe (BMI <math>\geq 40</math>).</li> </ul> <p><b>W przypadku osób w wieku <math>\geq 65</math> lat dopuszczalny jest każdy odpowiedni dla wieku preparat (dawka standardowa lub dawka wysoka, szczepionka trójwalentna lub czterowalentna, bez adiuwantu lub z adiuwantem).</b></p>
<b>Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2017</b> <b>Wielka Brytania</b>	<p>Ponieważ trójwalentna szczepionka zawiera jeden szczep wirusa grypy z linii B, częściej mamy niedopasowania pomiędzy szczepionką, a krążącym szczepem B. <b>Zastosowanie czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie zawierających szczep B z każdej linii powinno poprawić dopasowanie szczepionki w przyszłości.</b></p>
<b>European Centre for Disease Prevention and Control 2017</b> <b>Europa</b>	<p><b>Czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie są dostępne od sezonu 2014-2015 i stopniowo powinny zastąpić trójwalentne szczepionki.</b> Zatwierdzenie szczepionki, dostępność szczepionki, obserwowana skuteczność i koszt mogą wpłynąć na szybkość wymiany w różnych krajach. Raport wskazuje dwie główne grupy ryzyka zarażenia grypą i osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>osoby w podeszłym wieku,</b></li> <li>• wszystkie osoby (powyżej szóstego miesiąca życia) z przewlekłymi schorzeniami.</li> </ul> <p>Raport nadmienia, że w UE nie ma powszechnej zgody na to od jakiego wieku dana osoba jest kwalifikowana do populacji osób w podeszłym wieku, choć ankieta przeprowadzona przez europejską sieć szczepień nowej szczepionki Vaccine (VENICE III) pokazuje, że wiele krajów jako kryterium stosuje 65 rok życia. Niektóre kraje używają młodszego wieku do definiowania osób starszych.</p>
<b>WHO 2016</b> <b>Świat</b>	<p><b>Począwszy od sezonu epidemicznego 2013-2014 WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych.</b> Oczekuje się, że zapewnią one szerszą ochronę przed infekcjami wirusem grypy typu B. Szczepienia są szczególnie ważne dla osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia poważnych powikłań pogrypowych, a także dla osób żyjących z osobami wysokiego ryzyka lub opiekujących się nimi. WHO zaleca coroczne szczepienia dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w ciąży na każdym etapie ciąży,</li> <li>• dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat,</li> <li>• <b>osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat),</b></li> <li>• osoby z przewlekłymi schorzeniami,</li> <li>• pracownicy służby zdrowia.</li> </ul>
<b>Infectious Diseases Society of America 2009</b> <b>USA</b>	<p>Zgodnie z zaleceniami najlepszą metodą zapobiegania zakażeniu grypą są szczepienia przeciwko grypie, jednak możliwe jest również zastosowanie terapii przeciwwirusowej. Corocznie szczepieniu należy poddać osoby szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych oraz osoby pozostające z nimi w bliskim kontakcie, a także wszystkich pracowników medycznych. W wytycznych zwrócono ponadto uwagę, że szczepionki żywe, atenuowane nie powinny być stosowane u osób przyjmujących leczenie antywirusowe (Harper 2009).</p>

Większość wytycznych wśród rekomendowanych szczepionek wymienia zarówno szczepionki trójwalentne jak i czterowalentne. European Centre for Disease Prevention and Control 2017 podkreśla, że czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie, które są dostępne od sezonu 2014-2015 stopniowo będą zastępować trójwalentne szczepionki. Jednak tempo zamiany szczepionek będzie zależało od dostępności szczepionki, obserwowanej skuteczności i kosztów. Natomiast WHO, Joint Committee on Vaccination and Immunisation (Wielka Brytania) i grupa ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych zamiast trójwalentnych, gdyż oczekuje się, że zapewnią one szerszą ochronę przed infekcjami wirusem grypy typu B. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie szczepień ochronnych przeciwko grypie w populacjach powyżej 50 r.ż. (Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016, Advisory Committee on Immunization Practices USA 2017) bądź powyżej 65 r.ż. (Centre for Disease and Control Prevention 2017, European Centre for Disease Prevention and Control 2017, WHO 2016, Joint Committee on Vaccination and Immunisation).

Dodatkowo na stronach:

- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2014),
- Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (Sandherr 2015),
- Global Initiative for Asthma (GINA 2016),
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2016),
- European Society of Cardiology (ESC 2016),
- American College of Cardiology/American Heart Association (Amsterdam 2014, Fihn 2012).
- Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (Sandherr 2015)

odnaleziono rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwwirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych lub zwiększone ryzyko hospitalizacji. Wszystkie wytyczne zalecają szczepienia ochronne przeciw grypie.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymało 3 odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Poniżej w tabelach przedstawiono opinie otrzymane od ekspertów klinicznych.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: dr n. med. Grażyny Cholewińskiej-Szymańskiej, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie farmakologiczne – preparat Oseltamivir lub Zanamivir – leki o działaniu przeciwko wirusom grypy. Terapia 5 dni	Preparat farmakologiczny ma zastosowanie tylko w przypadkach potwierdzonych wirusologicznie, tzn. gdy jest zidentyfikowany i określony wirus z grupy wirusów grypy, np. A/H1N1 lub A/H3N5 lub typ B, itp. Potwierdzenie grypy rzeczywistej występuje zależnie od sezonu, u 20-30% przypadków (Krajowy Ośrodek Grypy – PZH). Resztę zakażeń stanowią przypadki tzw. grypopodobne wywołane przez inne wirusy, np. wirusy para-influenzae, wirusy RSV, i inne. Tutaj nie ma zastosowania terapia za pomocą leku oseltamivir, a leczenie jest wyłącznie objawowe. Nie ma dowodów na skuteczność oseltamiviru w przypadku choroby spowodowanej przez inne (ILI) czynniki niż wirusy grypy.	Nie ma refundacji. Lek dostępny w aptekach otwartych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	W przypadku wyizolowania wirusa grypy z materiału pobranego od pacjenta i potwierdzenia diagnozy Grypy, <b>wczesne podanie leku przeciw-wirusowego i aktywnego wobec wirusa grypy typu A i B, jest najskuteczniejszą metodą leczenia oraz redukcji przypadków powikłań.</b>
Profilaktyczna szczepionka przeciw-grypie	Powinna być podawana osobom zdrowym w celu zapobiegania zakażeniom. Szczególnie istotna jest profilaktyka w grupie osób „najslabszych immunologicznie” – dzieci, osoby w starszym wieku, osoby z wielochorobowością, z chorobami serca, płuc i obciążeniami neurologicznymi  WHO zaleca, aby przed każdym sezonem grypowym, zaszczepionych było >75% osób >65 roku życia. W EU ten wymóg spełnia tylko Holandia. Szczepienie osób >65+ zmniejsza śmiertelność z powodu grypy o 50% w tej grupie (the PRISMA study, Arch. Intern. Med.2013, 165(3); 274-80)	Nie jest refundowana	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.Szczepienie zmniejsza ryzyko powikłań 2.Ogranicza transmisję wirusa grypy i chroni osoby narażone na zakażenie i jego powikłania 3.Ogranicza koszty bezpośrednio związane z leczeniem grypy i powikłań, redukuje liczbę hospitalizacji 4.Ogranicza koszty pośrednie związane z absencją w pracy i spadkiem produktywności

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: prof. dr hab. Lidia B. Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Szczepienia przeciwko grypie	Dane wg NIZP-PZH, tylko z WSSE 6,87%	Wg zaleceń WHO z 2010 r. powinno 75% osób po 65r.ż. zostać zaszczepionych	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ACIP 2010, MMWR 2017,66,2,1-20.

**Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego: dr n. med. Krzysztof Skórczewski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Czynne uodpornienie osób w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz 1 typ wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce trójwalentnej	13,4% pacjentów powyżej 65 roku życia	Brak danych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

W chwili obecnej w Polsce stosowane są głównie szczepionki trójwalentne, a szczepienia przeciw grypie zaliczane są do szczepień zalecanych, co oznacza, że finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie koszty wizyty lekarskiej (kwalifikacja do szczepienia) oraz wykonanie zabiegu szczepienia, natomiast koszt szczepionki pokrywany jest przez świadczeniobiorcę.

Aktualnie na wykazie leków refundowanych brak jest szczepionki przeciwko grypie. Natomiast wśród kierunków działań, w wielu województwach, w zakresie polityki zdrowotnej znajduje się realizacja szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (min. w populacji osób powyżej 65 r.ż.). Od 2010 r AOTMiT oceniła 159 programy zdrowotne.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak szczepienia (komparator podstawowy);</li> <li>• Inaktywowane szczepionki trójwalentne</li> </ul>	<p>Producent szczepionki VaxigripTetra deklaruje, że nowa szczepionka w całości zastąpi produkt Vaxigrip, który przestanie być dostępny. Jednocześnie należy oczekiwać, że podobna sytuacja będzie mieć miejsce w przypadku producentów innych szczepionek TIV, które stopniowo zostaną zastąpione przez odpowiednie szczepionki QIV. Zatem należy przyjąć, że w Polsce szczepionka czterowalentna VaxigripTetra będzie początkowo stosowana zamiast szczepionek TIV, ale dodatkowo, zwłaszcza w momencie wprowadzenia jej na listę leków refundowanych, część osób dotychczas nieszczepionych może zdecydować się na szczepienie właśnie ze względu na dostępność szczepionki QIV. Wydaje się więc, że w przypadku dostępności refundowanego produktu VaxigripTetra, zostanie on wybrany przez część osób, które w przeciwnym wypadku zastosowałyby szczepionkę TIV, i jednocześnie pewna grupa dotychczas nieszczepiających się, otrzyma szczepienie QIV.</p> <p>Wnioskowanie to potwierdza najnowsza rekomendacja ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy, na sezon 2017/2018, w którym ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej, w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne (OPZG 2017).</p> <p>Z uwagi na powyższe jako komparatory dla szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra należy przyjąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak szczepienia (komparator podstawowy);</li> <li>• inaktywowane szczepionki trójwalentne (dostępne obecnie za pełną odpłatnością lub finansowane w ramach programów samorządowych – komparator dodatkowy, zasadny do chwili całkowitego zastąpienia szczepionek TIV przez produkty QIV).</li> </ul>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b> Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, w tym Światowej Organizacji Zdrowia i ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018, ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej. Ponadto według wytycznych AOTMiT z 2016 roku " (...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)."</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby od 65. roku życia, ze względu na różnie przyjmowany próg wiekowy w odniesieniu do osób starszych dopuszczano badania oceniające populację od 60 r.ż. lub umożliwiające ocenę wyników w takiej podgrupie	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Interwencja	VaxigripTetra – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV); celem poszerzonej oceny immunogenności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych w populacji osób starszych dopuszczano także inne inaktywowane szczepionki czterowalentne, zgodne z zaleceniami dla półkuli północnej	-	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionki inaktywowane trójwalentne (TIV), zgodne z zaleceniami dla półkuli północnej;</li> <li>• brak szczepienia przeciw grypie/placebo.)</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA;</li> <li>• średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT);</li> <li>• stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR);</li> <li>• odsetek serokonwersji;</li> <li>• odsetek seroprotekcji;</li> <li>• zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	-	Wnioskodawca uwzględnił zarówno kliniczne punkty końcowe dot. śmiertelności i przeżycia, jakości życia, jak i inne charakterystyczne dla przedmiotowej jednostki chorobowej m.in. ocena immunogenności.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.</li> <li>• Badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy przypadków, seria przypadków (mniej niż 10 pacjentów).</li> <li>• Artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Stan publikacji	VaxigripTetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty konferencyjne. Pozostałe szczepionki czterowalentne – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych)</li> <li>• raporty z badań klinicznych</li> <li>• listy do redakcji</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim.	Publikacje w językach innych niż angielski, polski.	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE przez PubMed;
- EMBASE (Embase.com);
- Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania badań dla VaxigripTetra podano 23 sierpnia 2017 roku. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

W celu odszukania niezależnych raportów oceny technologii medycznych, przeglądów systematycznych i metaanalizy korzystano z baz danych:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews);
- prowadzonych przez Center for Reviews and Dissemination w Yorku: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Data-base, Ongoing Reviews Database;
- na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE, NIHR, CADTH, HAS, PBAC.

Dokonano także przeglądu rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 1 grudnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W każdym z badań poszukiwano wyników dla populacji osób starszych,  $\geq 65$ . roku życia (ale uwzględniano również dane dla osób  $\geq 60$ . roku życia). Wyniki w populacji osób młodszych nie były prezentowane. Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV:
  - Pepin 2013 – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra, w populacji osób dorosłych, dostępne wyniki immunogenności w podgrupie  $> 60$ . roku życia, wyniki bezpieczeństwa dla populacji ogólnej ( $\geq 18$  lat) oraz w podgrupie  $> 60$ . roku życia;
  - Greenberg 2017 – populacja osób  $\geq 65$ . roku życia, wyniki immunogenności i bezpieczeństwa;
  - badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności w populacji osób starszych: Choi 2017 ( $\geq 60$  lat), Greenberg 2013 ( $\geq 61$  lat), Kieninger 2013 ( $\geq 65$  lat), Treanor 2017 ( $\geq 65$  lat); ocena bezpieczeństwa zaprezentowana była w populacji ogólnej, bez wyróżnienia

wyników w podgrupie osób starszych, w związku z czym jej wyniki nie zostały zaprezentowane w raporcie – z wyjątkiem badania Treanor 2017, w którym przedstawiono również bezpieczeństwo u osób w podeszłym wieku;

- Sesay 2017 – prezentujące wyniki badania RCT GQM11 porównującego QIV (VaxigripTetra) z TIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat);
- 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo), w populacji osób starszych (≥ 60. roku życia): Govaert 1994 (wyniki skuteczności), Govaert 1994 (immunogenność), Govaert 1993 (bezpieczeństwo).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Pepin 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>- prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy.</p> <p>-liczba ramion: 2; - podwójnie zaślepienie</p> <p>- Liczba ośrodków: 18 ośrodków (14 we Francji i 4 w Niemczech)</p> <p>- Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pobrano próbki krwi przed szczepieniem (dzień 0), a następnie w 21. dniu po szczepieniu</li> <li>• objawy ogólne i miejscowe oceniane po 7 dniach od szczepienia</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane do 21 dni po szczepieniu</li> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), mające szczególne znaczenie, oceniane do 6 miesięcy po szczepieniu</li> </ul> <p><u>Hipoteza:</u></p> <p>- weryfikowano hipotezę <i>non-inferiority</i> domięśniowych szczepionek czterowalentnych w odniesieniu do szczepień trójwalentnych, u osób, które ukończyły badanie zgodnie z protokołem. Hipoteza dla QIV została spełniona jeśli 95% CI dla GMT &gt; 0,667 dla każdego szczepu</p> <p>- w badaniu analizowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) immunogenności szczepionek dla szczepu B nad szczepionką trójwalentną, która była oceniana u wszystkich zaszczerpienych uczestników posiadających wynik badania krwi po szczepieniu. Hipoteza była spełniona, gdy 95% CI dla GMT &gt; 1 dla każdego szczepu B w grupach wiekowych</p> <p>- dla każdego z czterech szczepów przeprowadzono statystyczną analizę <i>non-inferiority</i> i <i>superiority</i>;</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV] – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ A/California/07/2009 (H1N1)</li> <li>○ A/Victoria/210/2009 (H3N2)</li> <li>○ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> <li>○ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul> <p><u>Komparatory:</u></p> <p>Vaxigrip®(Sanofi Pasteur), trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic] – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011):</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 lat</li> <li>• osoby, które w poprzednim sezonie nie otrzymały sezonowego szczepienia przeciwko grypie (na przełomie 2011/2012 na półkuli północnej)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymanie innego szczepienia w ciągu czterech tygodni przed przystąpieniem do badania</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• ciężkie AEs z powodu wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie</li> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie wrodzonego lub nabytego niedoboru odporności</li> <li>• leczenie immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• długotrwała systemowa terapia glikokortykosteroidami przez minimum 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby</li> <li>• otrzymywanie immunoglobulin, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>• umiarkowana lub ciężka choroba / zakażenie lub temperatura ciała ≥ 38.0 °C</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodczy przy braku skutecznej antykoncepcji</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: QIV (N = 1112), TIV-Vic (N = 226), TIV-Yam (N = 223)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- wskaźnik GMTR – stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po i przed szczepieniem. EMA zaleca, aby &gt; 60 r.ż. SPR wynosił &gt; 2</p> <p>- wskaźnik seroprotekcji (SPR – z ang. seroprotection rate) – odsetek uczestników z mianem ≥ 40. EMA zaleca, aby wartość SPR u osób &gt; 60 r.ż. wynosiła &gt; 60%</p> <p>- wskaźnik serokonwersji (SCR – z ang. seroconversion rate) – odsetek osób z mianem przed szczepieniem &lt; 10 i po szczepieniu ≥ 40 lub przed szczepieniem ≥ 10 i po szczepieniu ≥ 4-krotny wzrost miana. EMA zaleca, aby wartość SCR u osób &gt; 60 r.ż. wynosiła &gt; 30%</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>- profil bezpieczeństwa (objawy ogólne i miejscowe szczepienia)</p> <p>- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs – z ang. serious adverse events)</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/07/2009 (H1N1)</li> <li>o A/Victoria/210/2009 (H3N2)</li> <li>o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> <p>Trójwalentna inaktywowana szczepionka specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B [TIV-Yam] – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008/2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/07/2009 (H1N1)</li> <li>o A/Victoria/210/2009 (H3N2)</li> <li>o B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>		
<p><b>Kieninger 2013 (NCT01204671)</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>- badanie prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równomiernym, III fazy;</p> <p>- zaślepienie częściowe;</p> <p>- wielośrodkowe (Niemcy, Rumunia, Hiszpania, Korea, Tajwan);</p> <p>- czas obserwacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uczestnicy w grupie QIV i TIV-Vic byli obserwowani przez 6 miesięcy. Obserwację w grupie TIV-Yam ukończono w 21. dniu badania</li> <li>• obserwacja uczestników pod kątem bezpieczeństwa do 7 dni po szczepieniu próbki krwi analizowane przed szczepieniem (dzień 0) i 21. dnia po szczepieniu</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u>  Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, <u>produkt GlaxoSmithKline</u> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>• A/Victoria/210/2009 [H3N2] (szczep podobny do A/Perth/16/2009)</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)B/Brisbane/3/2007 (linia Yamagata) (szczep podobny do B/Florida/4/2006)</li> </ul> <p><u>Komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic], Fluarix™ (GlaxoSmithKline) – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011): <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Victoria/210/2009 [H3N2]</li> <li>o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> </li> <li>• Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Yam), produkt GlaxoSmithKline – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008-2009): <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Victoria/210/2009 [H3N2]</li> <li>o B/Brisbane/3/2007 (linia Yamagata)</li> </ul> </li> </ul> <p>Hipoteza: weryfikowano hipotezę non-inferiority odpowiedzi immunologicznej szczepionki cztero-walentnej [QIV] nad trójwalentną [TIV]. Oceniano hipotezę superiority odpowiedzi klinicznej QIV nad TIV dla odmiennych linii szczepów B</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>- dobry stan zdrowia, brak istotnych chorób płuc, sercowo-naczyniowych, nerek lub wątroby</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- otrzymanie szczepionki przeciwko grypie do 6 miesięcy lub jakiegokolwiek produktu badawczego w ciągu 30 dni przed szczepieniem w badaniu</li> <li>- zespół Guillain Barre'ego w wywiadzie</li> <li>- nadwrażliwość na wcześniejsze dawki szczepionki przeciwko grypie lub jej składniki</li> <li>- przyjmowanie immunosupresji, immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem</li> </ul> <p>Do badania przystąpiło 4656 osób w tym 3036 w grupie QIV. Wielkość subkohort analizowanych pod kątem immunogenności wynosiła odpowiednio 1809 w grupie QIV, 608 w grupie TIV-Vic, 534 w grupie TIV-Yam</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p><b>-GMT</b> – średnia geometryczna miana przeciwciał (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – określana na podstawie testu zahamowania hemaglutynacji przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym szczepom wirusa (<i>clinicaltrials.gov</i>)</p> <p><b>-SCR</b> – wskaźnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – odsetek osobników, u których stwierdzono miano przeciwciał przed szczepieniem na poziomie <math>&lt; 1:10</math> i <math>\geq 1:40</math> po szczepieniu lub <math>\geq 1:10</math> przed szczepieniem i czterokrotnym wzrostem miana po szczepieniu</p> <p><b>-SPR</b> – wskaźnik seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – odsetek osobników, u których stwierdzono miano przeciwciał <math>\geq</math> referencyjnej wartości odcięcia wynoszącej 1:10</p> <p><b>-SCF</b> – czynnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion factor</i>) – średnia geometryczna odwrotności mian wskaźników przed szczepieniem i po szczepieniu</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>-dowolne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>unsolicited adverse events</i>) – pojawiające się w ciągu 7 dni po szczepieniu, w miejscu wkłucia np. bóle, zaczerwienienie i obrzęk lub ogólne np. zmęczenie, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, ból mięśni, dreszcze</p> <p>-wcześniej wytypowane zdarzenia niepożądane (z ang. <i>solicited adverse events</i>) – pojawiające się w ciągu 21-dni po szczepieniu</p> <p>-ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs - z ang. <i>severe adverse events</i>) – oceniane w ciągu 6 miesięcy</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			po szczepieniu w grupie QIV i TIV-Vic i po 21 dniach w grupie TIV-Yam zdarzenia niepożądane wymagające pomocy medycznej (MAEs - z ang. <i>medically-attended adverse events</i> ) – oceniane w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu w grupie QIV i TIV-Vic i po 21 dniach w grupie TIV-Yam
<p><b>Treanor 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania</u> Seqirus Pty Ltd</p>	<p>- badanie: prospektywne z randomizacją, w układzie równoległym, trójramienne, III fazy, podwójnie zaślepione:</p> <p>- Liczba ośrodków :31 ośrodków (USA)</p> <p>- Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbka krwi pobrana w dniu 0 (przed zaszczepieniem) i w dniu 21 ± 4 dni</li> <li>• uczestnicy byli obserwowani przez 30 min po wstrzyknięciu na wypadek wystąpienia działań natychmiastowych</li> <li>• immunogenność była oceniana 21 dni po szczepieniu</li> <li>• analizę bezpieczeństwa prowadzono przez 7 dni po szczepieniu</li> <li>• dowolne AEs (unsolicited adverse events), zapalenia tkanki łącznej oraz objawy miejscowe 3. były oceniane do 28. dnia od otrzymania szczepienia</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane do 6 miesięcy po szczepieniu</li> </ul> <p>- Hipoteza: weryfikacja hipotezy non-inferiority QIV nad TIV-Yam i TIV-Vic u dorosłych &gt; 18 r.ż. Analizowanie hipotezy wyższości immunologicznej (superiority) szczepionki czterowalentnej zawierającej szczep B, nieobecny w szczepionce trójwalentnej</p> <p><u>Interwencja:</u> Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], Afluria Quad™ – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Texas/50/2012 [H3N2]</li> <li>o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> <li>o B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul> <p><u>Komparatory:</u> Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Vic], Afluria – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Texas/50/2012 [H3N2]</li> <li>o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> <p>Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Yam] – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Texas/50/2012 [H3N2]</li> <li>o B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥ 18 lat</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alergia na białko jaja kurzego lub którykolwiek ze składników szczepionki</li> <li>- ostra choroba</li> <li>- upośledzona odporność</li> <li>- otrzymanie szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem lub jakiekolwiek zarejestrowane szczepienie (w ciągu 14 dni dla szczepień inaktywowanych lub 28 dni dla szczepionek żywych)</li> <li>- otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem lub jakiegokolwiek produktu badawczego w ciągu 28 dni przed przystąpieniem do badania</li> <li>- stosowanie terapii antykoagulacyjnej (za wyjątkiem leczenia przeciwkrwotoczowego)</li> <li>- zespół Guillain-Barre'ego w wywiadzie</li> <li>- choroba demielinizacyjna</li> <li>- nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie</li> <li>- jakiegokolwiek istotna klinicznie choroba lub stan, który wyklucza uczestnika z badania wg opinii badacza</li> </ul> <p>Liczba uczestników: 3480 osób (1740 w grupie QIV, 870 w każdej grupie TIV)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-GMTR, stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał (z ang. geometric mean titer ratio) – zdefiniowany jako stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TIV i średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QIV (TIV/QIV). TIV-Yam i TIV-Vic były oceniane wspólnie w analizie szczepu A</li> <li>- SCR, wskaźnik serokonwersji (z ang. seroconversion rate) – zdefiniowany jako różnica w SCR pomiędzy TIV i QIV, gdzie SCR to odsetek osobników z mianem przeciwciał przed szczepieniem &lt;1:10 i po szczepieniu ≥1:40 lub miano przeciwciał przed szczepieniem ≥1:10 i czterokrotny wzrost miana po szczepieniu</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMT i SCR dla każdego szczepu B</li> <li>- SPR, wskaźnik seroprotekcji (z ang. seroprotection rate) – odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40</li> <li>- GMFI, średnia geometryczna wzrostu miana (z ang. geometric mean fold increase) – średnia geometryczna wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu ponad miano przed szczepieniem</li> <li>- Bezpieczeństwo – częstość i ciężkość miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych (AEs), wytypowanych wcześniej (solicited AEs), dowolnych (unsolicited AEs), poważnych (severe AEs)</li> </ul>
<p><b>Choi 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania</u></p>	<p>- badanie prospektywne z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy, podwójnie zaślepione</p> <p>- Liczba ośrodków: 10 (Republika Korei)</p> <p>- Okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 19 lat</li> <li>- osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik GMTs – średnia geometryczna mian przeciwciał przed i po szczepieniu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SK Chemicals Co., Ltd i the Korea Healthcare Technology R&amp;D Pro-ject of the Ministry of Health &amp; Welfare of the Republic of Korea (no. A103001)</p>	<p>ocena skuteczności – 21-28 dni po szczepieniu ocena bezpieczeństwa – 6 miesięcy po szczepieniu: wytypowane AEs w ciągu 7 dni od szczepienia, dowolne AEs w ciągu 21 dni od szczepienia, a SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia - Hipoteza: non-inferiority <u>Interwencja:</u> Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], NBP607-QIV, Andong-si, SK Chemicals, Republic of Korea – zawierająca szczepy: o A/California/7/2009 [H1N1-pdm09] o A/Texas/50/2012 [H3N2] o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) o B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata). <u>Komparatory:</u> Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Vic] – zawierająca szczepy: o A/California/7/2009 [H1N1-pdm09] o A/Texas/50/2012 [H3N2] o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Yam] – zawierająca szczepy: o A/California/7/2009 [H1N1-pdm09] o A/Texas/50/2012 [H3N2] o B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</p>	<p>- zaburzenia układu immunologicznego, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna - zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie - skaza krwotoczna lub inny stan zdrowotny, który mógłby być związany z długotrwałym krwawieniem - gorączka (&gt; 38°C) w ciągu 24 godzin przed szczepieniem - temperatura ciała &gt; 38°C w dniu szczepienia - terapia współtowarzysząca w postaci immunosupresantów lub leków modyfikujących działanie układu immunologicznego, ogólnoustrojowych kortykosteroidów, immunoglobulin, transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem - szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem - podanie leku w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed włączeniem - jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem - inne planowane szczepienie w ciągu miesiąca od zaszczepienia w badaniu - jakiegokolwiek poważne lub progresujące schorzenie - ciąża lub karmienie piersią  Charakterystyka populacji (podgrupa ≥ 60 lat): QIV (N = 153), TIV-Vic (N = 73), TIV-Yam (N = 74)</p>	<p>- wskaźnik GMTRs – stosunek indywidualnych średnich geometrycznych mian przeciwciał po i przed szczepieniem - wskaźnik seroprotekcji – odsetek uczestn ków z mianem ≥ 40  <u>Pozostałe:</u> - ocena bezpieczeństwa</p>
<p><b>Greenberg 2017</b> <u>Źródło finansowania</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>- badanie prospektywne z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy, podwójnie zaślepione - Liczba ośrodków: 12 (USA) - Okres obserwacji: ocena skuteczności – 21-28 dni po szczepieniu ocena bezpieczeństwa – 6 miesięcy po szczepieniu: wytypowane AEs w ciągu 7 dni od szczepienia, dowolne AEs w ciągu 21 dni od szczepienia, a SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia - Hipoteza: non-inferiority <u>Interwencja:</u> Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur) – zawierająca szczepy: o A/California/07/2009 [H1N1] o A/Victoria/04/2006 [H3N2] o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) o B/Florida/2/2012 (linia Yamagata) <u>Komparatory:</u> Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic], Fluzone (Sanofi Pasteur) – zawierająca szczepy (skład na 2010-2011): o A/California/7/2009 [H1N1] o A/Victoria/04/2006 [H3N2]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji - zdrowe osoby ≥ 65 r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki, - poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie, - otrzymanie szczepienia do 4 tygodni przed szczepieniem lub szczepienie przeciwko grypie po 1.08.2010, - zespół Guillain-Barre'ego w wywiadzie, - podejrzenie lub rozpoznanie niedoboru odporności, - otrzymywanie immunosupresji w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania - opóźnienie rozwojowe, - zaburzenia neurologiczne,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - wskaźnik GMTs – średnia geometryczna mian przeciwciał przed i po szczepieniu - wskaźnik GMTRs – stosunek indywidualnych średnich geometrycznych mian przeciwciał po i przed szczepieniem - wskaźnik seroprotekcji – odsetek uczestn ków z mianem ≥ 40 - wskaźnik serokonwersji – odsetek uczestn ków z mianem przeciwciał przed szczepieniem &lt; 10 i po szczepieniu ≥ 40 lub przed szczepieniem ≥ 10 i po szczepieniu ≥ 4-krotny wzrost miana przeciwciał  <u>Pozostałe:</u> - ocena bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> Trójwartowna inaktywowana szczepionka badana specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B [TIV-Yam] – zawierająca szczep: <ul style="list-style-type: none"> <li>o A/California/7/2009 [H1N1]</li> <li>o A/Victoria/210/2009 [H3N2]</li> <li>o B/Florida/04/2006 (linia Yamagata).</li> </ul>	- drgawki, - otrzymanie preparatów krwi, krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem  <u>Charakterystyka populacji (podgrupa ≥ 65 lat):</u> QIV (N = 225), TIV-Vic (N = 225), TIV-Yam (N = 225)	
<p><b>Govaert 1994 (publikacje: Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993)</b></p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>Fundusz prewencyjny (Prevention Fund project 28-2127)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie prospektywne z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym, podwójnie zaślepione</li> <li>- Liczba ośrodków: 15 ośrodków w Południowej Holandii</li> <li>- Okres obserwacji:</li> <li>-Próbki krwi pobrane od uczestników badania przed otrzymaniem szczepienia (S1), trzy tygodnie po otrzymaniu interwencji (S2) i 5 miesięcy po oznaczeniu S1 (S3).</li> <li>Ocena bezpieczeństwa po 10 i 23 tygodniach od szczepienia – wysłano kwestionariusz dotyczący potencjalnych objawów grypy.</li> <li>Przy wystąpieniu objawów grypy lub grypopodobnych próbki krwi były pobierane podczas wizyty u lekarza i trzy tygodnie później (S4 i S5).</li> <li>- Hipoteza: non-inferiority</li> <li><u>Interwencja:</u></li> <li>Szczepienie QIV– szczepionka zawierała 4 szczepy wirusa grypy: A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/358/89 (H3N2), B/Beijing/1/87 (linia Victoria), B/Panama/45/90 (linia Yamagata); uczestnicy do-stawali wstrzyknięcia 0,5ml zawierające 0,15 µg hemaglutyniny.</li> <li><u>Komparator:</u></li> <li>Placebo – uczestnicy otrzymywali wstrzyknięcia soli fizjologicznej.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Do badania zakwalifikowano osoby ≥ 60 r.ż., które nie należały do grupy wysokiego ryzyka, u których nie wykonywano wcześniej szczepienia na grypę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Dyskwalifikowano osoby należące do grupy wysokiego ryzyka wg kryteriów Dutch Health Council z chorobami serca lub płuc, cukrzycą, niewydolnością nerek i przewlekłym zakażeniem gronkowcem.</p> <p>Charakterystyka populacji: QIV N = 927, Placebo N = 911</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Miano przeciwciał</b> w osoczu krwi mierzone za pomocą testu zahamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu. Miano wyrażone w postaci odwrotności takiego rozcieńczenia, które spowoduje zahamowanie hemaglutynacji w 50% po dodaniu trzech jednostek hemaglutyniny. Miano &lt; 9 były arbitralnie uznawane za 5. Miano ≥ 100 dla szczepu A i ≥ 200 dla szczepu B uznawano jako miano ochronne.</li> <li>- <b>Diagnoza w opinii lekarza</b> – stwierdzenie obecności grypy przez lekarza rodzinnego</li> <li>- <b>Kryteria diagnozy grypy wg ICHPPC-2</b> (z ang. <i>international classification of health problems in primary care</i>) – kryteria odnoszące się do obecności objawów grypopodobnych ocenianych przez lekarzy rodzinnych, wymagane spełnienie przynajmniej jednego: 1. Hodowla wirusa lub pozytywny wynik badania serologicznego na obecność wirusa; 2. Epidemia grypy plus cztery z kryteriów punktu trzeciego; 3. Sześć objawów z poniższych: nagły początek, kaszel, dreszcze lub drgawki, gorączka, skrajne wyczerpanie, osłabienie, ból mięśni, rozlany ból, brak istotnych objawów fizycznych za wyjątkiem zaczerwienienia błony śluzowej nosa i gardła, bliski kontakt z osobą zakażoną grypą</li> <li><b>Kryteria diagnozy grypy według stacji monitorujących (Dutch Sentinel Stations) stosowane do oceny kwestionariuszy</b> – zawierały: ostry początek, gorączka minimum 38 st C mierzona w odbyciu, przynajmniej jeden z objawów: kaszel, katar, ból gardła, ból okolicy czołowej, ból zamostkowy lub ból mięśni</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 1.5 „Porównanie szczepionek QIV vs TIV” AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badań w skali Jadad.

**Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych VaxigripTetra przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration**

Element oceny	Pepin 2013	Kieninger 2013	Greenberg 2013	Treanor 2017	Choi 2017	Greenberg 2017
<b>Procedura randomizacji (selection bias)</b>	Randomizacja w stosunku 5:1:1 (QIV, TIV-Vic, TIV-Yam) z użyciem bloków permutacyjnych i systemu IVRS oraz ze stratyfikacją uczestników ze względu na ośrodek i wiek (18-60 i > 60 lat)	Randomizacja w stosunku 5:5:5:5:3 z użyciem systemu internetowego (QIV partia 1, QIV partia 2, QIV partia 3, TIV-Vic, TIV-Yam) Uczestnicy badania zostali równomiernie przydzieleni do grup wiekowych 18-64 i ≥ 65 lat. Procedura minimalizacji została wykorzystana dla ośrodka oraz obecności szczepienia w poprzednim sezonie	Randomizacja w stosunku 1:1:1 w oparciu o system IVRS	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (18-65, ≥ 65) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi, który generował indywidualny kod dla każdego uczestnika	Randomizacja w stosunku 2:1:1 z użyciem metody blokowej oraz interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem IVRS; randomizacja dotyczyła pacjentów w wieku ≥ 65 lat
<b>Utajenie randomizacji (selection bias)</b>	Randomizacja w stosunku 5:1:1 z użyciem bloków permutacyjnych i systemu IVRS oraz ze stratyfikacją uczestników ze względu na ośrodek i wiek (18-60 i > 60 lat)	Randomizacja w stosunku 5:5:5:5:3 z użyciem systemu internetowego (QIV partia 1, QIV partia 2, QIV partia 3, TIV-Vic, TIV-Yam) Uczestnicy badania zostali równomiernie przydzieleni do grup wiekowych 18-64 i ≥ 65 lat. Procedura minimalizacji została wykorzystana dla ośrodka oraz obecności szczepienia w poprzednim sezonie	Randomizacja w stosunku 1:1:1 w oparciu o system IVRS	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (18-65, ≥ 65) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi, który generował indywidualny kod dla każdego uczestnika	Randomizacja w stosunku 2:1:1 z użyciem metody blokowej oraz interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem IVRS; randomizacja dotyczyła pacjentów w wieku ≥ 65 lat
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (performance bias)</b>	Częściowe, zaślepienie dotyczyło grupy QIV i TIV-Vic, natomiast przydział	Częściowe, zaślepienie dotyczyło personelu i uczestników oraz obejmowało	Brak; nie ma wpływu na ocenę immunogenności, może mieć jednak wpływ na ocenę bezpieczeństwa	Zaślepienie badaczy, pracowników ośrodka, uczestników oraz	Podwójne zaślepienie utrzymywano z wykorzystaniem wcześniej wypełnionych	Podwójne zaślepienie - dotyczyło osób w wieku ≥ 65 lat

Element oceny	Pepin 2013	Kieninger 2013	Greenberg 2013	Treanor 2017	Choi 2017	Greenberg 2017
	uczestników do grupy TIV-Yam odbywał się w sposób jawny	grupy QIV i TIV-Vic, natomiast przydział uczestników do grupy TIV-Yam odbywał się w sposób jawny		całego personelu badania	strzykawkę o takim samym kształcie	
<b>Zaślepienie oceny wyników (detection bias)</b>	Brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	Zaślepienie badaczy, pracowników ośrodka, uczestników oraz całego personelu badania	Brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zaślepieniu oceny punktów końcowych
<b>Niekompletność wyników (attrition bias)</b>	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (0,7% w grupie QIV)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (2,1% w grupie QIV, 1,9% w grupie TIV-Vic i 2,6% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (0,5% w grupie QIV, 1,6% w grupie TIV-Vic i 1,1% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (3,2% w grupie QIV, 2,5% w grupie TIV-Vic i 2,3% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (0,6% w grupie QIV)	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (0,4% w grupie QIV, 0,9% w grupie TIV-Vic i 0% w grupie TIV-Yam)
<b>Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)</b>	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania
<b>Inne czynniki (other bias)</b>	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono

Tabela 17. Definicje punktów końcowych w badaniach porównujących immunogenność szczepionki czterowalentnej z trójwalentną

Punkt końcowy	Definicja	Badanie					
		Pepin 2013	Kieninger 2013	Greenberg 2013	Treanor 2017	Choi 2017	Greenberg 2017
<b>GMT</b> (ang. geometric mean titer) – średnia geometryczna miana przeciwciał	Średnia geometryczna poszczególnych pomiarów miana przeciwciał	+	+	+	+	+	+
<b>GMTR</b> (ang. geometric mean titer) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał	Iloraz dwóch średnich geometrycznych miana przeciwciał: średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu (po 21 dniach) do średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem	+	-	+	+	+	+
<b>SCR</b> (ang. seroconversion rate) – wskaźnik serokonwersji	SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepieniem ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w 21. dniu po szczepieniu	+	+	+	+	+	+
<b>SPR</b> (ang. seroprotection rate) – wskaźnik seroprotekcji	SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40.	+	+	+	+	+	+

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Analizę zaplanowano w populacji chorych w wieku 65 lat lub więcej, jednak specyfika odnalezionych badań (częste raportowanie podgrupy > 60. r.ż.) wymagała poszerzenia tej populacji do osób > 60. roku życia, co może stanowić ograniczenie analizy;

- Odnaleziono dwa jedno opublikowane badanie oceniające produkt VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna) i dodatkowo doniesienie konferencyjne Sesay 2016 (formulacja zarejestrowana), pozostałe próby włączone do poszerzonej oceny uwzględniały szczepionki czterowalentne innych producentów lub takie, które mogły być wytwarzane w inny sposób, co ma znaczenie w przypadku produktów stymulujących układ odpornościowy, gdzie proces pozyskiwania antygenów ma duże znaczenie; może to być źródłem różnic w wynikach poszczególnych badań – w szczególności ograniczenie to dotyczy badania Choi 2017, gdzie zastosowano szczepionkę czterowalentną produkowaną metodą inżynierii genetycznej w komórkach bakterii, co wyraźnie odróżnia to badanie od innych prób, gdzie wszystkie szczepionki produkowano tradycyjnie, wykorzystując wirusy namnażane w jajach kurzych;
- Jedyne opublikowane badanie kliniczne dotyczące szczepionki VaxigripTetra, Pepin 2013, oceniało ogółem populację osób dorosłych, z wynikami w podgrupie > 60 lat, podobnie jak większość włączonych badań – ponadto, wyniki w podgrupach często prezentowano na wykresach, co wymagało odczytywania danych przy pomocy programów komputerowych, dodatkowo zwiększając ryzyko błęd;
- Bezpieczeństwo w większości badań oceniono w populacji ogólnej, a u osób starszych tylko w trzech próbach: Pepin 2013 (podgrupa) Greenberg 2017 i Treanor 2017 (podgrupa), badania te wskazują, że częstość AEs u starszych osób jest mniejsza niż u osób w wieku 18-60 lat, więc wyniki oceny bezpieczeństwa w całej populacji chorych nie są wiarygodne, co ogranicza ocenę bezpieczeństwa tylko do trzech wspomnianych prób;
- Odnalezione badania z randomizacją uwzględniające VaxigripTetra i inne szczepionki czterowalentne w porównaniu do szczepionek trójwalentnych umożliwiały uwzględnienie wśród ocenianych punktów końcowych immunogenność i bezpieczeństwo, co jest zgodne z zaleceniami EMA i FDA i potwierdziły, że zastosowanie czterech antygenów nie wpływa na odpowiedź immunologiczną szczepów nieróżniących i bezpieczeństwo. Natomiast ocena istotnych klinicznie punktów końcowych – zachorowań na grypę w populacji osób starszych, była możliwa jedynie w badaniu Govaert 1994 w porównaniu do placebo, niemniej jest to poprawnie przeprowadzona, wiarygodna próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, na populacji o dużej liczebności, stanowiąca od lat podstawę tworzenia zaleceń odnośnie do szczepień przeciw grypie u osób starszych i będąca głównym źródłem dowodów klinicznych w tej populacji (Jefferson 2010).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:**

- Brak badań oceniające produkt VaxigripTetra we wnioskowanej populacji czyli u osób powyżej 65r.ż. W badaniu Pepin 2013, które jako jedyne dotyczyło oceny porównawczej wnioskowanej technologii- Vaxigrip można było wyodrębnić wyniki dla populacji pacjentów powyżej 60r.ż. jednakże nie dla pacjentów powyżej 65r.ż.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- Ocena efektywności klinicznej szczepionek charakteryzuje się pewną specyfiką, zgodnie z zaleceniami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. Proces oceny efektywności szczepionek, zwłaszcza w zakresie immunogenności nie został szczegółowo opisany w wytycznych AOTMiT;
- Specyfika szczepienia przeciwko grypie (choroba sezonowa) wpływa również na możliwość odniesienia wyników poszczególnych badań – efektywność kliniczna szczepienia zależy od dopasowania do danego sezonu grypy (co jednak nie ma większego znaczenia przy ocenie immunogenności), z kolei ocena immunogenności zależy w dużej mierze od użytego antygeny (różnice mogą występować nawet przy użyciu różnych szczepów w obrębie danego typu wirusa) – w związku z tym faktem, odstąpiono od wykonania metaanaliz łączących wyniki kilku badań;.”

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak badań pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek (VaxigripTetra vs Influvac Tetra) dopuszczonych obecnie do obrotu.
- Brak danych z badań klinicznych dotyczących częstości hospitalizacji pacjentów szczepionych VaxigripTetra w porównaniu do nieszczepionych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań z randomizacją, w których przedstawiono porównanie czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie w populacji osób dorosłych, z wyszczególnieniem wyników dla osób starszych (tzn. w wieku co najmniej 60 lat): Pepin 2013, Kieninger 2013, Greenberg 2013, Treanor 2017, Choi 2017 i Greenberg 2017. Tylko w badaniu Pepin 2013 oceniono szczepionkę czterowalentną VaxigripTetra, która jest przedmiotem oceny niniejszego raportu. Dlatego też w niniejszej AWA zostaną przedstawione tylko wyniki z badania Pepin 2013. Pozostałe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### QIV vs TIV – badanie RCT- Pepin 2013

##### 1) Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał

Tabela 18. Analiza non-inferiority/superiority w oparciu o stosunek GMT; QIV vs TIV

Ocena względem szczepu wirusa:	Pepin 2013
<b>Analiza non-inferiority, stosunek GMT QIV/TIV (95% CI)</b>	
H1N1	1,07 (0,92; 1,25)
wykazanie testowanej hipotezy	tak
H3N2	0,90 (0,77; 1,04)
wykazanie testowanej hipotezy	tak
B Victoria	0,92 (0,78; 1,09)
wykazanie testowanej hipotezy	tak
B Yamagata	1,06 (0,90; 1,25)
wykazanie testowanej hipotezy	tak
<b>Analiza superiority, stosunek GMT QIV/TIV (95% CI)</b>	
B Victoria	<b>1,88 (1,49; 2,36)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak
B Yamagata	<b>3,20 (2,55; 4,03)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak

W przypadku szczepów nieróżniących obecnych w szczepionce VaxigripTetra oraz w TIV w badaniu Pepin 2013 wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miana przeciwciał. Uwzględnienie zatem dodatkowego szczepu wirusa w składzie szczepionki nie wpłynęło na immunogenność poszczególnych szczepów. W przypadku oceny immunogenności w odniesieniu do różniących szczepów B w szczepionkach TIV wykazano wyższość szczepionki czterowalentnej (*superiority*).

##### 2) Różnica w odsetku serokonwersji

Informacje dotyczące liczby oraz odsetka osób, którzy uzyskali miano przeciwciał uważane za ochronne (seroprotekcję, SPR) przedstawiono we wszystkich 6 analizowanych badaniach. Seroprotekcję stwierdzano w przypadku uzyskania przez uczestnika miana przeciwciał  $\geq 40$  w teście hamowania hemaglutynacji (HAI) wykonanym 21 dni po szczepieniu. Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.



Tabela 19. Uzyskanie seroprotekcji (SPR). Badanie Pepin 2013

Szczep	QIV		TIV-Vic		QIV vs TIV-Vic RB (95% CI)*	QIV vs TIV-Vic RD (95% CI)*	TIV-Yam		QIV vs TIV-Yam RB (95% CI)*	QIV vs TIV-Yam RD (95% CI)*
	N	n (%)* (95% CI)	N	n (%)* (95% CI)			N	n (%)* (95% CI)		
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>										
A/H1N1	556	501 (90,1%) (87,3%; 92,4%)	113	101 (89,4%) (82,2%; 94,4%)	1,01 (0,94; 1,08) p = 0,8186	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8181	113	101 (89,4%) (82,2%; 94,4%)	0,99 (0,93; 1,05) p = 0,7234	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7244
A/H3N2	556	521 (93,7%) (91,3%; 95,6%)	113	108 (95,6%) (90,0%; 98,5%)	0,98 (0,94; 1,03) p = 0,3909	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3935	113	108 (95,6%) (90,0%; 98,5%)	1,00 (0,95; 1,05) p = 0,9679	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9679
B/Victoria	556	542 (97,5%) (95,8%; 98,6%)	113	109 (96,5%) (91,2%; 99,0%)	1,01 (0,97; 1,05) p = 0,5844	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5829	113	109 (96,5%) (91,2%; 99,0%)	<b>1,06</b> <b>(1,00; 1,12)</b> <b>p = 0,0437</b>	<b>0,05</b> <b>(0,00; 0,11)</b> <b>NNT = 19</b> <b>(10; 348)</b> <b>p = 0,0385</b>
B/Yamagata	556	555 (99,8%) (99,0%; 100,0%)	113	103 (91,2%) (84,3%; 95,7%)	<b>1,10</b> <b>(1,03; 1,16)</b> <b>p = 0,0020</b>	<b>0,09</b> <b>(0,03; 0,14)</b> <b>NNT = 12</b> <b>(8; 30)</b> <b>p = 0,0012</b>	113	103 (91,2%) (84,3%; 95,7%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,7967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7842

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Odsetek uczestników, którzy uzyskali seroprotekcję był wysoki u osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów i wyniósł > 90%. Dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra oraz szczepionki TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie miana przeciwciał uznawanego za ochronne przeciwko wirusom typu A. Podobnie, nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV w zapewnieniu ochrony względem wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach. Gdy porównano szczepionkę VaxigripTetra ze szczepionką TIV nie zawierającą antygenów wirusa, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, produkt VaxigripTetra okazywał się znamiennej lepszy: RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), NNT = 19 (95% CI: 10; 348), p = 0,0437 dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,16), NNT = 12 (95% CI: 8; 30), p = 0,0020 dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV niezawierającej antygenów dla tego szczepu.

### 3) Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Serokonwersję definiowano jako wzrost miana przeciwciał w teście zahamowania hemaglutynacji od poziomu < 10 przed podaniem szczepionki do poziomu ≥ 40 po szczepieniu (ocena w 21. dniu po szczepieniu), lub, gdy wyjściowe miano przeciwciał wynosiło 10 lub więcej, jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu (21. dzień po szczepieniu). Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.

Tabela 20. Uzyskanie serokonwersji (SCR). Badanie Pepin 2013

Szczep	Interwencja QIV		TIV-Vic		QIV vs TIV-Vic RB (95% CI)*	QIV vs TIV-Vic RD (95% CI)*	TIV-Yam		QIV vs TIV-Yam RB (95% CI)*	QIV vs TIV-Yam RD (95% CI)*
	N	n (%)* (95% CI)	N	n (%)* (95% CI)			N	n (%)* (95% CI)		
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>										
A/H1N1	556	329 (59,2%) (55,0%; 63,3%)	113	62 (54,9%) (45,2%; 64,2%)	1,08 (0,90; 1,29) p = 0,4131	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4008	113	77 (68,5%) (59,0%; 77,0%)	0,87 (0,75; 1,00) p = 0,0543	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0646
A/H3N2	556	315 (56,6%) (52,4%; 60,8%)	113	71 (62,8%) (53,2%; 71,7%)	0,90 (0,77; 1,06) p = 0,2031	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2174	113	70 (61,6%) (51,9%; 70,6%)	0,91 (0,78; 1,08) p = 0,2793	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,2925
B/Victoria	556	256 (46,1%) (41,9%; 50,4%)	113	48 (42,5%) (33,2%; 52,1%)	1,08 (0,86; 1,37) p = 0,4972	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4852	113	29 (25,9%) (18,1%; 35,0%)	<b>1,79</b> <b>(1,29; 2,49)</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>0,20</b> <b>(0,11; 0,29)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
B/Yamagata	556	340 (61,2%) (57,0%; 65,3%)	113	27 (23,9%) (16,4%; 32,8%)	<b>2,56</b> <b>(1,83; 3,58)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,37 (0,28; 0,46)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	113	64 (56,8%) (47,0%; 66,1%)	1,08 (0,91; 1,29) p = 0,3888	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,3761

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Szczepionka czterowalentna VaxigripTetra, oceniona w ramach próby Pepin 2013, charakteryzowała się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki trójwalentne w zakresie antygenów dla wirusa typu A, a także wirusa typu B, gdy antygen ocenianego szczepu znajdował się w kontrolnej szczepionce TIV. Szczepionka zwiększała o około 80% prawdopodobieństwo wytworzenia serokonwersji u osoby szczepionej względem wirusa B linii Victoria, gdy kontrolna szczepionka TIV nie zawierała antygenów dla tego szczepu: RB = 1,79 (95% CI: 1,29; 2,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), co było znamiennej statystycznie wynikiem (p = 0,0004). Natomiast w przypadku wirusa B linii Yamagata, efekt szczepienia

VaxigripTetra był jeszcze wyższy w porównaniu ze szczepionką TIV niezawierającą antygenów tego wirusa – prawdopodobieństwo uzyskania serokonwersji było 2,5 razy większe przy zastosowaniu formuły szczepionki czterowalentnej, RB = 2,56 (95% CI: 1,83; 3,58), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), co również było znamienym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$ ).

#### 4) Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) i GMTR

Uzyskane dane (wyjściową GMT, GMT mierzoną po szczepieniu [21 dni] oraz stosunek wartości po szczepieniu/wyjściowej [GMTR]) zestawiono w tabeli poniżej. Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.

Tabela 21. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Badanie Pepin 2013

Szczep	Interwencja QIV				TIV-Vic				TIV-Yam			
	N	Miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>												
A/H1N1	556	29,88 (26,46; 33,3)	233,9 (202,2; 256,7)	7,7 (6,8; 8,7)	113	30,71 (19,61; 41,81)	218,6 (160,6; 289,6)	6,78 (5,07; 9,07)	113	23,84 (14,44; 33,24)	201,5 (151,3; 261,2)	7,85 (6,04; 10,2)
A/H3N2	556	41,55 (34,71; 48,39)	294,2 (261; 330)	6,8 (6,0; 7,7)	113	34,69 (21,87; 47,51)	329,8 (254,3; 432,3)	8,99 (6,56; 12,3)	113	33,81 (21,85; 45,77)	295,8 (227,9; 386,4)	8,38 (6,11; 11,5)
B/Victoria	556	58,35 (52,37; 64,33)	281,5 (254,2; 306,1)	4,8 (4,3; 5,4)	113	50,64 (35,27; 66,01)	255,9 (201,5; 322,4)	4,96 (3,65; 6,74)	113	65,99 (44,64; 87,34)	147,2 (118,9; 187,1)	2,22 (1,83; 2,69)
B/Yamagata	556	92,24 (81,99; 102,49)	669,4 (615,3; 737,1)	7,2 (6,4; 8,1)	113	93,92 (58,9; 128,94)	209,2 (166,5; 272,2)	2,18 (1,79; 2,65)	113	101,58 (69,12; 134,04)	718,6 (590; 886,4)	6,95 (5,12; 9,43)

W badaniu Pepin 2013 oceniono produkt VaxigripTetra, który porównano ze szczepionkami trójwartnymi. Zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV widocznie zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających antygeny ocenianych wirusów. W przypadku oceny odpowiedzi immunologicznej wobec wirusów linii B, gdy szczepionka TIV zawierała oceniany antygen, wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata, natomiast gdy szczepionka TIV nie zawierała ocenianego antygeny, wzrost miana przeciwciał po jej zastosowaniu był dużo niższy: 4,8 vs 2,22 oraz 7,2 vs 2,18.

#### 5) Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Wyniki analizowanych badań oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: GMTR (stosunek GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem), SPR oraz SCR i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogenego działania szczepionki można uznać za skuteczny.

W badaniu *Pepin 2013*, zastosowana szczepionka VaxigripTetra w każdym z uwzględnianych punktów końcowych spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (po 60 r.ż.). Ponadto, uzyskane wyniki spełniały kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat).

#### Badanie GQM11 – QIV (VaxigripTetra) vs TIV

W wyniku przeglądu odnaleziono badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem GQM11 – Sesay 2017, w którym porównywano czterowalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie (QIV) z inaktywowaną szczepionką trójwartną (TIV), w populacji osób dorosłych i starszych. Według informacji Podmiotu Odpowiedzialnego, szczepionkę QIV stanowił produkt VaxigripTetra (formulacja zarejestrowana).

Celem badania było udowodnienie, że QIV charakteryzuje się podobną immunogennością do zarejestrowanej TIV oraz wykazanie powtarzalności serii pomiędzy trzema różnymi partiami produktu QIV rekomendowanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015 (ang. lot-to-lot consistency).

Badanie finansowane było przez Sanofi Pasteur, a prowadzono je w kilkunastu ośrodkach w Europie, w tym 5 w Polsce. Włączono 1114 osób dorosłych w wieku 18 do 60 lat oraz 1111 osób starszych (> 60. roku życia). W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, a oceniane produkty lecznicze przydzielano do grup w stosunku 2:1 – QIV vs TIV, przy czym przydzielano 3 różne partie produktu QIV oraz dwie różne szczepionki TIV (czyli randomizacja w stosunku 2:2:2:1:1).

W badaniu oceniano powtarzalność serii między trzema partiami szczepionki VaxigripTetra, odpowiedź immunologiczną poszczególnych szczepów, a także bezpieczeństwo. Definicje poszczególnych punktów końcowych i uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki badania GQM11 (Sesay 2017); QIV (VaxigripTetra) vs TIV**

Punkt końcowy i definicja	Wynik oceny
<p><b>Powtarzalność serii pomiędzy partiami produktu QIV</b> (ang. <i>lot-to-lot consistency</i>) – brak istotnej zmienności stwierdzany gdy stosunek GMTR pomiędzy partiami wynosi pomiędzy 0,667 i 1,5 dla każdego z porównań</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano równoważność (<i>equivalence</i>) każdego z 4 szczepów QIV pomiędzy trzema różnymi partiami produktu VaxigripTetra</li> </ul>
<p><b>Odpowiedź immunologiczna</b> – nie mniejszą skuteczność szczepionki (<i>non-inferiority</i>) stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV była &gt; 0,67 – wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) stwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV wyniosła &gt; 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano nie mniejszą skuteczność (<i>non-inferiority</i>) szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów obecnych w obu szczepionkach</li> <li>wykazano wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów dla wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV</li> <li>wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) QIV wobec TIV wykazano zarówno w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) jak i starszych (&gt; 60 lat)</li> <li>odpowiedź immunologiczna w podgrupach wyróżnionych na podstawie chorób towarzyszących (tj. przewlekłe zaburzenia oddechowe, serca, nerek, metaboliczne lub hematologiczne) była porównywalna do obserwowanej w populacji ogólnej</li> </ul>

W badaniu wykazano równoważność (powtarzalność serii) pomiędzy poszczególnymi partiami produktu VaxigripTetra dla każdego szczepu. Wykazano również nie mniejszą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów obecnych w obu szczepionkach oraz wyższą skuteczność QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów dla wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV. W podgrupie osób > 60. roku życia uzyskano podobne wyniki.

#### Szczepionka QIV vs PBO – badania z randomizacją

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające szczepionkę QIV w porównaniu do PBO, u osób starszych (> 60. roku życia) – próbę Govaert 1994, opisaną w trzech publikacjach: Govaert 1993 (ocena bezpieczeństwa), Govaert 1994 (ocena skuteczności klinicznej) oraz Govaert 1994a (ocena immunogenności). W próbie wzięto pod uwagę 34 lekarzy rodzinnych z 15 ośrodków, uwzględniając ich pacjentów w wieku > 60 lat, o których nie było informacji, że należą do grup wysokiego ryzyka (współistniejąca choroba serca lub płuc, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek lub przewlekłe zakażenie gronkowcowe), u których nie zastosowano wcześniej szczepienia przeciw grypie.

W badaniu Govaert 1994 skuteczność kliniczną oceniano w kontekście ryzyka wystąpienia grypy u osób otrzymujących szczepionkę lub placebo; w badaniu wykonano również ocenę parametrów serologicznych – seroprotekcji oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT). Próbkę krwi do badania przeciwciał pobierano przed iniekcją szczepionki/placebo (próbka S1), trzy tygodnie później (próbka S2), oraz po 5 miesiącach od pobrania pierwszej próbki (S3). Dodatkowo, w przypadku podejrzenia objawów grypy, pobierano kolejną próbkę krwi (S4) i następną po 3 tygodniach (S5). W obliczeniach seroprotekcji oraz GMT, wprowadzono korekcję względem miana przeciwciał obecnego w pierwszej próbce (S1). Ocena laboratoryjna była wykonywana niezależnie przez dwóch techników.

##### 1) Grypa lub choroba grypopodobna

W próbie Govaert 1994 lekarze rodzinni rejestrowali objawy u osób z chorobą grypopodobną (ILI – influenza-like illness), gdy było to możliwe pobierano próbki laboratoryjne w czasie tej wizyty oraz trzy tygodnie później (S4 i S5), by ocenić przyrost przeciwciał przeciw grypie.

W próbie Govaert 1994 autorzy przedstawili liczbę i odsetek osób, u których odnotowano grypę lub chorobę grypopodobną, zdiagnozowaną według różnych kryteriów. Wyróżniono cztery kryteria – rozpoznanie grypy potwierdzone serologicznie, diagnoza przez lekarza ogólnego, diagnoza według kryteriów stacji monitorującej choroby zakaźne (ang. *sentinal stations*), oraz diagnoza według kryteriów ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care).

**Tabela 23. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994**

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy <sup>#</sup> parametr (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Analiza serologiczna	927	41 (4,4%)	911	80 (8,8%)	0,50 (0,35; 0,73) p = 0,0002	-0,04 (-0,07; -0,02)	RR = 0,50 (0,35; 0,61)

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy <sup>#</sup> parametr (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
						NNT = 23 (16; 48) p = 0,0002	OR = 0,48 (0,33; 0,71) <sup>^</sup>
Diagnoza lekarza ogólnego	927	17 (1,8%)	911	31 (3,4%)	0,54 (0,30; 0,97) p = 0,0381	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 64 (34; 919) p = 0,0352	RR = 0,53 (0,39; 0,73) OR = 0,52 (0,29; 0,95) <sup>^</sup>
Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących	927	62 (6,7%)	911	89 (9,8%)	0,68 (0,50; 0,93) p = 0,0170	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 33 (18; 176) p = 0,0162	RR = 0,69 (0,50; 0,87) OR = 0,64 (0,46; 0,91) <sup>^</sup>
Diagnoza wg ICHPPC-2	927	108 (11,7%)	911	129 (14,2%)	0,82 (0,65; 1,04) p = 0,1092	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1085	RR = 0,83 (0,65; 1,05) OR = 0,78 (0,59; 1,02) <sup>^</sup>
<b>Wyniki dla okresu wzmożonej aktywności wirusów grypy (49 tydzień 1991 roku – 6 tydzień 1992 roku), ocena przedstawiona w publikacji</b>							
<b>Analiza serologiczna</b>	<b>RR = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68)</b>						
<b>Diagnoza lekarza ogólnego</b>	<b>RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87)</b>						
<b>Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących</b>	<b>RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61)</b>						
<b>Diagnoza wg ICHPPC-2</b>	<b>RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00)</b>						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>loraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia). <sup>#</sup>Autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób

Ogółem, częstość występowania grypy w analizowanej populacji była niska (nie przekroczyła 15% w grupie kontrolnej, nieotrzymującej szczepienia), przy czym w każdym rozpatrywanym przypadku odsetek osób, u których wystąpiła grypa był niższy w grupie szczepionej. Dla rozpoznania potwierdzonego serologicznie, diagnozy przez lekarza rodzinnego oraz diagnozy na podstawie kryteriów stacji monitorujących epidemiologię grypy, ryzyko zachorowania na grypę lub chorobę grypopodobną było istotnie statystycznie niższe po zastosowaniu szczepionki QIV.

W przypadku grypy (lub choroby grypopodobnej) rozpoznawanej serologicznie oraz przez lekarza ogólnego, zastosowanie szczepionki QIV około dwukrotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia choroby: odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), p = 0,0381. Wskaźniki NNT dla tych porównań wyniosły odpowiednio 23 (95% CI: 16; 48) oraz 64 (95% CI: 34; 919), co oznacza, że szczepiąc QIV odpowiednio 23 oraz 64 osoby, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej (diagnozowanych badaniem serologicznym lub przez lekarza ogólnego) w porównaniu do braku szczepienia. Analiza statystyczna przedstawiona w publikacji dała zbliżone rezultaty, również istotne statystycznie: RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,61) i OR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) dla diagnozy według analizy serologicznej, oraz RR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73) i OR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,95) dla diagnozy przez lekarza. Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych wg stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były mniejsze, lecz wciąż znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0170, NNT = 33 (95% CI: 18; 176). Wynik był zbliżony do tego raportowanego przez autorów publikacji, RR = 0,69 (95% CI: 0,50; 0,87) oraz OR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,91).

Największy odsetek przypadków grypy został rozpoznany według kryteriów klinicznych ICHPPC-2: 11,7% vs 14,2%; QIV vs PBO; jednak obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie: RR = 0,82 (95% CI: 0,65; 1,04), p = 0,1092. Wyniki te potwierdzały RR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05) oraz OR = 0,78 (95% CI: 0,59; 1,02). Autorzy zaznaczyli jednak, że gdy analizowano ryzyko wystąpienia grypy według tych kryteriów w okresie wzmożonej aktywności wirusów grypy, przez co wzrastało prawdopodobieństwo, że analizowane są zachorowania na grypę, a nie objawy zwykłego przeziębienia (49 tydzień 1991 roku do 6 tygodnia 1992), wyniki również były istotne statystycznie, jak przy pozostałych kryteriach: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00). W tym okresie ryzyko wystąpienia grypy według pozostałych kryteriów również było istotnie niższe w grupie szczepionej wobec placebo, RR = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68), RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87) oraz RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61) odpowiednio dla diagnozy serologicznej, lekarza rodzinnego oraz stacji monitorujących.

W badaniu podano, że w większości przypadków diagnoza grypy według kryteriów klinicznych nie pokrywała się z diagnozą według kryteriów serologicznych – część przypadków klinicznych była rejestrowana jako grypa przy braku potwierdzenia serologicznego, a w części przypadków obserwowano odpowiedź serologiczną

na zakażenie, ale bez objawów klinicznych, zwłaszcza u osób z niższymi mianami przeciwciał ochronnych. W przypadku jednak, gdy oba kryteria rozpoznania były spełnione – potwierdzenie serologiczne i objawy kliniczne (16 vs 38 uczestników, QIV vs PBO), obserwowano największą efektywność szczepienia: RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74).

**Tabela 24. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg spełnienia określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994**

Diagnoza grypy		QIV		PBO		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Ocena badaczy RR (95% CI)
kryteria kliniczne	kryteria serologiczne	N	n (%)	N	n (%)			
tak	nie	927	107 (11,5%)	911	115 (12,6%)	0,91 (0,71; 1,17) p = 0,4773	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4772	0,92 (0,72; 1,17)
nie	tak	927	25 (2,7%)	911	42 (4,6%)	<b>0,58 (0,36; 0,95)</b> p = 0,0308	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 53 (28; 505) p = 0,0288	<b>0,59 (0,36; 0,96)</b>
tak	tak	927	16 (1,7%)	911	38 (4,2%)	<b>0,41 (0,23; 0,74)</b> p = 0,0027	<b>-0,02 (-0,04; -0,01)</b> NNH = 41 (26; 112) p = 0,0019	<b>0,42 (0,23; 0,74)</b>

W ramach badania Govaert 1994 przeprowadzono analizę wrażliwości w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia ryzyka, płci, wieku oraz wcześniejszego szczepienia. Ogółem, częstość występowania grypy była podobna w wyróżnionych podgrupach, co w całej ocenianej populacji. Z wyjątkiem osób  $\geq 70$  roku życia, szczepione osoby miały wyraźnie mniejsze ryzyko zachorowania na grypę niż ci otrzymujący placebo. We wspomnianej podgrupie nie stwierdzono znamiennej różnicy między szczepionką a placebo, co mogło wynikać z jej małej liczebności. W przypadku uczestników otrzymujących szczepienie w poprzednich sezonach, grypa potwierdzona serologicznie wystąpiła jedynie u 0,9% osób, w porównaniu do 5,1% wśród osób wcześniej nieszczepionych.

**Tabela 25. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach wiekowych; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994**

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy <sup>#</sup> RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Osoby w wieku 60-69 lat</b>							
Analiza serologiczna	628	27 (4,3%)	626	62 (9,9%)	<b>0,43 (0,28; 0,67)</b> p = 0,0002	<b>-0,06 (-0,08; -0,03)</b> NNH = 18 (12; 37) p = 0,0001	<b>0,43 (0,28; 0,67)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	643	9 (1,4%)	647	22 (3,4%)	<b>0,41 (0,19; 0,89)</b> p = 0,0235	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 50 (28; 299) p = 0,0186	<b>0,41 (0,19; 0,88)</b>
Diagnoza wg stacji monitorujących	644	47 (7,3%)	646	73 (11,3%)	<b>0,65 (0,46; 0,92)</b> p = 0,0143	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNH = 25 (14; 119) p = 0,0131	<b>0,64 (0,45; 0,91)</b>
Diagnoza wg ICHPPC-2	646	84 (13,0%)	644	105 (16,3%)	0,80 (0,61; 1,04) p = 0,0947	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,0933	0,80 (0,61; 1,04)
<b>Osoby <math>\geq 70</math> roku życia</b>							
Analiza serologiczna	269	14 (5,2%)	265	18 (6,8%)	0,77 (0,39; 1,51) p = 0,4411	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4397	0,77 (0,39; 1,51)
Diagnoza lekarza ogólnego	276	8 (2,9%)	265	9 (3,4%)	0,85 (0,33; 2,18) p = 0,7404	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7405	0,85 (0,33; 2,17)
Diagnoza wg stacji monitorujących	273	15 (5,5%)	267	16 (6,0%)	0,92 (0,46; 1,82) p = 0,8036	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8036	0,90 (0,46; 1,79)
Diagnoza wg ICHPPC-2	276	24 (8,7%)	264	24 (9,1%)	0,96 (0,56; 1,64) p = 0,8718	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8719	0,96 (0,56; 1,66)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>†</sup>Iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia); <sup>#</sup>Autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób.

Obserwowano zmniejszenie ryzyka pojawienia się grypy według danej definicji po szczepieniu QIV i w populacji osób w wieku 60-69 lat obserwowano znamienne statystycznie różnice w obrębie definicji serologicznej, diagnozy

lekarza ogólnego oraz diagnozy według stacji monitorujących, natomiast w podgrupie chorych  $\geq 70$  r.ż. nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

## 2) Uzyskanie seroprotekcji (SPR)

Za ochronne miano w stosunku do antygenów wirusa typu A uznano wartości testu hemaglutyniny wynoszące  $\geq 100$  (zalecana wartość), natomiast dla wirusa typu B – miano  $\geq 200$  (zgodnie z wcześniejszymi badaniami).

Spośród wszystkich uczestników badania (N = 1838), w przypadku 47 (2,6%) dane odnośnie do parametrów serologicznych nie były dostępne – część z powodu utraty chorych z obserwacji (13 [0,7%] vs 9 [0,5%], QIV vs PBO), a część z powodu braku próbek krwi (12 [0,7%] vs 13 [0,7%], QIV vs PBO).

Seroprotekcja wyjściowo występowała u niewielkiego odsetka uczestników badania (10% lub mniej), i nie było istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym odsetku. Po 3 tygodniach od iniekcji (próbki S2), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w przypadku każdego z antygenów stosowanych w czterowalentnej szczepionce w badaniu Govaert 1994 odnotowano znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji – około 20-krotnie wyższe, RR w zakresie od 21,45 do 23,46.

W podgrupie osób, które wcześniej nie otrzymywały szczepienia, obserwowano silniejszą odpowiedź immunologiczną i wyższą seroprotekcję, niż u osób wcześniej szczepionych.

**Tabela 26. Uzyskanie seroprotekcji; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a)**

Szczep	QIV		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Przed zastosowaniem interwencji (próbka S1)</b>						
H1N1	907	27 (3,0%)	898	27 (3,0%)	0,99 (0,59; 1,67) p = 0,9703	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9703
H3N2	907	18 (2,0%)	898	27 (3,0%)	0,66 (0,37; 1,19) p = 0,1670	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1639
B Yamagata	907	73 (8,0%)	899	63 (7,0%)	1,15 (0,83; 1,59) p = 0,4025	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4018
B Victoria	907	91 (10,0%)	900	90 (10,0%)	1,00 (0,76; 1,32) p = 0,9813	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9813
<b>Po zastosowaniu interwencji (próbka S2)</b>						
H1N1 (A/Singapore/6/86)	907	390 (43,0%)	898	18 (2,0%)	<b>21,45 (13,50; 34,10)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,38; 0,44)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
H3N2 (A/Beijing/358/89)	907	617 (68,0%)	898	27 (3,0%)	<b>22,63 (15,56; 32,89)</b> p < 0,0001	<b>0,65 (0,62; 0,68)</b> NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001
B Yamagata (B/Panama/45/90)	907	426 (47,0%)	899	18 (2,0%)	<b>23,46 (14,77; 37,25)</b> p < 0,0001	<b>0,45 (0,42; 0,48)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
B Victoria (B/Beijing/1/87)	907	408 (45,0%)	900	18 (2,0%)	<b>22,49 (14,16; 35,73)</b> p < 0,0001	<b>0,43 (0,40; 0,46)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Spośród wszystkich uczestników badania (N = 1838), w przypadku 47 (2,6%) dane odnośnie do parametrów serologicznych nie były dostępne – część z powodu utraty chorych z obserwacji (13 [0,7%] vs 9 [0,5%], QIV vs PBO), a część z powodu braku próbek krwi (12 [0,7%] vs 13 [0,7%], QIV vs PBO).

Seroprotekcja wyjściowo występowała u niewielkiego odsetka uczestników badania (10% lub mniej), i nie było istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym odsetku. Po 3 tygodniach od iniekcji (próbki S2), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w przypadku każdego z antygenów stosowanych w czterowalentnej szczepionce w badaniu Govaert 1994 odnotowano znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji – około 20-krotnie wyższe, RR w zakresie od 21,45 do 23,46.

W podgrupie osób, które wcześniej nie otrzymywały szczepienia, obserwowano silniejszą odpowiedź immunologiczną i wyższą seroprotekcję, niż u osób wcześniej szczepionych.

## 3) Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

GMT wyznaczano jako średnią geometryczną logarytmu miana przeciwciał w próbkach S1 (przed iniekcją) oraz S2 (po 3 tygodniach od iniekcji). Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej. EMA zaleca, aby obserwowane wartości GMTR u osób > 60 roku życia wynosiły > 2,0, a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio > 2,5 (EMA 1997). W tabeli na zielono zaznaczono wartości GMTR spełniające kryteria EMA.

**Tabela 27. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a)**

Badanie	GMT (95% CI)								Istotność statystyczna QIV vs PBO
	QIV				PBO				
	N	Próbka S1	Próbka S2	GMTR	N	Próbka S1	Próbka S2	GMTR	
H1N1 (A/Singapore/6/86)	907	8 (7; 8)	73 (66; 82)	9,1	898	7 (7; 8)	11 (10; 11)	1,6	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001
H3N2 (A/Beijing/358/89)	907	9 (9; 10)	217 (194; 245)	24,1	898	10 (9; 10)	12 (11; 12)	1,2	S1: p = 0,36 S2: p < 0,001
B Yamagata (B/Panama/45/90)	907	20 (18; 22)	194 (179; 211)	9,7	898	19 (17; 21)	14 (13; 14)	0,7	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001
B Victoria (B/Beijing/1/87)	907	20 (18; 22)	169 (154; 186)	8,5	898	20 (18; 23)	14 (13; 14)	0,7	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001

Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny wzrost GMT w stosunku do wartości z próbek pobranych przed badaniem (S1), podczas gdy po podaniu placebo GMT pozostawało niemal bez zmian. Największy wzrost odnotowano dla antygenów H3N2: od 9 (95% CI: 9; 10) do 217 (95% CI: 194; 245). Ogółem, wyjściowe GMT było wyższe w stosunku do wirusa linii B (około 20) w porównaniu do szczepów A (7-10). Wartości GMTR dla poszczególnych szczepów szczepionki QIV wyniosły od 8,5 do 24,1 – kryteria EMA dla istotnej odpowiedzi immunologicznej zostały spełnione w każdym przypadku, co oznacza że stwierdzono odpowiedni wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom każdego ze szczepów wirusa grypy. Natomiast w grupie placebo GMTR wynosiło od 0,7 do 1,6, w zależności od ocenianego szczepu.

W stosunku do grupy placebo nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w GMT przed podaniem interwencji, natomiast po podaniu, GMT w grupie otrzymujących szczepionkę była istotnie większa ( $p < 0,001$ ) wśród osób otrzymujących QIV, w porównaniu do PBO.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono badania Pepin 2013, Treanor 2017 i Greenberg 2017, ponieważ wszystkie zawierały ocenę wyników zdarzeń niepożądanych ze stratyfikacją ze względu na wiek uwzględniając podgrupę osób starszych. Dodatkowo przy opisie badania Pepin 2013 dołączono analizę zdarzeń niepożądanych występujących w populacji ogólnej (18-60 i  $\geq 60$  r.ż.), ponieważ jest to jedyne badanie, w którym interwencją jest czterowalentna szczepionka VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna).

W poniższych badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (ang. unsolicited adverse events) i wcześniej wytypowane jako spodziewane zdarzenia niepożądane (solicited adverse events). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólne. Do ogólnych zaliczono: gorączkę, ból głowy, złe samopoczucie, ból mięśni, dreszcze, nudności i wymioty. Objawy miejscowe zgłaszane przez uczestników badania dotyczyły bólu w miejscu iniekcji, rumienia (lub zaczerwienienia), obrzęku, stwardnienia i zasinień. Wszystkie objawy były określane stopniem zaawansowania. Obrzęk, zaczerwienienie, zasinienie i stwardnienie opisywane ze względu na wielkość średnicy zajętej powierzchni skóry:

- 1. stopień: 25 - 50 mm,
- 2. stopień: 51 – 100 mm,
- 3. stopień: > 100 mm.

Gorączka:

- 1. stopień: 38,0 – 38,4°C,
- 2. stopień: 38,5 – 38,9°C,
- 3. stopień:  $\geq 39^\circ\text{C}$ .

Pozostałe objawy stopniowane w zależności od wpływu na codzienną aktywność np.:

- 1. stopień: dobra tolerancja objawów, nie wpływa na codzienną aktywność,
- 2. stopień: dyskomfort, nieznaczny wpływ na codzienną aktywność,
- 3. stopień: znaczący wpływ na codzienną aktywność.

1) Pepin 2013

Informacje o liczbie oraz odsetku osób > 60 r.ż. z określonymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w czasie trwania badania *Pepin 2013* zebrano w tabeli poniżej. Badanie Pepin 2013 przedstawia wyniki analizy

bezpieczeństwa porównując szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną (łącznie dla TIV-Vic i TIV-Yam).

**Tabela 28. Liczba i odsetek uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Pepin 2013 w grupie > 60 r.ż.**

AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)#		
<b>Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe</b>						
<b>Gorączka</b>	556	4 (0,7%)	226	4 (1,8%)	0,41 (0,10; 1,61) p = 0,2002	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2676
<b>Ból głowy</b>	556	90 (16,2%)	226	31 (13,7%)	1,18 (0,81; 1,72) p = 0,3902	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3726
<b>Złe samopoczucie</b>	556	42 (7,6%)	226	18 (8,0%)	0,95 (0,56; 1,61) p = 0,8448	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8465
<b>Ból mięśni</b>	556	86 (15,5%)	226	25 (11,1%)	1,40 (0,92; 2,12) p = 0,1157	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0889
<b>Dreszcze</b>	556	23 (4,1%)	226	15 (6,6%)	0,62 (0,33; 1,17) p = 0,1425	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1786
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu podania</b>						
<b>Ból</b>	556	167 (30,0%)	226	57 (25,2%#)	1,19 (0,92; 1,54) p = 0,1842	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1667
<b>Rumień</b>	556	35 (6,3%)	226	15 (6,6%)	0,95 (0,53; 1,70) p = 0,8592	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8607
<b>Obrzęk</b>	556	21 (3,8%)	226	7 (3,1%)	1,22 (0,53; 2,83) p = 0,6440	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6292
<b>Stwardnienie</b>	556	20 (3,6%)	226	4 (1,8%)	2,03 (0,70; 5,88) p = 0,1907	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1216
<b>Zasinienie</b>	556	2 (0,4%)	226	0 (0,0%)	2,04 (0,10; 42,28) p = 0,6455	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3926

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Dane odczytano z wykresu i obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród uczestników > 60 r.ż. najczęściej zgłaszanym AEs w grupie QIV był ból głowy, który zgłosiło 16,5% osób, w porównaniu do 13,7% w grupie TIV. Ból głowy, złe samopoczucie i ból mięśni występowały częściej po otrzymaniu QIV. Gorączka i dreszcze były częściej zgłaszane po podaniu TIV, jednakże różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej. W zakresie objawów miejscowych najczęściej zgłaszano ból w miejscu wstrzyknięcia, który dotyczył 30% osób z grupy QIV i 25,2% osób z grupy TIV. Wśród objawów miejscowych, wszystkie wymienione pojawiały się częściej po zastosowaniu QIV, nie osiągając jednak progu istotności statystycznej dla różnic między grupami. W badaniu odnotowano jeden przypadek zapalenia nerwów, który pojawił się po szczepieniu TIV-Yam, jednak nie został uznany przez badaczy za związany z interwencją.

Wśród osób uczestniczących z grupy QIV stwierdzono jeden przypadek nagłego zdarzenia niepożądanego (w ciągu 30 min od podania) – nudności o nasileniu 2. stopnia, uznany za związany z interwencją.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Pepin 2013 dotyczyła zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano dwa przypadki zgonów w grupie QIV u osób > 60 r.ż., niezwiązane z interwencją (jeden z powodu zawału serca, a drugi w wyniku raka piersi). Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Informacje o liczbie i odsetku uczestników badania Pepin 2013 zgłaszających AEs dla populacji ogólnej zamieszczone są w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej, badanie Pepin 2013**

AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe</b>						
<b>Gorączka</b>	1115	41 (2,8%)	499	15 (3,0%)	1,22 (0,68; 2,19) p = 0,4973	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4798
<b>Ból głowy</b>	1115	539 (48,3%)	499	222 (44,5%)	1,09 (0,97; 1,22) p = 0,1580	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1508
<b>Złe samopoczucie</b>	1115	278 (24,9%)	499	119 (23,8%)	1,05 (0,87; 1,26) p = 0,6409	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6380



AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Ból mięśni</b>	1115	511 (45,8%)	499	185 (37,1%)	<b>1,24 (1,08; 1,41)</b> p = 0,0015	<b>0,09 (0,04; 0,14)</b> NNH = 12 (8; 28) p = 0,0009
<b>Dreszcze</b>	1115	174 (15,6%)	499	72 (14,4%)	1,08 (0,84; 1,39) p = 0,5446	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5383
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu podania</b>						
<b>Ból</b>	1115	1002 (89,9%)	499	387 (77,6%)	<b>1,16 (1,10; 1,22)</b> p < 0,0001	<b>0,12 (0,08; 0,16)</b> NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
<b>Rumień</b>	1115	197 (17,7%)	499	94 (18,8%)	0,94 (0,75; 1,17) p = 0,5712	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5758
<b>Obrzęk</b>	1115	112 (10,0%)	499	43 (8,6%)	1,17 (0,83; 1,63) p = 0,3704	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3556
<b>Stwardnienie</b>	1115	125 (11,2%)	499	46 (9,2%)	1,22 (0,88; 1,68) p = 0,2323	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2139
<b>Siniak</b>	1115	31 (2,8%)	499	9 (1,8%)	1,54 (0,74; 3,21) p = 0,2482	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2064

W powyższym opracowaniu uwzględniono analizę bezpieczeństwa przedstawioną w badaniu Pepin 2013 zarówno z uwzględnieniem stratyfikacji ze względu na wiek (> 60 r.ż.) jak i dla populacji ogólnej, ponieważ jest to jedyne badanie, którego ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy VaxigripTetra. W populacji ogólnej zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej po otrzymaniu QIV niż TIV. Najczęściej odnotowywano ból głowy, który pojawił się u 48,3% osób z grupy VaxigripTetra i 44,5% osób, które zostały zaszczepione, jedną ze szczepionek kontrolnych. Ból mięśni w grupie QIV zgłaszało 45,8% osób, w porównaniu z 37,1% w grupie TIV, co przekładało się na istotny wzrost ryzyka pojawienia się tego AE po podaniu ocenianej interwencji, RR = 1,24 (95% CI: 1,08; 1,41) p = 0,0015.

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń miejscowych było zbliżone w obu grupach, z nieznacznie większą częstotliwością wśród osób, które otrzymały VaxigripTetra, jedynie rumień zgłosiło więcej osób po podaniu TIV (18,8%) w porównaniu z QIV (17,7%). Najczęstszym AE miejscowym zgłaszanym w grupie QIV był ból w miejscu wstrzyknięcia, który raportowano istotnie częściej niż w grupie TIV, RR = 1,16 (95% CI: 1,10; 1,22) p < 0,0001.

## 2) Treanor 2017

**Tabela 30. Liczebność i odsetek uczestników ≥ 65 r.ż. zgłaszających zdarzenia niepożądane podczas badania Treanor 2017**

AE	QIV		TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)*		
<b>Miejscowe AEs wytypowane wcześniej (spodziewane, z ang. solicited local adverse reactions)</b>										
<b>Ból</b>	867	213 (24,6%)	436	100 (22,9%)	1,07 (0,87; 1,32) p = 0,5170	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5120	434	92 (21,2%)	1,16 (0,93; 1,44) p = 0,1800	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1685
<b>Zaczerwienienie</b>	867	37 (4,3%)	436	9 (2,1%)	<b>2,07 (1,01; 4,24)</b> p = 0,0478	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 46 (25; 325) p = 0,0227	434	7 (1,6%)	<b>2,65 (1,19; 5,89)</b> p = 0,0171	<b>0,03 (0,01; 0,04)</b> NNH = 38 (23; 117) p = 0,0037
<b>Obrzęk</b>	867	28 (3,2%)	436	8 (1,8%)	1,76 (0,81; 3,83) p = 0,1540	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1128	434	7 (1,6%)	2,00 (0,88; 4,55) p = 0,0971	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0578
<b>Ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej (spodziewane, z ang. solicited systemic symptoms)</b>										
<b>Ból głowy</b>	867	73 (8,4%)	436	31 (7,1%)	1,18 (0,79; 1,77) p = 0,4122	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3983	434	34 (7,8%)	1,07 (0,73; 1,59) p = 0,7173	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7139
<b>Złe samopoczucie</b>	867	38 (4,4%)	436	22 (5,0%)	0,87 (0,52; 1,45) p = 0,5900	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5982	434	22 (5,1%)	0,86 (0,52; 1,44) p = 0,5779	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5866
<b>Ból mięśni</b>	867	109 (12,6%)	436	61 (14,0%)	0,90 (0,67; 1,20) p = 0,4722	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4796	434	53 (12,2%)	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8530	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8522

AE	QIV		TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)*		
Dreszcze	867	17 (2,0%)	436	9 (2,1%)	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,8997	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9006	434	6 (1,4%)	1,42 (0,56; 3,57) p = 0,4583	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4295
Nudności	867	14 (1,6%)	436	8 (1,8%)	0,88 (0,37; 2,08) p = 0,7711	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7756	434	9 (2,1%)	0,78 (0,34; 1,78) p = 0,5544	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5695
Wymioty	867	4 (0,5%)	436	0 (0,0%)	4,53 (0,24; 83,97) p = 0,3104	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1148	434	3 (0,7%)	0,67 (0,15; 2,97) p = 0,5955	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6169
Gorączka	867	2 (0,2%)	436	4 (0,9%)	0,25 (0,05; 1,37) p = 0,1101	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1566	434	2 (0,5%)	0,50 (0,07; 3,54) p = 0,4882	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5268

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Treanor 2017 ocena bezpieczeństwa została przedstawiona oddzielnie dla osób 18-64 i  $\geq 65$  roku życia. W niniejszej analizie uwzględniono tylko starszych uczestników ( $\geq 65$  r.ż.), nie przedstawiono wyników dla populacji ogólnej. W publikacji porównywano szczepionkę QIV osobno z TIV-Vic i TIV-Yam.

Porównanie QIV z TIV-Vic wykazało, że AEs miejscowe pojawiają się częściej w grupie QIV. Najczęściej obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, który dotyczył 24,6% osób po otrzymaniu QIV i 21,2% po wstrzyknięciu TIV-Vic. Istotnie częściej dochodziło do zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie QIV w porównaniu ze szczepieniem TIV-Vic, RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89) p = 0,0171. Wśród AEs ogólnoustrojowych zmęczenie, nudności, wymioty i gorączka występowały częściej w grupie osób, które otrzymały TIV-Vic (brak istotnych różnic wobec QIV). Ból głowy, ból mięśni i dreszcze częściej były zgłaszane w grupie QIV (brak istotnych różnic wobec TIV). W zakresie AEs ogólnoustrojowych najczęściej raportowano ból mięśni, który występował u 12,6% po szczepieniu QIV w porównaniu z 12,2% po szczepieniu TIV-Vic.

Porównanie QIV z TIV-Yam wykazało, że AEs miejscowe pojawiają się częściej w ocenianej interwencji. Najczęściej odnotowywano ból w miejscu wstrzyknięcia, który w grupie TIV-Yam pojawił się u 22,9% osób. W badaniu wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po szczepieniu QIV w porównaniu z TIV-Yam, RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24) p = 0,0478. Wśród AEs ogólnoustrojowych złe samopoczucie, ból mięśni, dreszcze, nudności i gorączkę zgłaszano częściej w grupie, która otrzymała TIV-Yam niż QIV. Szczepienie QIV było związane z częstszym występowaniem bólu głowy i wymiotów, nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu analizowano częstość występowania dowolnych AEs jednak wyniki te zostały przedstawione jedynie dla populacji ogólnej bez wyodrębnienia podgrupy  $\geq 65$  r.ż., zwrócono jedynie uwagę, że w kohorcie starszej 21,2% osób zgłosiło dowolne AEs, a w populacji młodszej 20,5%. Odnotowano 6 zgonów w populacji badanej, w tym jeden w populacji starszej uznany za związany ze szczepieniem QIV (zapalenie płuc).

### 3) Greenberg 2017

Tabela 31. Liczebność i odsetek osób  $\geq 65$  r.ż. zgłaszających zdarzenia niepożądane w badaniu Greenberg 2017

AE	QIV		TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)		
<b>Reakcje w miejscu podania</b>										
Ból	225	73 (32,6%)	225	64 (28,6%)	1,14 (0,86; 1,51) p = 0,3573	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3561	225	52 (23,1%)	<b>1,40</b> <b>(1,04; 1,90)</b> p = 0,0287	<b>0,09</b> <b>(0,01; 0,18)</b> <b>NNH = 11</b> <b>(6; 91)</b> p = 0,0263
Rumień	225	6 (2,7%)	225	3 (1,3%)	2,00 (0,51; 7,90) p = 0,3226	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3119	225	3 (1,3%)	2,00 (0,51; 7,90) p = 0,3226	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3119
Oobrzęk	225	4 (1,8%)	225	3 (1,3%)	1,33 (0,30; 5,89) p = 0,7043	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7032	225	0 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,19) p = 0,1397	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0698
<b>Reakcje ogólnoustrojowe</b>										
Gorączka	225	3 (1,3%)	225	0 (0,0%)	7,00 (0,36; 134,74) p = 0,1972	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1292	225	2 (0,9%)	1,50 (0,25; 8,89) p = 0,6552	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6528

AE	QIV		TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)		
<b>Ból głowy</b>	225	30 (13,4%)	225	26 (11,6%)	1,15 (0,71; 1,89) p = 0,5683	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5677	225	26 (11,6%)	1,15 (0,71; 1,89) p = 0,5683	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5677
<b>Ogólne złe samopoczucie</b>	225	24 (10,7%)	225	14 (6,3%)	1,71 (0,91; 3,23) p = 0,0950	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,0890	225	26 (11,6%)	0,92 (0,55; 1,56) p = 0,7643	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7642
<b>Ból mięśni</b>	225	41 (18,3%)	225	41 (18,3%)	1,00 (0,68; 1,48) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000	225	32 (14,2%)	1,28 (0,84; 1,96) p = 0,2517	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2491

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Greenberg 2017 przedstawiono analizę bezpieczeństwa w podgrupie osób  $\geq 65$  lat. Wyniki dla szczepionki czterowalentnej (QIV) porównano osobno z poszczególnymi szczepionkami trójwalentnymi (TIV-Vic i TIV-Yam).

Wśród AEs miejscowych zaobserwowanych w badaniu Greenberg 2017 częściej odnotowywano je w grupie QIV w porównaniu z TIV-Vic. Najczęściej występował ból w miejscu wstrzyknięcia, 32,6% vs 28,6% dla porównania QIV vs TIV-Vic. AEs ogólnoustrojowe raportowano częściej w grupie QIV. Najczęściej występował ból mięśni zgłaszany przez 18,3% osób zarówno w grupie QIV i TIV-Vic. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości poszczególnych AEs między grupami.

Porównanie QIV z TIV-Yam wykazało istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania bólu w grupie QIV, RR = 1,40 (95% CI: 1,04; 1,90), p = 0,0287. Dla pozostałych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pomiędzy grupami.

W badaniu Greenberg 2017 nie zgłoszono ciężkich i natychmiastowych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano także żadnych zgonów. Ryzyko wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem było w grupach QIV, TIV-Vic i TIV-Yam podobne, a ich częstość wynosiła odpowiednio: 2,7%, 2,7% i 1,8%.

#### 4) Badanie GQM11 (Sesay 2017)

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu GQM11 wskazują, że ogółem wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane, a produkt VaxigripTetra miał porównywalny profil bezpieczeństwa do zarejestrowanej TIV (Vaxigrip). Nie odnotowano SAEs uznanych za związane ze szczepieniem ani AEs prowadzących do zakończenia badania. Wytypowane wcześniej (solicited) reakcje w miejscu iniekcji oraz reakcje ogólnoustrojowe raportowano z podobną częstością u osób, które otrzymały szczepionkę QIV i TIV, przy czym u osób starszych ich częstość była mniejsza (odpowiednio 27,7% vs 25,0%) niż u osób w wieku 18-60 lat (58,1% vs 57,6%). Najczęściej zgłaszanym AEs był ból w miejscu iniekcji, a w dalszej kolejności: ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, rumień, stwardnienie, obrzęk i zasinienie w miejscu iniekcji.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania GQM11 (Sesay 2017); QIV (VaxigripTetra) vs TIV**

Punkt końcowy	Wynik oceny
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>wytypowane wcześniej (solicited) reakcje w miejscu iniekcji oraz reakcje ogólnoustrojowe – raportowano z podobną częstością u osób z grup QIV i TIV, odpowiednio 58,1% vs 57,6% w podgrupie osób w wieku 18-60 lat i 27,7% vs 25,0% w podgrupie osób starszych</li> <li>najczęstsze AEs: ból w miejscu iniekcji (zarówno u dorosłych jak i starszych), a w dalszej kolejności: ból głowy, ból mięśni i złe samopoczucie, a także rumień, stwardnienie, obrzęk i zasinienie w miejscu iniekcji</li> <li>większość AEs występowała w czasie pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała po 1-3 dniach, były to AEs o nasileniu 1 stopnia</li> <li>dowolne AEs (<i>unsolicited</i>) – raportowano z podobną częstością u osób z grup QIV i TIV, w każdej podgrupie wiekowej – dorośli (26,7% dla QIV vs 26,3% dla TIV) i starsi (15,2% dla QIV vs 12,0% TIV), najczęściej raportowano ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, dreszcze i gorączka</li> <li>ogółem AEs występowały z mniejszą częstością u osób starszych niż u dorosłych</li> <li>nie odnotowano SAEs uznanych za związane ze szczepieniem ani AEs prowadzących do zakończenia badania</li> <li>wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane, nie stwierdzono żadnych niepokojących zdarzeń niepożądanych</li> <li>QIV (VaxigripTetra) miał porównywalny profil bezpieczeństwa do zarejestrowanej TIV (Vaxigrip)</li> </ul>

W badaniu wykazano równoważność (powtarzalność serii) pomiędzy poszczególnymi partiami produktu VaxigripTetra dla każdego szczepu. Wykazano również nie mniejszą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów obecnych w obu szczepionkach oraz wyższą skuteczność QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów dla wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV. W podgrupie osób > 60. roku życia uzyskano podobne wyniki.

Ogółem wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane, a produkt VaxigripTetra miał porównywalny profil bezpieczeństwa do zarejestrowanej TIV (Vaxigrip). Nie odnotowano SAEs uznanych za związane

ze szczepieniem ani AEs prowadzących do zakończenia badania. Wytypowane wcześniej (solicited) reakcje w miejscu iniekcji oraz reakcje ogólnoustrojowe raportowano z podobną częstością u osób, które otrzymały szczepionkę QIV i TIV, przy czym u osób starszych ich częstość była mniejsza (odpowiednio 27,7% vs 25,0%) niż u osób w wieku 18-60 lat (58,1% vs 57,6%). Najczęściej zgłaszanym AEs był ból w miejscu iniekcji, a w dalszej kolejności: ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, rumień, stwardnienie, obrzęk i zasinienie w miejscu iniekcji.

#### 5) Szczepionka QIV vs PBO – badania z randomizacją

Informacje dotyczące bezpieczeństwa wśród osób uczestniczących w badaniu Govaert 1994 przedstawiono w osobnej publikacji, Govaert 1993. Bezpieczeństwo oceniano w ramach kwestionariusza (rozsyłanego do uczestników po 4 tygodniach od szczepienia), pytając uczestników o zdarzenia niepożądane, które odnotowali w ciągu 48 godzin od podania szczepionki. Spośród 1838 osób uczestniczących w badaniu, 1806 (98,3%) wypełniło kwestionariusz. Odnotowano 1 zgon z powodu zawału serca, 4 dni po podaniu placebo.

**Tabela 33. Zestawienie oceny bezpieczeństwa; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1993)**

Zdarzenia niepożądane	QIV		PBO		RR (95% CI)	RD (95% CI)	Istotność statystyczna podana przez autorów badania
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	904	210 (23,2%)	902	127 (14,1%)	<b>1,65 (1,35; 2,02)</b> p < 0,0001	<b>0,09 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001	p < 0,001
<b>Reakcje miejscowe:</b>	904	158 (17,5%)	902	66 (7,3%)	<b>2,39 (1,82; 3,14)</b> p < 0,0001	<b>0,10 (0,07; 0,13)</b> NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001	p < 0,001
Opuchlizna	904	66 (7,3%)	902	8 (0,9%)	<b>8,23 (3,98; 17,05)</b> p < 0,0001	<b>0,06 (0,05; 0,08)</b> NNH = 16 (13; 22) p < 0,0001	p < 0,001
Swędzenie	904	41 (4,5%)	902	13 (1,4%)	<b>3,15 (1,70; 5,83)</b> p = 0,0003	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> NNH = 33 (22; 66) p = 0,0001	p < 0,001
Ucieplenie	904	43 (4,8%)	902	14 (1,6%)	<b>3,06 (1,69; 5,56)</b> p = 0,0002	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> NNH = 32 (21; 63) p < 0,0001	p < 0,001
Ból przy dotknięciu	904	94 (10,4%)	902	29 (3,2%)	<b>3,23 (2,16; 4,85)</b> p < 0,0001	<b>0,07 (0,05; 0,09)</b> NNH = 14 (11; 21) p < 0,0001	p < 0,001
Ciągły ból	904	17 (1,9%)	902	8 (0,9%)	2,12 (0,92; 4,89) p = 0,0778	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0704	p = 0,07
Dyskomfort	904	23 (2,5%)	902	19 (2,1%)	1,21 (0,66; 2,20) p = 0,5377	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5370	p = 0,53
<b>Reakcje ogólnoustrojowe</b>	904	99 (11,0%)	902	85 (9,4%)	1,16 (0,88; 1,53) p = 0,2838	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2830	p = 0,34
Gorączka	904	12 (1,3%)	902	6 (0,7%)	2,00 (0,75; 5,29) p = 0,1651	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1562	P = 0,15
Ból głowy	904	44 (4,9%)	902	35 (3,9%)	1,25 (0,81; 1,94) p = 0,3063	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3050	p = 0,30
Uczucie choroby	904	58 (6,4%)	902	50 (5,5%)	1,16 (0,80; 1,67) p = 0,4347	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4341	p = 0,45
Inne zgłaszane objawy	904	33 (3,7%)	902	31 (3,4%)	1,06 (0,66; 1,72) p = 0,8061	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8060	p = 0,82

Zdarzenia niepożądane ogółem zgłosiło 210 (23,2%) osób otrzymujących szczepionkę, oraz 127 (14,1%) osób z grupy placebo, co świadczyło o istotnie większym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku podania szczepionki, o około 65% w porównaniu do braku szczepienia: RR = 1,65 (95% CI: 1,35; 2,02), p < 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 18). Wszystkie zdarzenia miały charakter łagodny i przejściowy. Autorzy badania zaznaczyli, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się między analizowanymi grupami w obrębie osób otrzymujących już wcześniej leczenie (21% vs 21%, p = 0,97). Ogółem, różnice między grupami stawały się mniejsze wraz z wiekiem uczestników. Odnotowano, że kobiety zgłaszały więcej zdarzeń niepożądanych niż mężczyźni (30% vs 15%).

Najczęściej obserwowano reakcje miejscowe (17,5% vs 7,3%, QIV vs PBO), występowały one ponad dwukrotnie częściej u osób otrzymujących szczepienie – ryzyko względne stwierdzenia takich zdarzeń w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło 2,39 (95% CI: 1,82; 3,14), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 8; 14). Reakcje ogólnoustrojowe zgłaszano rzadziej (11,0% vs 9,4%, QIV vs PBO) i nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy osobami otrzymującymi szczepienie a placebo w częstości ich występowania: RR = 1,16 (95% CI: 0,88; 1,53), p = 0,283.

Wśród miejscowych zdarzeń niepożądanych wykazano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia opuchlizny, swędzenia, ocieplenia oraz bólu przy dotknięciu, natomiast takie zdarzenia jak ciągły ból czy dyskomfort obserwowano z podobną częstością w obu grupach. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do szczepionki trójwalentnej pochodzącej z publikacji Sesay et al 2017, zaakceptowanej do druku. W powyższym badaniu porównywano immunogenność i bezpieczeństwo trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie u młodszych i starszych dorosłych z czterowalentną szczepionką.

Szczepionka czterowalentna charakteryzowała się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania miana hamowania hemaglutynacji u ocenianych osób, co szczepionki trójwalentne w zakresie antygenów dla wirusa typu A, a także wirusa typu B, gdy antygen ocenianego szczepu znajdował się w kontrolnej szczepionce TIV. Natomiast prawdopodobieństwo uzyskania miana hamowania hemaglutynacji u osoby szczepionej względem wirusa B linii, gdy kontrolna szczepionka TIV nie zawierała antygenów dla tego szczepu było większe. Dla obu szczepionek wskaźniki seroprotekcji były  $\geq 98\%$  u młodszych dorosłych i  $\geq 90\%$  u osób starszych. Szczepionka czterowalentna zwiększała stężenie seroneutralizujących przeciwciał przeciwko wszystkim trzem szczepom grypy.

Obie szczepionki były dobrze tolerowane, nie stwierdzono żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były podobne dla QIV i TIV, głównie stopnia 1 i przejściowe. Badanie wykazało, że u młodszych i starszych osób, QIV miała podobny profil bezpieczeństwa co TIV, i że obecny w czterowalentnej szczepionce drugi szczepu z linii B zapewniał lepszą immunogenność bez wpływu na immunogenność trzech szczepów TIV.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia.

###### Dorośli i osoby starsze

**Tabela 34. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz osób starszych powyżej 60. roku życia na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcje alergiczne, takie jak: rumień, pokrzywka, świąd, uogólniony świąd, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchomy	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Senność, parestezje	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne	Nadmierna potliwość	Rzadko
	Ból mięśni	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Dreszcze, gorączka, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Zmęczenie, Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	Oslabienie, objawy grypopodobne, Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko

Źródło: ChPL VaxiGripTetra

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, i od 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

**Tabela 35. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u dzieci w wieku od 9 do 17 lat na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Marudzenie <sup>1</sup> , niepokój <sup>2</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy <sup>2</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty <sup>2</sup> , ból w nadbrzuchu <sup>2</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Bardzo często
	Ból stawów <sup>2</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, dreszcze <sup>3</sup> , ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia <sup>3</sup> , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia <sup>3</sup>	Bardzo często
	Gorączka, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Zmęczenie <sup>2</sup> , ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia <sup>2</sup> , świąd w miejscu wstrzyknięcia <sup>4</sup>	Niezbyt często

<sup>1</sup>Zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat; <sup>2</sup>Zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat, <sup>3</sup>Często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat, <sup>4</sup>Zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat. Źródło: ChPL VaxiGripTetra

U dzieci w wieku od 3 do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu.

### Możliwe działania niepożądane

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra po dopuszczeniu do obrotu.

Jednakże w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip zgłaszano poniższe działania niepożądane, które mogą wystąpić u osób otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra.

- Zaburzenia układu immunologicznego

Ciężkie reakcje alergiczne: wstrząs; reakcje alergiczne: wysypka, uogólniony rumień

- Zaburzenia układu nerwowego

Zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia

- Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

### Inne szczególne populacje

Profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach.

### **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**

Na stronach internetowych URPL nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra.

### **Food and Drug Administration (FDA)**

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra.

### **European Medicines Agency (EMA)**

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra.

## **4.3. Komentarz Agencji**

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu Wnioskodawcy włączono 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV:

- Pepin 2013 – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra, w populacji osób dorosłych, dostępne wyniki immunogenności w podgrupie > 60. roku życia, wyniki bezpieczeństwa dla populacji ogólnej (≥ 18 lat) oraz w podgrupie > 60. roku życia;
- Greenberg 2017 – populacja osób ≥ 65. roku życia, wyniki immunogenności i bezpieczeństwa;
- Badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności w populacji osób starszych: Choi 2017 (≥ 60 lat), Greenberg 2013 (≥ 61 lat), Kieninger 2013 (≥ 65 lat), Treanor 2017 (≥ 65 lat); ocena bezpieczeństwa zaprezentowana była w populacji ogólnej, bez wyróżnienia wyników w podgrupie osób starszych, w związku z czym jej wyniki nie zostały zaprezentowane w raporcie – z wyjątkiem badania Treanor 2017, w którym przedstawiono również bezpieczeństwo u osób w podeszłym wieku;
- Sesay 2017 – prezentujące wyniki badania RCT GQM11 porównującego QIV (VaxigripTetra) z TIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat);

oraz 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo), w populacji osób starszych (≥ 60. roku życia): Govaert 1994 (wyniki skuteczności), Govaert 1994 (immunogenność), Govaert 1993 (bezpieczeństwo).

W ocenie immunogenności oceniano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami testowaną na podstawie hipotezy niemiejszej skuteczności QIV w porównaniu do TIV (non-inferiority) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach (w przypadku nieróżniących antygenów H1N1 oraz H3N2 porównywanie wykonywano dla połączonej grupy otrzymującej dwa warianty TIV, natomiast dla antygenów B porównywanie wykonywano ze szczepionką TIV zawierającą antygen odpowiadający szczepionce QIV), oraz hipotezy wyższości QIV w porównaniu do TIV nie zawierającej danej linii wirusa (superiority) – dla różniących szczepów B.

### **VaxigripTetra vs TIV (badanie Pepin 2013)**

#### Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV:

- szczepy nieróżniące obecne w VaxigripTetra oraz w TIV: wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miana przeciwciał;
- szczepy B różniące nieobecne w TIV: potwierdzono wyższość VaxigripTetra (*superiority*);

#### Uzyskanie seroprotekcji (SPR):

- seroprotekcję stwierdzono u > 90% osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów;
- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra vs TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie ochronnego miana przeciwciał przeciwko wirusom typu A;
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu porównywanych szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV;
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy: RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), NNT = 19 (95% CI: 10; 348), p = 0,0437 dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,16), NNT = 12 (95% CI: 8; 30), p = 0,0020 dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV niezawierającej antygenów dla tego szczepu;

#### Wystąpienie serokonwersji miana przeciwciał (SCR):

- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) produkt VaxigripTetra charakteryzował się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki TIV;
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV;
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy względem wirusa B linii Victoria: RB = 1,79 (95% CI: 1,29; 2,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p = 0,0004; a także względem wirusa B linii Yamagata: RB = 2,56 (95% CI: 1,83; 3,58), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;

#### Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT):

- zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających nieróżniące antygeny ocenianych wirusów;
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata;
- natomiast dla porównania VaxigripTetra ze szczepionką TIV niezawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, wzrost miana przeciwciał był wyższy w VaxigripTetra: 4,8 vs 2,22 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 2,18 dla wirusa linii Yamagata;

#### Istotna odpowiedź immunologiczna wg EMA oraz FDA

- w badaniu Pepin 2013, szczepionka VaxigripTetra w przypadku każdego z ocenianych szczepów przy uwzględnieniu serokonwersji, seroprotekcji oraz GMTR (stosunek GMT po i przed szczepieniem) spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (> 60 r.ż.); uzyskane wyniki spełniały również kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat), które również są bardziej rygorystyczne, co świadczy o wysokiej immunogenności szczepionki.

Dodatkowo włączono badanie GQM11 (Sesay 2017). W przypadku immunogenności szczepów różniących wykazano wyższą skuteczność QIV vs TIV w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat).

#### **QIV vs PBO**

Wyniki porównania QIV vs PBO przedstawiono na podstawie jednego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającego szczepionkę czterowalentną w porównaniu z placebo u osób starszych (> 60 r.ż.) – Govaert 1994, opisaną w trzech publikacjach: Govaert 1993, Govaert 1994 oraz Govaert 1994a. Ryzyko wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanej serologicznie oraz przez le-karza ogólnego było około dwukrotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę QIV w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), NNT = 23 (95% CI: 16; 48), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), NNT = 64 (95% CI: 34; 919), p = 0,0381. Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były także znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0170, NNT = 33 (95% CI: 18; 176).

#### Seroprotekcja (SPR)

Prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji było około 20-krotnie, istotnie wyższe w grupie QIV w porównaniu do PBO, w zakresie każdego ze szczepów wirusa grypy :

- A/H1N1: RR = 21,45 (95% CI: 13,50; 34,10), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001;
- A/H3N2: RR = 22,63 (95% CI: 15,56; 32,89), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001
- B/Yamagata: RR = 23,46 (95% CI: 14,77; 37,25), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001
- B/Victoria: RR = 22,49 (95% CI: 14,16; 35,73), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001

#### Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny przyrost GMT, różnice były statystycznie znamienne dla każdego ze szczepów w porównaniu z placebo (p < 0,001). Podobnie, w grupie QIV odnotowano dla każdego ze szczepów istotną odpowiedź immunologiczną, wartości GMTR w zakresie od 8,5 dla szczepu B/Victoria do 24,1 dla szczepu A/H3N2 spełniały kryteria EMA. Przeciwnie wyniki zaobserwowano w grupie placebo, gdzie GMTR nie spełniały kryteriów EMA.

#### **Bezpieczeństwo**

W badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (unsolicited adverse events) i wcześniej wytypowane (solicited adverse events). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólnoustrojowe.

- badanie Pepin 2013, podgrupa osób > 60. roku życia:
  - reakcje w miejscu iniekcji i AEs ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w grupie VaxigripTetra i TIV (łącznie dla TIV-Vic-Yam); najczęściej raportowano ból (30,0% vs 25,2%),



ból głowy (16,5% vs 13,7%) i ból mięśni (16,0% vs 11,1%); dla żadnego z odnotowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupami;

- w grupie VaxigripTetra raportowano jeden przypadek nagłego AEs (do 30 minut od podania): nudności o nasileniu 2. stopnia związane ze szczepionką;
- odnotowano 2 zgony w grupie VaxigripTetra, niezwiązane ze szczepionką;
- nie odnotowano ciężkich (serious) AEs związanych z leczeniem;
- badanie Treanor 2017, podgrupa osób > 65. roku życia:
  - miejscowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból (24,6% vs 22,9% vs 21,2%),
  - ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból mięśni (12,6% vs 14,0% vs 12,2%) i ból głowy (8,4% vs 7,1% vs 7,8%),
  - zaczerwienie raportowane istotnie częściej w grupie QIV vs TIV-Yam i TIV-Vic: odpowiednio RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24), p = 0,0478 i RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89), p = 0,0171,
  - pozostałe AEs raportowane z podobną częstością w każdej z grup;
- badanie Greenberg 2017, podgrupa osób ≥ 65. roku życia:
  - dla żadnego z AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupą QIV a grupami TIV,

Najczęściej raportowano: ból (32,6% vs 28,6% vs 23,1%), ból mięśni (18,3% vs 18,3% vs 14,2%), ból głowy (13,4% vs 11,6% vs 11,6%) i złe samopoczucie (10,7% vs 6,3% vs 11,6%).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia w Polsce.”

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Vaxigrip (QIV, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie), jest brak szczepienia (komparator podstawowy) oraz są inaktywowane szczepionki trójwalentne.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz świadczeniobiorcy).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

##### Horizont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy, koszty i wyniki zdrowotne szacowano dla jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego). Średni wiek pacjentów z populacji docelowej wyniósł 74 lata.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu statycznego, dotyczącego finansowania ze środków publicznych szczepionki VaxigripTetra wśród osób powyżej 65 roku życia, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z gripą w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy tj. sezonu z uśrednionymi wartościami parametrów epidemiologicznych (wskaźników zachorowalności / hospitalizacji / zgonów, rozkładu typów wirusa) obserwowanymi w sezonach popandemicznych (od 2010/11 do 2016/17). Wyniki analizy przedstawiono w przeliczeniu na populację docelową oraz w przeliczeniu na jednego zaszczepionego pacjenta. Współczynnik ICUR dla obydwu ww. ujęć jest tożsamy.

Model globalny dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie kosztów, parametrów demograficznych i epidemiologicznych, użyteczności, wyszczepialności oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej. Schemat modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.

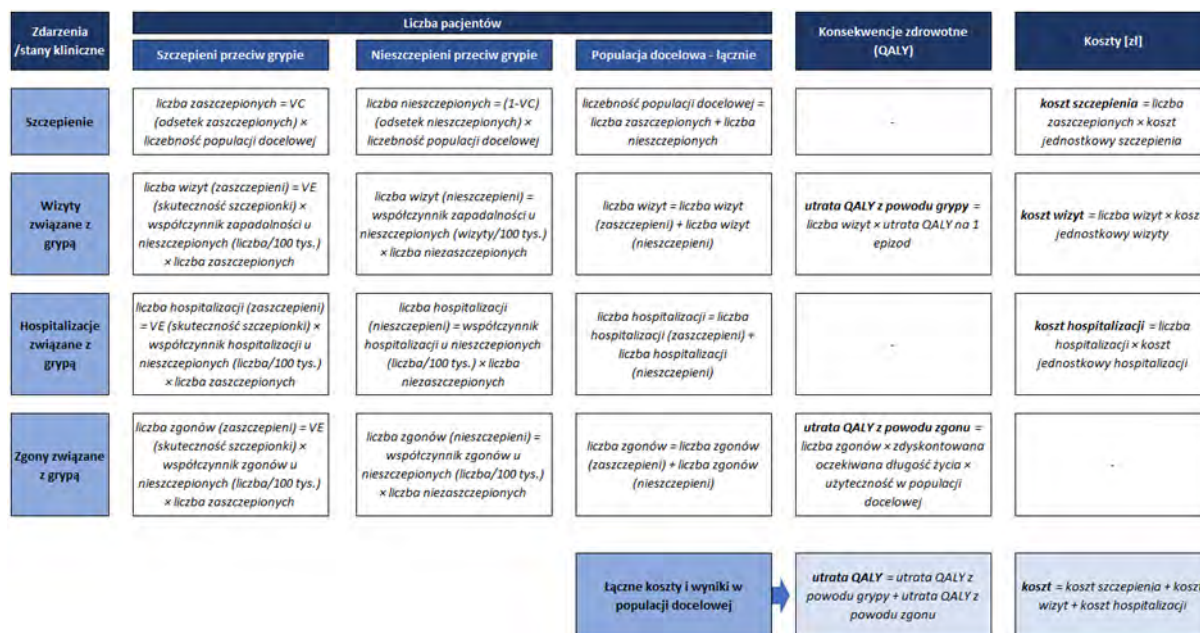


Rysunek 1. Schemat modelu Wnioskodawcy

Po otrzymaniu szczepionki przez część pacjentów z populacji docelowej (odsetka zaszczepionych - VC vaccine coverage) oszacowano konsekwencje kosztowe i zdrowotne związane z:

- szczepieniem przeciw grypie;
- wizytą u lekarza związaną z grypą;
- hospitalizacją związaną z grypą;
- zgonem powiązany z grypą

Finalny efekt ocenianej interwencji stanowił sumę QALY uzyskanych w wyniku zmniejszonej zachorowalności, zmniejszonej liczby wizyt oraz zmniejszonej umieralności związanej z grypą oszacowanych na podstawie założonej skuteczności szczepionki (VE - vaccine efficacy). Schemat kalkulacji kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych w zależności od statusu zaszczepienia przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat obliczania kosztów i wyników zdrowotnych w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka demograficzna populacji docelowej

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oszacowano liczebność populacji docelowej, przeciętne dalsze trwanie życia oraz średni wiek w populacji docelowej.

Liczebność populacji docelowej wykorzystano, aby przedstawić wyniki analizy w przeliczeniu na całą populację docelową, w celu lepszego zobrazowania kosztów i konsekwencji zdrowotnych, ze względu na stosunkowo niskie rozpowszechnienie omawianego stanu klinicznego. Na podstawie przeciętnego dalszego trwania życia oraz średniego wieku w populacji docelowej dokonano oszacowania średniej utraty lat życia z powodu zgonu osoby z populacji docelowej.

#### Wyszczepialność przeciw grypie

Wyszczepialność przeciw grypie wykorzystano w modelu w celu wyznaczenia wskaźników zachorowalności w hipotetycznych populacjach: nieszczepionej oraz całkowicie zaszczepionej. Średni odsetek zaszczepionych w populacji docelowej, dla szczepionki trójwartentnej (TIV) jak i czterowalentnej (QIV), z lat 2010/2011 - 2016/2017 określono na podstawie danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), w którym dane pochodzą od dystrybutorów.

#### Parametry epidemiologiczne

##### Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób

Na podstawie danych o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę w Polsce, publikowanych przez NIZP-PZH w ramach tygodniowych meldunków epidemiologicznych, określono liczbę wizyt u lekarza związanych z grypą dla scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką trójwartentną, odpowiadającego w modelu strategii TIV.

W analizie podstawowej założono, iż liczba wizyt związanych z grypą odpowiada zachorowalności raportowanej przez PZH, skorygowanej o udział grypy wywołanej wirusem typu A lub B wśród pacjentów badanych laboratoryjnie.

W oparciu o pracę Bayer 2014 założono odsetek zachorowań zgłaszanych do lekarza oraz przypadków niekonsultowanych. Dla przypadków grypy niekonsultowanych nie naliczono w analizie podstawowej kosztów oraz utraty użyteczności.

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

Liczbę zgonów związanych z grypą, dla scenariusza istniejącego, tj. częściowego zaszczepienia populacji szczepionką trójwalentną, odpowiadającego w modelu strategii TIV, oszacowano na podstawie danych pochodzących z modelu statystycznego FluMOMO utworzonego w oparciu o dane na temat liczby zgonów z powodu grypy w populacji docelowej z projektu EuroMOMO z sezonów 2013/14 – 2016/17. Dane na temat liczby zgonów związanych z grypą dla wcześniejszych sezonów (tj. 2010/11 – 2012/13) uzyskano z pracy Uhart 2016.

Liczbę hospitalizacji związanych z grypą oszacowano przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji określoną na podstawie średniej proporcji zgonów i hospitalizacji z powodu grypy w sezonach popandemicznych (od 2010/2011) przedstawionych w pracy Uhart 2016.

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

Rozkład częstości występowania poszczególnych rodzajów wirusa grypy w sezonach 2010/11 - 2016/17 przyjęto na podstawie tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH (częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B) oraz danych ECDC (udziały linii genetycznych wirusa grypy typu B). Parametr ten posłużył do oszacowania sezonowej liczby zdarzeń związanych z grypą oraz średniej skuteczności szczepionek w modelu.

### **Skuteczność kliniczna**

#### Skuteczność szczepionek przeciw grypie ze względu na typ wirusa

W związku z brakiem badań RCT porównujących skuteczność (VE, vaccine efficacy) szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu grypie oraz zdarzeniom związanym z grypą względem szczepionki trójwalentnej, oszacowanie skuteczności TIV oraz QIV przeprowadzono w oparciu o skuteczność szczepionek przeciw grypie względem poszczególnych szczepów wirusa zawartych w szczepionkach: A/H1N1, A/H3N2 oraz krążącego szczepu wirusa typu B – zawartego w składzie szczepionki dopasowanej do krążącego szczepu B lub niedopasowanej do szczepionki na podstawie danych uwzględnionych w badaniu wtórnym z metaanalizą skuteczności Belongia 2016. Dodatkowo założono, że 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej (wartość definiowana przez parametr  $\alpha$ ).

Założono także, iż skuteczność szczepionek w zapobieganiu zdarzeniom uwzględnionym w modelu (wizyty, hospitalizacje, zgony) będzie taka sama jak oszacowana w Belongia 2016 skuteczność w odniesieniu do potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę.

Skuteczność względem poszczególnych szczepów ważono następnie częstością występowania zdarzeń związanych z zakażeniami danym podtypem wirusa w trakcie sezonu grypowego, wyznaczoną na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, uzyskując średnią sezonową skuteczność szczepionki w modelu.

**Tabela 36. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy**

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Charakterystyka demograficzna populacji docelowej</b>			
Liczebność populacji docelowej, w tym:	6 737 185		GUS 2014
• kobiety	4 062 200		
• mężczyźni	2 674 985		
Przeciętne dalsze trwanie życia	12,17 lat		GUS 2016 Trwanie życia w 2015. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/</a>
Średni wiek w populacji docelowej	74 lata		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie GUS 2014
Wyszczepialność przeciw grypie	■		dane raportowane przez ECDC Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)
Liczba wizyt związanych z grypą / 100 tys. osób	Łącznie grypa i podejrzenia grypy (ILI)	W tym: grypa (wywołana wirusem grypy typu A lub B)	Dane PZH pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę”

	4 370,5	1 416,9	
Średni odsetek wyników dodatnich na obecność zakażenia wirusami grypy typu A i B	32,4%		Na podstawie danych z tygodniowych meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH w sezonach 2010/11 – 2016/17
Procent przypadków grypy zgłaszanych do lekarza	42%		Bayer 2014
Stała proporcja zgonów do hospitalizacji	42%		Uhart 2016
Liczba hospitalizacji związanych z grypą / 100 tys. osób	221,3		Dane pochodzące z projektu EuroMOMO - FluMOMO ( <a href="http://www.euromono.eu">www.euromono.eu</a> ), Uhart 2016
Liczba zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób	93,7		
<b>Skuteczność szczepionek przeciw grypie (VE)</b>			
Szczep wirusa grypy		Belongia 2016	
A/H1N1	62%		
A/H3N2	24%		
B, w tym:	63%		
Dopasowanie TIV do krążącego szczepu B	75,6%	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: skuteczność względem szczepu B (ogółem) = 63% (Belongia 2016); dopasowanie TIV do krążącego szczepu typu B = 50% (Chit 2015); ochrona krzyżowa: skuteczność względem niedopasowanego szczepu B $\alpha$ = 67% skuteczności względem dopasowanego szczepu B (Uhart 2016; Tricco 2013)	
Brak dopasowania TIV do krążącego szczepu B	50,4%		
<b>Średnia sezonowa skuteczność TIV i QIV w modelu</b>			
Wynik zdrowotny	TIV	QIV	Obliczono w modelu jako średnią ze skuteczności przeciwko szczepom wirusa grypy danego typu z dopasowaniem lub bez dopasowania szczepionki do krążącego typu szczepu; B, ważoną liczbą zdarzeń (zachorowania / hospitalizacje / zgony) wywołanych przez poszczególne szczepy w trakcie sezonu grypowego z uwzględnieniem historycznych sezonów (2010/11 - 2016/17)
Wizyty u lekarza	47,06%	50,30%	
Hospitalizacje	47,94%	51,58%	
Zgony	47,94%	51,58%	

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty szczepionki czterowalentnej (QIV);
- koszty szczepionki trójwalentnej (TIV);
- koszty leczenia grypy.

#### Koszty szczepionki czterowalentnej (QIV)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego VaxigripTetra w ramach w ramach refundacji aptecznej, w odrębnej nowej grupie limitowej, i wydawanie świadczeniobiorcom, we wskazaniu profilaktyki grypy sezonowej u osób od 65 roku, z poziomem odpłatności wynoszącym 50%. Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu VaxigripTetra nie zawierają propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

#### Koszty szczepionki trójwalentnej (TIV)

Koszty szczepionki trójwalentnej oszacowano w zakresie sprzedaży aptecznej, nie uwzględniono obecnej sprzedaży poza wnioskowanym mechanizmem refundacyjnym, tj. w ramach świadczeń POZ i programów samorządowych. Koszty szczepionki TIV zostały uwzględnione wyłącznie z perspektywy wspólnej, ze względu na brak refundacji szczepionek przeciw grypie z perspektywy NFZ ich koszt jest równy 0,00 PLN.

Przyjęto, iż kwalifikacja do szczepienia oraz podanie szczepionki będą odbywać się w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w związku z czym ich koszt w analizie przyjęto na poziomie 0,00 PLN ze względu rozliczanie świadczeń z zakresu POZ w ramach stawki kapitałowej.

#### Koszty leczenia grypy

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia grypy w warunkach POZ, ze względu na ich rozliczanie poprzez stawkę kapitałową.

W analizie podstawowej nie uwzględniano także kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy oraz leków dostępnych na receptę stosowanych w leczeniu przyczynowym grypy (ograniczone zastosowanie), ze względu na fakt, iż nie stanowią one kosztu z perspektywy płatnika publicznego. W analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia kosztów leków dostępnych bez recepty.

Koszt hospitalizacji związanej z grypą przyjęto na podstawie średniej wyceny hospitalizacji dla grupy D18 (Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe) wg publikowanych statystyk JGP za 2016 rok.

**Tabela 37. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – Koszty [PLN]**

Parametr	Wartość			Źródło
<b>Koszty szczepionki czterowalentnej (QIV) - VaxigripTetra</b>				
Cena zbytu netto	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (p. NFZ)	Dopłata pacjenta	Dane Wnioskodawcy
<b>Koszty szczepionki trójwalentnej (TIV)</b>				
Średnia cena apteczna	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (p. NFZ)	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: Baza Leków mp.pl; dane rynkowe IMS z 2016 r; niepublikowane dane dotyczące realizacji samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki grypy w 2016 r.	
		0,00		
Koszt kwalifikacji do szczepienia oraz podania szczepionki		0,00	Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną	
<b>Koszty leczenia grypy</b>				
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ		0,00	Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną	
Koszt hospitalizacji związanej z grypą		4 451,66	NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2016 r. (grupa D18)	

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline poprzez PubMed.

Wyszukano prace w celu określenia całkowitych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji związanych ze:

- zmniejszeniem utraty QALY w wyniku redukcji liczby zachorowań na grypę;
- zmniejszeniem utraty QALY w wyniku redukcji śmiertelności związanej z grypą.

Wnioskodawca ostatecznie przyjął w analizie podstawowej użyteczności raportowane w publikacji Hollmann 2013, z uwagi na fakt, iż oszacowania użyteczności przeprowadzono dla grupy wiekowej zgodnej z populacją docelową analizy, pomiar użyteczności przeprowadzono z użyciem kwestionariusza EQ-5D oraz ze względu na wysoką jakość metodologiczną badania. Na podstawie analizy Dolk 2016 przyjęto, iż średni czas trwania objawów choroby wynosi średnio 10 dni. Utrata użyteczności związaną z wystąpieniem jednego epizodu grypy oszacowano jako iloczyn utraty użyteczności związanej z grypą oraz czasu trwania objawów choroby w skali roku. Wnioskodawca w modelu uwzględnił wyłącznie spadek użyteczności dla grypy leczonej ambulatoryjnie (nie szacowano oddzielnie spadku użyteczności epizodu grypy wymagającej hospitalizacji) oraz, iż utrata użyteczności nie występuje w przypadkach grypy niezgłaszanej do lekarza, tzn. leczonej samodzielnie przez chorego.

W oszacowaniu utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zgonu spowodowanego grypą wykorzystano użyteczności w populacji ogólnej osób od 65. roku życia, zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D w Polsce przedstawionych w publikacji Golicki 2015 oraz prognozy GUS nt. struktury populacji polskiej ze względu na wiek w 2018 roku (GUS 2014). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności [QALY]**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Utrata użyteczności związana z grypą</b>		
Utrata użyteczności dla stanu grypy leczonej ambulatoryjnie	0,32	Hollmann 2013, Dolk 2016
Czas trwania epizodu grypy	10 dni	
Utrata użyteczności związana z epizodem grypy	0,009	
<b>Utracona użyteczność w wyniku śmiertelności związanej z grypą</b>		
Średnią użyteczność w populacji docelowej	0,781	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: Golicki 2015, GUS 2014
Zdyskontowana utrata użyteczności w wyniku wystąpienia zgonu związanego z grypą	7,896	

### Dyskontowanie

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 3,5 % dla oszacowania skumulowanych przyszłych utraconych lat życia w wyniku zgonu związanego z grypą.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – VaxigripTetra (QIV) vs brak szczepienia

Parametr	W przeliczeniu na całą populację docelową p. NFZ / p. Wspólna		W przeliczeniu na jednego zaszczepionego p. NFZ / p. Wspólna	
	VaxigripTetra (QIV)	Brak szczepienia	VaxigripTetra (QIV)	Brak szczepienia
<b>Koszt leczenia [PLN], w tym:</b>				
Koszty szczepionki				
Koszty leczenia grypy				
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
<b>Utracone QALY</b>				
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy				
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza				
Liczba hospitalizacji z powodu grypy				
Liczba zgonów z powodu grypy				
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>				
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>6 838 / 14 988</b>			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs brak szczepienia wyniósł 6 838 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 14 988 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – VaxigripTetra (QIV) vs szczepionka trójwalentna (TIV)

Parametr	W przeliczeniu na całą populację docelową p. NFZ / p. Wspólna		W przeliczeniu na jednego zaszczepionego p. NFZ / p. Wspólna	
	VaxigripTetra (QIV)	TIV	VaxigripTetra (QIV)	TIV
<b>Koszt leczenia [PLN], w tym:</b>				
Koszty szczepionki				
Koszty leczenia grypy				
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
<b>Utracone QALY</b>				
Liczba wizyt u lekarza z powodu grypy				
Liczba przypadków niezgłoszonych do lekarza				
Liczba hospitalizacji z powodu grypy				
Liczba zgonów z powodu grypy				
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>				
<b>ICUR [PLN/QALY]</b>	<b>114 360 / 121 418</b>			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce trójwalentnej szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs szczepionka trójwalenta wyniósł 114 360 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 121 418 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] dla porównania z brakiem szczepienia, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej oraz [redacted] dla porównania z szczepionką TIV odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. Oszacowana wartość progowa, dla obydwu porównań i perspektyw jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo oszacowania ceny progowej dla wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy**

Scenariusz	Parametr	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy VaxigripTetra, inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 0,5ml, kod EAN 5909991302108 [PLN]			
		vs Brak szczepienia		vs TIV	
		p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna
Analiza podstawowa		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości</b>					
1	Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	Alternatywny scenariusz liczby zgonów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	Minimalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, nie zawartych w składzie TIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	Maksymalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, nie zawartych w składzie TIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	Minimalny koszt TIV (p. Wspólna)	-	-	-	[redacted]
14	Maksymalny koszt TIV (p. Wspólna)	-	-	-	[redacted]
15	Minimalne ceny szczepionek TIV w aptekach	-	-	-	[redacted]
16	Uwzględnienie kosztu leków przeciwgrypowych (p. Wspólna)	-	[redacted]	-	[redacted]
17	Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	Minimalna użyteczność w populacji osób ≥ 65. r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	Maksymalna użyteczność w populacji osób ≥ 65. r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
21	Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
22	Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
23	Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę szczepionki VaxigripTetra (QIV) nad szczepionką TIV, niezawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, w zakresie wzrostu miana przeciwciał, w populacji docelowej (w podgrupie pacjentów > 60 roku życia), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

<sup>1</sup> aktualna wartość progu na dzień złożenia wniosku: **130 002 PLN/QALY**. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/> [data dostępu: 23.11.2017 r.]



W związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 (M.P.2017.989 z dnia 02.11.2017 r.)\* analitycy Agencji przeprowadzili oszacowanie wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy aktualnej wysokości progu. W związku ze wzrostem progu opłacalności progowe ceny zbytu netto uległy podwyższeniu. Obliczenia dokonano w modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Wyniki analizy progowej - Aktualna wartość progu na dzień opublikowania AWA**

Scenariusz	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy* VaxigripTetra, inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 0,5ml, kod EAN 5909991302108 [PLN]			
	vs Brak szczepienia		vs TIV	
	p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna
Analiza podstawowa				

\*Aktualna wartość progu na dzień opublikowania AWA: **134 514 PLN/QALY**. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2017/989/M2017000098901.pdf> [data dostępu: 23.11.2017 r.]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) oraz probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości**

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości	Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej
1	Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	-47,2 %	93,7 / 100 tys. osób
2	Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	85,1%	
3	Alternatywny scenariusz liczby zgonów	Wariant min. (Uhart 2016)	
4	Częstość podtypów wirusa grypy na podstawie ECDC	Na podstawie danych ECDC (analiza wirusologiczna próbek zebranych w Europie w ramach systemu Sentinel)	Na podstawie danych PZH (analiza wirusologiczna próbek zebranych w ramach systemu Sentinel)
5	Minimalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, niezawartych w składzie TIV	41,7 %	50%
6	Maksymalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, niezawartych w składzie TIV	64,7%	
7	Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	0,60	0,67
8	Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	0,70	
9	Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	A/H1N1: 36% A/H3N2: -6% B (dopasowany): 39,6% B (niedopasowany): 26,4%	A/H1N1: 62% A/H3N2: 24% B (dopasowany): 75,6% B (niedopasowany): 50,4%
10	Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	A/H1N1: 78% A/H3N2: 45% B (dopasowany): 94,8% B (niedopasowany): 63,2%	
11	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE	A/H1N1: 51,6% A/H3N2: 29,4% B (dopasowany): 54,3% B (niedopasowany): 36,2%	

12	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016	A/H1N1: 58% A/H3N2: 58% B (dopasowany): 66% B (niedopasowany): 44%	
13	Minimalny koszt TIV (p. Wspólna)		
14	Maksymalny koszt TIV (p. Wspólna)		
15	Minimalne ceny szczepionek TIV w aptekach		
16	Uwzględnienie kosztu leków przeciw grypowych (p. Wspólna)	22,94 PLN / epizod grypy zgłoszony lub niezgłoszony do lekarza (pełnopłatne leki OTC)	Nie uwzględniono
17	Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	1 361,87 PLN	4 451,66 PLN
18	Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	11 411,19 PLN	
19	Minimalna użyteczność w populacji osób $\geq$ 65. r.ż.	0,730	0,781
20	Maksymalna użyteczność w populacji osób $\geq$ 65. r.ż.	0,815	
21	Minimalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	-0,004	-0,009
22	Maksymalna utrata QALY z powodu epizodu grypy	-0,014	
23	Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	Bez dyskontowania	3,5% / rok

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej, zarówno dla porównania względem braku szczepienia jak i szczepionki TIV, prowadzi przyjęcie w modelu minimalnej skuteczności szczepionki przeciw grypie (wzrost wartości ICUR w zakresie od 165 % do 181 % dla porównania z brakiem szczepienia ora wzrost o 99 % dla porównania z szczepionką TIV).

Do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego, zarówno dla porównania względem braku szczepienia jak i szczepionki TIV, prowadzi przyjęcie w modelu maksymalnej liczby zgonów związanych z grypą (spadek wartości ICUR w zakresie od 50 % do 54 % dla porównania z brakiem szczepienia oraz spadek o 46 % dla porównania z szczepionką TIV).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów dla porównania z brakiem szczepienia, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Natomiast, dla porównania ze szczepionką TIV, wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana szeregu testowanych przez Wnioskodawcę parametrów wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii (ICUR przyjmuje wartość powyżej progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy).

Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-10% na zmianę wartości ICUR względem wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Wybrane wyniki analizy wrażliwości**

Scenariusz	Parametr	ICUR [PLN / QALY] (% zmiana względem analizy podstawowej)			
		vs Brak szczepienia		vs TIV	
		p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna
Analiza podstawowa		6 838	14 988	114 360	121 418
<b>Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości</b>					
1	Minimalna liczba zgonów związanych z grypą	13 934 (+104%)	29 164 (+95%)	215 119 (+88%)	228 325 (+88%)
2	Maksymalna liczba zgonów związanych z grypą	<b>3 114 (-54%)</b>	<b>7 549 (-50%)</b>	<b>61 583 (-46%)</b>	<b>65 422 (-46%)</b>
3	Alternatywny scenariusz liczby zgonów	9 064 (+33%)	19 436 (+30%)	141 132 (+23%)	149 824 (+23%)
5	Minimalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, niezawartych w składzie TIV	6 832 (<1%)	14 976 (<1%)	137 282 (+20%)	145 740 (+20%)
6	Maksymalny odsetek krążących szczepów wirusa typu B, ni zawartych w składzie TIV	6 848 (<1%)	15 009 (<1%)	88 887 (-22%)	94 391 (-22%)
7	Minimalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	6 697 (-2%)	14 706 (-2%)	91 225 (-20%)	96 872 (-20%)
8	Maksymalny poziom ochrony krzyżowej względem wirusa typu B	6 906 (+1%)	15 125 (+1%)	129 783 (+13%)	137 783 (+13%)
9	Minimalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	<b>19 226 (+181%)</b>	<b>39 769 (+165%)</b>	<b>227 148 (+99%)</b>	<b>241 089 (+99%)</b>

10	Maksymalna skuteczność szczepionek przeciw grypie	4 531 (-34%)	10 374 (-31%)	88 943 (-22%)	94 451 (-22%)
11	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie I-MOVE	8 314 (+22%)	17 941 (+20%)	160 944 (+41%)	170 846 (+41%)
12	Skuteczność szczepionek przeciw grypie na podstawie Uhart 2016	5 579 (-18%)	12 469 (-17%)	129 714 (+13%)	137 709 (+13%)
13	Minimalny koszt TIV (p. Wspólna)	-	-	-	133 183 (+10%)
14	Maksymalny koszt TIV (p. Wspólna)	-	-	-	108 962 (-10%)
15	Minimalne ceny szczepionek TIV w aptekach	-	-	-	167 923 (+38%)
17	Minimalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	7 747 (+13%)	15 898 (+6%)	115 270 (+1%)	122 329 (+1%)
18	Maksymalny koszt hospitalizacji związanej z grypą	4 790 (-30%)	12 940 (-14%)	112 309 (-2%)	119 367 (-2%)
23	Brak dyskontowania przyszłych utraconych lat życia	5 699 (-17%)	12 491 (-17%)	95 283 (-17%)	101 164 (-17%)

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości o największej zmianie procentowej względem analizy podstawowej

### Wyniki analizy probabilistycznej

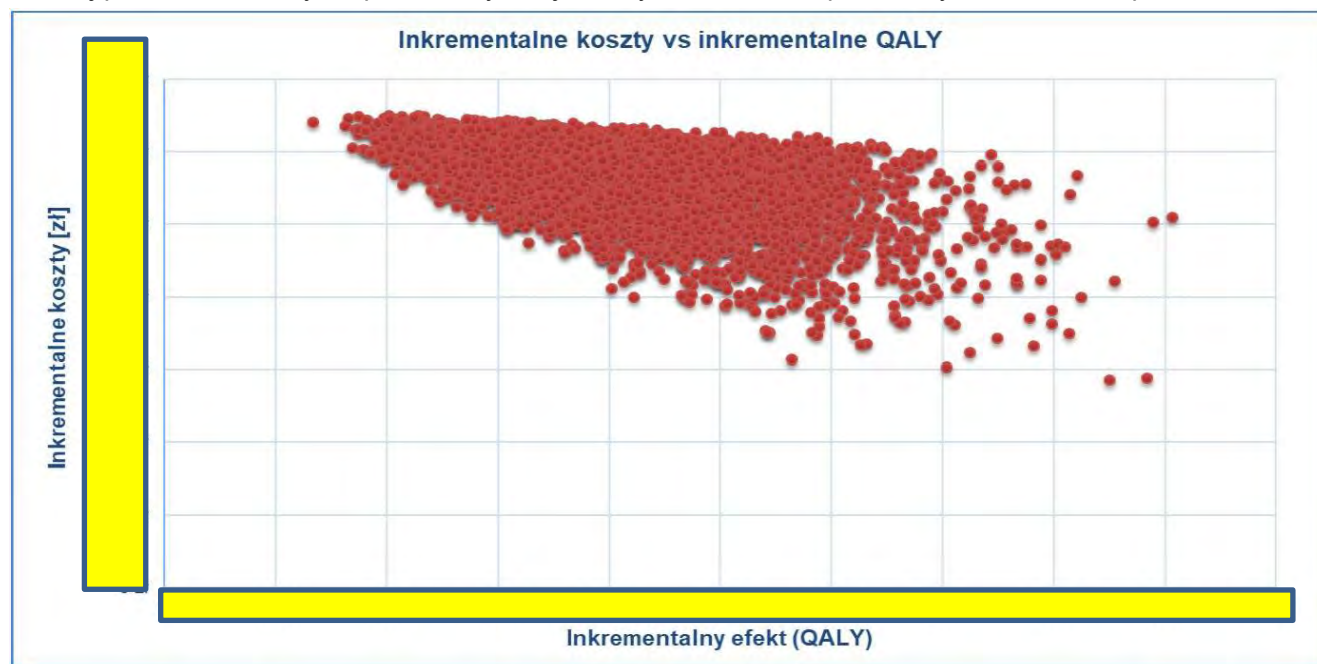
W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE Wnioskodawcy dotyczącym skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 5 000 iteracji. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy probabilistycznej

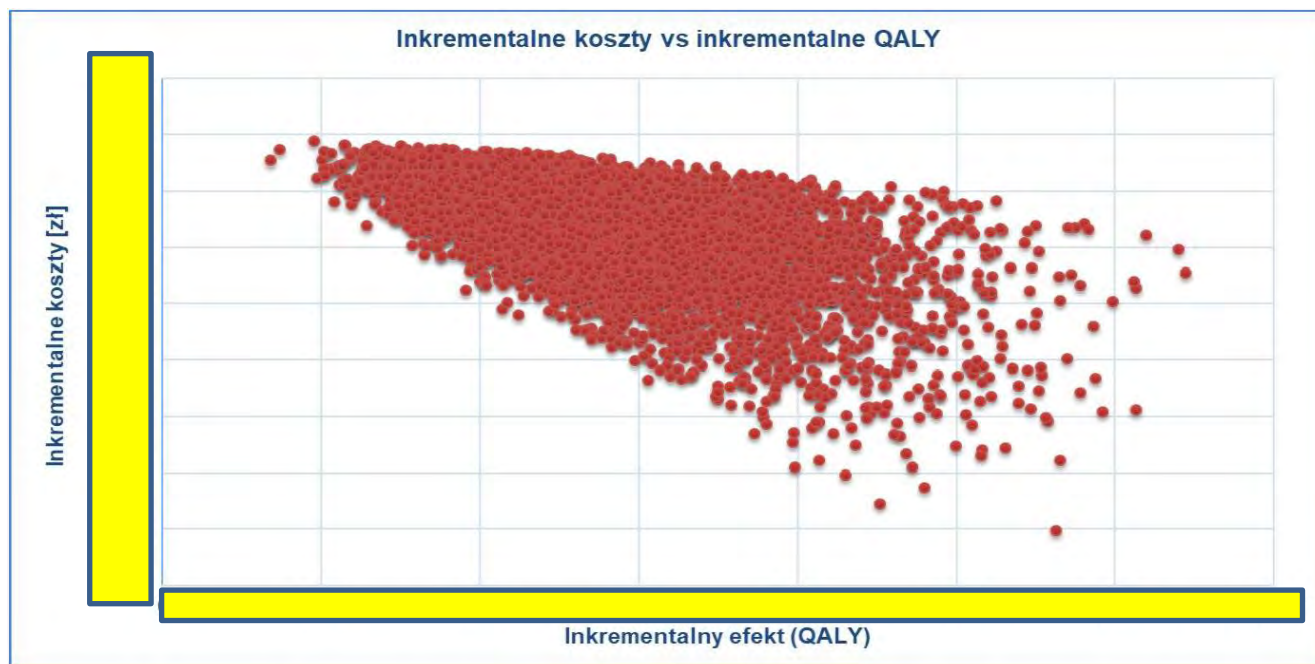
Komparator	Perspektywa	Średnia wartość ICUR [PLN/QALY]	2,5 percentyl	97,5 percentyl	Prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo*
vs Brak szczepienia	p. NFZ	6 872	3 555	13 628	100%
	p. Wspólna	15 091	8 649	28 176	100%
vs TIV	p. NFZ	114 824	67 427	227 353	63%
	p. Wspólna	121 089	71 072	239 643	54%

\*W oszacowaniach Wnioskodawcy uwzględniono próg opłacalności aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego tj.: 130 002 PLN/QALY

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresów scatter plot.



Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot dla porównania szczepionki QIV z brakiem szczepienia z perspektywy NFZ



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot dla porównania szczepionki QIV z szczepionką TIV z perspektywy NFZ

#### Dodatkowo analiza wrażliwości

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania szczepionki QIV z brakiem szczepienia oraz szczepionką TIV dla dożywotniego horyzontu czasowego analizy.

Zmiana horyzontu analizy nie wpływa na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy w odniesieniu do porównania szczepionki QIV z brakiem szczepienia (technologia lekowa pozostaje kosztowo-użyteczna). Natomiast zmiana horyzontu czasowego analizy wpływa na zmianę wnioskowania, względem analizy podstawowej, w odniesieniu do porównania szczepionki QIV z szczepionką TIV (technologia lekowa nie jest kosztowo-użyteczna – ICUR przyjmuje wartość powyżej progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy).

Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego pacjenta, zastosowano dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

Ponadto Wnioskodawca wskazał, iż przyjęcie horyzontu dłuższego niż rok nie zwiększa wiarygodności oszacowań analizy ekonomicznej, ze względu, iż grypa nie stanowi choroby o charakterze przewlekłym, na dużą zmienność wirusa grypy i nieprzewidywalność występowania linii genetycznych wirusa grypy typu B - długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów epidemicznych jest mało wiarygodna. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości – horyzont dożywotni analizy**

Parametr	Koszt leczenia [PLN] p. NFZ / p. Wspólna	Utracone QALY	Koszt inkrementalny [PLN] p. NFZ / p. Wspólna	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [PLN/QALY] p. NFZ / p. Wspólna
QIV					
TIV					148 351 / 157 538
Brak szczepienia					8 896 / 19 489

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Tak, jednakże populacja wnioskowana nieznacznie różni się od populacji badania Belongia 2016 na podstawie którego oszacowano skuteczność szczepionek uwzględnionych w analizie ekonomicznej. W badaniu Belongia 2016 określono skuteczność szczepionek dla pacjentów powyżej 60 r.ż., natomiast populacja wnioskowana obejmuje pacjentów powyżej 65 r.ż.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Patrz rozdział AWA 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (tj. NFZ i świadczeniobiorcy). Natomiast ze względu na możliwość zakwalifikowania leku do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.). Wg Agencji należało, w ramach analizy wrażliwości, przyjąć dodatkowo perspektywę uwzględniającą ww. zapisy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki czterowalentnej oraz trójwalentnej pochodzą z wtórnego badania z metaanalizą: Belongia 2016. Oszacowanie skuteczności TIV oraz QIV przeprowadzono w oparciu o skuteczność szczepionek przeciw grypie względem poszczególnych szczepów wirusa zawartych w szczepionkach: A/H1N1, A/H3N2 oraz krążącego szczepu wirusa typu B – zawartego w składzie szczepionki dopasowanej do krążącego szczepu B lub niedopasowanej do szczepionki na podstawie danych uwzględnionych w badaniu skuteczności Belongia 2016, przy założeniu, że 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy, koszty i wyniki zdrowotne szacowano dla jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego). Średni wiek pacjentów z populacji docelowej wyniósł 74 lata. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, dokonano oszacowań dla horyzontu dożywoźnego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 12 miesięcy, natomiast utracona użyteczność w wyniku śmiertelności związanej z grypą szacowano dla przewidywanej długości życia dla średniego wieku pacjentów z populacji docelowej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 3,5 % dla oszacowania skumulowanych przyszłych utraconych lat życia w wyniku zgonu związanego z grypą.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Hollmann 2013 oraz Golicki 2015.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Główne ograniczenia analizy związane są z jakością dostępnych danych epidemiologicznych tzn. brak wiarygodnych oszacowań liczby hospitalizacji i zgonów związanych z grypą u osób starszych dla Polski.
- Ze względu na brak badań klinicznych oceniających skuteczność (VE) szczepionki czterowalentnej w porównaniu z TIV i brakiem szczepienia przeciw grypie, oszacowanie skuteczności szczepionek TIV oraz QIV przeprowadzono metodą pośrednią w oparciu o skuteczność szczepionek względem poszczególnych podtypów wirusa zawartych w szczepionkach (A/H1N1, A/H3N2, B) ważoną udziałem podtypów w łącznej liczbie zdarzeń.
- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem uśrednionych z kilku historycznych sezonów wskaźników zachorowań i zgonów). 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).

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia w Polsce.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił różnicami w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorami (brak szczepienia; TIV), wykazanymi w analizie klinicznej.

Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej, model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016 (uwagi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”).

#### Struktura modelu

Struktura modelu w prawidłowy sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego. Przyjęto roczny horyzont czasowy, koszty i wyniki zdrowotne szacowano dla jednego sezonu epidemicznego grypy. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, dokonano oszacowań dla horyzontu dożywotniego.

Zmiana horyzontu czasowego analizy (z jednorocznego na dożywotni) nie wpływa na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej Wnioskodawcy w odniesieniu do porównania szczepionki QIV z brakiem szczepienia (technologia lekowa pozostaje kosztowo-użyteczna). Natomiast zmiana horyzontu czasowego analizy wpływa na zmianę wnioskowania, względem analizy podstawowej, w odniesieniu do porównania szczepionki QIV z szczepionką TIV (technologia lekowa nie jest kosztowo-użyteczna – ICUR przyjmuje wartość powyżej progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy).

#### Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

#### Użyteczności

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń dotyczących szacowanych korzyści zdrowotnych tj.: nie naliczono utraty użyteczności w przypadku wystąpienia grypy, u chorych niezgłaszających się do lekarza; spadek użyteczności dla grypy wymagającej hospitalizacji przyjęto na takim samym poziomie, jak spadek użyteczności dla grypy leczonej ambulatoryjnie (założenie konserwatywne, gdyż utrata użyteczności związana z epizodem wymagającym hospitalizacji jest większa niż w przypadku grypy leczonej ambulatoryjnie).

### Dodatkowe uwagi

W modelu nie uwzględniono czynników mających wpływ na koszty i wyniki zdrowotne tj.: kosztów związanych z opieką końca życia; kosztów powikłań grypy, kosztów leków stosowanych objawowo i przyczynowo; jednakże pominięcie ww. kosztów prowadzi do zwiększenia oszacowanej wartości ICUR, więc nie faworyzuje ocenianej technologii.

## 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

### Skuteczność szczepionek

Wpływ szczepionek na redukcję liczby przypadków grypy, hospitalizacji i zgonów oszacowano na podstawie obecności w szczepionce szczepów, założono taką samą skuteczność względem wirusa typu A i różną względem wirusa typu B w oparciu o skuteczność szczepionek przeciw grypie względem poszczególnych szczepów wirusa zawartych w szczepionkach: A/H1N1, A/H3N2 oraz krążącego szczepu wirusa typu B – zawartego w składzie szczepionki dopasowanej do krążącego szczepu B lub niedopasowanej do szczepionki na podstawie danych uwzględnionych w badaniu wtórnym z metaanalizą skuteczności - Belongia 2016 (dla pacjentów powyżej 60 r.ż., a więc młodszych od populacji wnioskowanej). Dodatkowo założono, że 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV oraz występuje zjawisko ochrony krzyżowej.

W pracy Belongia 2016 oceniano skuteczność szczepionek przeciw poszczególnym szczepom wirusów grypy za pomocą badania typu test-negative design (model badania kliniczno-kontrolnego). Brak jest dowodów naukowych najwyższej jakości potwierdzających wpływ szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra na redukcję liczby przypadków grypy, hospitalizacji i zgonów w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionek trójwalentnych.

### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów wpływających na wynik końcowy analizy. Badano także wpływ zmiany horyzontu czasowego analizy.

Nie badano wpływu na wyniki analizy ekonomicznej możliwości zakwalifikowania szczepionki VaxigripTetra do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.).

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały przyjęte w analizie wartości parametrów dotyczących liczby zgonów związanych z grypą oraz skuteczności szczepionek przeciw grypie.

## 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji należy uznać za wystarczający.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych; analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczących tego samego problemu zdrowotnego oraz wskazanie rozbieżności między przedstawionymi modelami w zakresie przyjętych założeń.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności oszacowanych w modelu wyników dla śmiertelności związanej z grypą ze względu na istotny wpływ tego parametru na wyniki analizy oraz jego niepewność oszacowania.

W celu odszukania analiz farmakoekonomicznych, dotyczących zastosowania szczepionki czterowalentnej w populacji wnioskowanej, przeprowadzono przegląd systematyczny. W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano łącznie 15 badań ekonomicznych oceniających zastosowanie szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV) w populacji docelowej. Odszukane analizy najczęściej przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, przeprowadzone porównania prowadziły do zbieżnych z wynikami analizy ekonomicznej Wnioskodawcy wniosków. Oszacowany na potrzeby analizy udział zgonów związanych z grypą spośród wszystkich zgonów w populacji docelowej (5,6 %) jest zbieżny do danych dla badań przeprowadzonych w Stanach

Zjednoczonych [5 % (0-10%)] przedstawionych w pracach Simonsen 2005, Simonsen 2007; Trucchi 2015 oraz jest zbliżony do danych dla badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii 4,3% (3-8%) przedstawionych w pracy Hardsell 2013.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej” – przedstawiono wyniki oszacowania ceny progowej preparatu VaxigripTetra z uwzględnieniem aktualnej wartości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, na dzień opublikowania AWA.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia w Polsce.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił różnicami w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorami (brak szczepienia; TIV), wykazanymi w analizie klinicznej.

Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej, model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016 (uwagi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”). Brak jest dowodów naukowych najwyższej jakości potwierdzających wpływ szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra na redukcję liczby przypadków grypy, hospitalizacji i zgonów w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionek trójwartentnych.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs brak szczepienia wyniósł 6 838 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 14 988 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progę opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce trójwartentnej szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs szczepionka trójwartenta wyniósł 114 360 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 121 418 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progę opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały przyjęte w analizie wartości parametrów dotyczących liczby zgonów związanych z grypą oraz skuteczności szczepionek przeciw grypie.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wwnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto cztery pełnoroczne sezony grypowe (2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 i 2021/2022).

##### Scenariusze

Scenariusz istniejący odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją szczepionki VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W związku z faktem, że w sezonach 2017/2018 i 2018/2019 przewidywane jest – niezależnie od decyzji o refundacji VaxigripTetra będącej przedmiotem niniejszego wniosku – wprowadzenie na rynek szczepionek czterowalentnych (w tym ocenianej interwencji) i w konsekwencji zastąpienie dotychczas stosowanych szczepionek trójwalentnych, w podstawowym wariantcie scenariusza istniejącego uwzględniono obecność wyłącznie szczepionek czterowalentnych – VaxigripTetra jak również produktów konkurencyjnych wobec ocenianej interwencji (Fluarix Tetra oraz Influvac Tetra). W jednym z wariantów analizy wrażliwości założono brak wprowadzenia konkurencyjnych QIV, oznaczający obecność na rynku szczepionki Influvac.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której produkt leczniczy VaxigripTetra zostanie umieszczony w wykazie leków refundowanych wydawanych z poziomem odpłatności 50% we wskazaniu profilaktyki grypy sezonowej u osób od 65. roku życia.

Założono, że w przypadku dostępności refundowanego produktu VaxigripTetra, pewna grupa osób dotychczas nieszczepiących się, może zdecydować się na szczepienie ze względu na dostępność nowej szczepionki QIV. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, w wariantcie podstawowym założono obecność na rynku wyłącznie szczepionek czterowalentnych – VaxigripTetra jak również produktów konkurencyjnych wobec ocenianej interwencji (Fluarix Tetra oraz Influvac Tetra). W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym szczepionki TIV (Influvac) nadal są obecne.

**Tabela 48. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach BIA (wariant podstawowy)**

Scenariusz BIA	Kategoria dostępności i źródła finansowania		
	Sprzedaż apteczna	Programy samorządowe	Świadczenie w ZOZ
<b>Nowy</b>	VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych; 50% płatnik / 50% pacjent) Inne QIV (100% pacjent)	VaxigripTetra (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta) Inne QIV (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta)	VaxigripTetra (100% pacjent) Inne QIV (100% pacjent)
<b>Istniejący</b>	VaxigripTetra (100% pacjent) Inne QIV (100% pacjent)	VaxigripTetra (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta) Inne QIV (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta)	VaxigripTetra (100% pacjent) Inne QIV (100% pacjent)

W wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego BIA przyjęto średnią wyszczepialność w populacji docelowej na poziomie [redacted], w oparciu o dane raportowane przez ECDC. Alternatywne poziomy wyszczepialności – minimalny ([redacted] dane PZH) i maksymalny ([redacted] rekomendacje ekspertów) testowano w analizie wrażliwości.

W wariantcie podstawowym scenariusza nowego BIA założono, że wprowadzenie dodatkowej formy dostępności szczepionki QIV w ramach wykazu leków refundowanych, będzie prowadzić do wzrostu wyszczepialności przeciw grypie w populacji docelowej osób starszych.

**Tabela 49. Wyszczepialność – ogółem i w podziale na rodzaj szczepionki – wariant podstawowy, scenariusz nowy**

Rodzaj szczepionki	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Odsetek szczepionych przeciw grypie, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VaxigripTetra	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne QIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariantcie podstawowym scenariusza nowego BIA założono, że wzrost udziału VaxigripTetra względem scenariusza istniejącego przypada wyłącznie na sprzedaż apteczną, tj. liczba osób zaszczepionych w ramach programów profilaktyki grypy oraz w ramach świadczenia kosztu zakupu szczepionki w ZOZ utrzymają się na poziomie prognozowanym w scenariuszu istniejącym.

**Tabela 50. Zużycie szczepionek wg kategorii dostępności – wariant podstawowy, scenariusz nowy**

Szczepionka	Kategoria dostępności szczepionki	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
VaxigripTetra	Sprzedaż apteczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Programy samorządowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zakup w ZOZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne QIV	Sprzedaż apteczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Programy samorządowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zakup w ZOZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Warianty analizy

Ze względu na niepewność prognoz przyszłych udziałów szczepionek przeciw grypie, w analizie wrażliwości testowano dwa skrajne warianty odsetków wyszczepialności w scenariuszu nowym:

- w wariantcie minimalnym przyjęto, że wprowadzenie szczepionki VaxigripTetra na wykaz leków refundowanych nie spowoduje zmiany odsetka wyszczepialności w populacji osób starszych, tj. utrzyma się na poziomie [redacted] rocznie.
- w wariantcie maksymalnym, docelowy odsetek wyszczepialności przyjęto na poziomie obserwowanym na Węgrzech, tj. w kraju o PKB najbardziej zbliżonym do Polski (29%). Analogicznie jak w wariantcie podstawowym założono liniowy wzrost udziału od pierwszego sezonu i osiągnięcie docelowego poziomu w czwartym sezonie.

W analizie wrażliwości testowano ponadto wariant z założeniem, że podmioty konkurencyjne nie wprowadzą na rynek szczepionek czterowalentnych, w związku z czym nadal dostępna będzie aktualnie sprzedawana szczepionka Influvac

**Tabela 51. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach BIA (wariant analizy wrażliwości – brak obecności innych QIV)**

Scenariusz BIA	Kategoria dostępności i źródła finansowania		
	Sprzedaż apteczna	Programy samorządowe	Świadczenie w ZOZ
Nowy	VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych; 50% płatn k / 50% pacjent) TIV – Influvac (100% pacjent)	VaxigripTetra (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta) TIV – Influvac (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta)	VaxigripTetra (100% pacjent) TIV – Influvac (100% pacjent)
Istniejący	VaxigripTetra (100% pacjent) TIV – Influvac (100% pacjent)	VaxigripTetra (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta) TIV – Influvac (finansowanie spoza budżetu płatnika publicznego i pacjenta)	VaxigripTetra (100% pacjent) TIV – Influvac (100% pacjent)

W analizie wrażliwości testowano również wariant, zakładający dostępność szczepionki VaxigripTetra nieodpłatnie dla osób od 75 r.ż.

**Tabela 52. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach BIA (wariant analizy wrażliwości – refundacja VaxigripTetra w ramach listy 75+)**

Scenariusz BIA	Kategoria dostępności i źródła finansowania		
	Sprzedaż apteczna	Programy samorządowe	Świadczenie w ZOZ
<b>Nowy</b>	VaxigripTetra (wykaz leków refundowanych; 100% z budżetu państwa (NFZ oraz – w części gwarantującej bezpłatny dostęp dla pacjenta - MZ) / 0% pacjent) QIV – Influvac (100% pacjent)	Niedostępne dla tej grupy wiekowej w przypadku refundacji z listy 75+	VaxigripTetra (100% pacjent) QIV – Influvac (100% pacjent)
<b>Istniejący</b>	VaxigripTetra (100% pacjent) QIV – Influvac (100% pacjent)	VaxigripTetra (finansowanie spoza budżetu płatka publicznego i pacjenta) QIV – Influvac (finansowanie spoza budżetu płatka publicznego i pacjenta)	VaxigripTetra (100% pacjent) QIV – Influvac (100% pacjent)

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią osoby od 65. roku życia. Roczną liczebność populacji docelowej w horyzoncie analizy wpływu na budżet (sezony od 2018/2019 do 2021/2022) określono w oparciu o „Prognozę ludności na lata 2014-2050” Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Biorąc pod uwagę, że sezon szczepień na grypę trwa najczęściej od września do grudnia, liczebność populacji docelowej w sezonie 2018/2019 przyjęto na poziomie prognozowanej liczby ludności w wieku  $\geq 65$  lat w 2018 roku, itd. Dodatkowo, ze względu na rozpatrywanie w analizie wrażliwości wariantu uwzględniającego refundację produktu VaxigripTetra w ramach listy 75+ (100% refundacji ceny szczepionki dla osób od 75 roku życia), z danych GUS wyodrębniono także tę grupę wiekową.

Roczna liczebność głównej populacji docelowej zgodnie z oszacowaniami GUS wynosi kolejno 6,7 mln osób (sezon 2018/2019), 7,0 mln osób (sezon 2019/2020), 7,2 mln osób (sezon 2020/2021) i 7,4 mln osób (sezon 2021/2022) w horyzoncie czterech lat analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji docelowej, wraz z zakładanymi odsetkami wyszczepialności w populacji osób starszych oraz udziałami poszczególnych interwencji, posłużyły do wyznaczenia łącznej liczby zaszczepionych w porównywanych scenariuszach

Według oszacowań Wnioskodawcy prognozowana wyszczepialność na grypę w populacji docelowej wyniesie, w okresie kolejnych czterech sezonów epidemicznych, [redacted] w scenariuszu nowym, co oznacza wzrost odpowiednio o [redacted] względem scenariusza istniejącego. Według Wnioskodawcy wzrost ten wynika zarówno z przyrostu populacji docelowej w czasie, jak i zakładanego zwiększenia odsetka wyszczepialności. Liczba zaszczepionych produktem VaxigripTetra będzie wynosić (uwzględniając wszystkie formy dostępności szczepionek) kolejno [redacted] w tym odpowiednio [redacted] osób w ramach wykazu leków refundowanych.

**Tabela 53. Prognozowana liczba zaszczepionych osób od 65. roku życia, w podziale na rodzaj szczepionki i kategorię dostępności – wariant podstawowy, scenariusz nowy**

Kategoria dostępności szczepionki:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>QIV (VaxigripTetra), w tym:</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>sprzedaż apteczna (wykaz leków refundowanych)</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>samorządowe programy profilaktyki grypy</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>inne (zakup szczepionki w przychodni)</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>QIV (inne), w tym:</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>sprzedaż apteczna</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>samorządowe programy profilaktyki grypy</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>inne (zakup szczepionki w przychodni)</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria dostępności szczepionki:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Razem, w tym:</b>				
<i>sprzedaż apteczna</i>				
<i>samorządowe programy profilaktyki grypy</i>				
<i>inne (zakup szczepionki w przychodni)</i>				

W analizie Wnioskodawcy rozpatrywano także wariant, w którym założono dostępność szczepionki VaxigripTetra w ramach listy 75+, tj. nieodpłatnie dla wszystkich osób w wieku od 75 roku życia. W związku z tym przyjęto, że dostępna w aptece bezpłatna szczepionka VaxigripTetra, wyprze inne formy dostępności (pełnopłatność w POZ, brak zasadności tworzenia programów samorządowych w tej grupie wiekowej) oraz inne szczepionki nierefundowane. W konsekwencji w scenariuszu nowym cała sprzedaż szczepionek przeciw grypie w populacji 75+ przypadnie na refundowany w 100% VaxigripTetra.

Łączna prognozowana wyszczepialność na grypę w populacji docelowej w tym wariantcie wynosi tyle samo osób, co w wariantcie podstawowym analizy, ale w samej podgrupie osób w wieku  $\geq 75$  lat, w okresie kolejnych czterech sezonów epidemicznych będzie równa, [redacted] osób.

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- Koszty szczepionek przeciw grypie
  - Koszty szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra
  - Koszty innych szczepionek czterowalentnych (QIV): Fluarix Tetra oraz Influvac Tetra.
  - Koszty szczepionek trójwalentnych (TIV): Vaxigrip, Influvac.
- Koszty leczenia grypy
  - Koszty leczenia grypy w warunkach POZ (leki i wizyty)
  - Koszty hospitalizacji.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Zestawienie danych wejściowych analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy (wariant podstawowy)**

Parametr	Wartość	Źródło / uzasadnienie
<b>Parametry dotyczące populacji docelowej</b>		
<b>Liczba osób od 65. roku życia w Polsce</b>	6 737 185 (sezon 2018/2019); 6 958 019 (sezon 2019/2020); 7 193 635 (sezon 2020/2021); 7 417 781 (sezon 2021/2022)	Prognoza ludności GUS na lata 2014-2050
<b>Parametry dotyczące struktury rynku szczepionek w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym</b>		
<b>Wyszczepialność (VC) w scenariuszu istniejącym</b>	[redacted]	Dane ECDC (średnia z sezonów 2010/2011 i późniejszych)
	[redacted]	Przy założeniu udziału VaxigripTetra w rynku QIV na poziomie aktualnego udziału Vaxigrip w rynku TIV (60%)
<b>Wyszczepialność (VC) w scenariuszu nowym</b>	[redacted]	Prognoza przy założeniu docelowej wyszczepialności w 4 roku na poziomie średniej wyszczepialności w krajach Unii z PKB zbliżonym do Polski (dane ECDC), przy liniowym wzroście od 1 roku
	[redacted]	Przy założeniu, że wzrost wyszczepialności w scenariuszu nowym (względem scenariusza istniejącego) przypada w całości na sprzedaż VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych
<b>Zużycie szczepionek wg kategorii dostępności w scenariuszu istniejącym</b>	[redacted]	Na podstawie danych rynkowych, otrzymanych od Wnioskodawcy
<b>Zużycie szczepionek wg kategorii dostępności w scenariuszu istniejącym</b>	Zależne od sezonu oraz rodzaju szczepionki	Obliczone przy założeniu, że wzrost wyszczepialności w scenariuszu nowym (względem scenariusza istniejącego) przypada w całości na sprzedaż VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych

Parametr	Wartość	Źródło / uzasadnienie
<b>Parametry dotyczące oszacowania kosztów jednostkowych i zużytych zasobów</b>		
Koszt szczepionki VaxigripTetra w scenariuszu nowym		Na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę
Koszt szczepionki VaxigripTetra w scenariuszu istniejącym		Z powodu braku możliwości dokładnego oszacowania, przyjęto analogicznie, jak w scenariuszu nowym na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę
Koszt innych szczepionek czterowalentnych (QIV)		Założono na poziomie cen produktu VaxigripTetra (bez refundacji)
Koszt podania szczepionki przeciw grypie	0 PLN	Podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ	Nie uwzględniono	Wizyty POZ rozliczane poprzez stawkę kapitacyjną Leki stosowane w leczeniu grypy nie są refundowane z budżetu płatnika (leki objawowe – dostępne bez recepty; leki przeciwwirusowe dostępne na receptę nie są refundowane w leczeniu grypy i nie mają szerszego zastosowania)
Koszt hospitalizacji związanej z grypą	4 451,66 PLN (płatnik publiczny); 0 PLN (pacjent)	NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2016 r. (grupa D18) ( <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx</a> )

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		Sezon grypowy			
		2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Liczba osób w wieku ≥ 65 lat	6 737 185	6 958 019	7 193 635	7 417 781
	Liczba osób w wieku ≥ 75 lat	2 706 103	2 708 561	2 711 591	2 801 203
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0*			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym <sup>^</sup>	Liczba osób w wieku ≥ 65 lat				
	Liczba osób w wieku ≥ 75 lat				

\*W sezonie grypowym 2016/2017; <sup>^</sup> Sprzedaż apteczna (wykaz leków refundowanych)

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN], perspektywa płatnika publicznego

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra	0	0	0	0
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem				

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Wydatki inkrementalne (nowy – istniejący)</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem	9 001 775	13 494 711	18 291 699	23 336 902

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 9,0 mln PLN w sezonie 2018/2019; 13,5 mln PLN w sezonie 2019/2020; 18,3 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 23,3 mln PLN w sezonie 2021/2022.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy [PLN], perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV				
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV				
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Wydatki inkrementalne (nowy – istniejący)</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Koszty leczenia grypy				
<b>Razem</b>	8 909 562	18 403 206	28 539 577	39 238 453

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: 8,9 mln PLN w sezonie 2018/2019; 18,4 mln PLN w sezonie 2019/2020; 28,5 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 39,2 mln PLN w sezonie 2021/2022.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął liczbę zaszczepionych produktem VaxigripTetra, uwzględniając wszystkie formy dostępności szczepionek kolejno [redacted] Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej posiłkując się prognozą ludności GUS na lata 2014-2050 oraz danymi ECDC (średnia z sezonów 2010/2011 i późniejszych) dotyczącymi poziomu wszczepialności w populacji docelowej. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku są zgodne z oszacowaniami ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto cztery pełnoroczne sezony grypowe trwające od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego (2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 i 2021/2022).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca wnioskuje o refundację szczepionki VaxigripTetra, inaktywowana zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą w cenie [redacted] Według danych Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (OSOZ) średnia rynkowa cena w Polsce (uwzględniająca VAT oraz wszelkie marże) (dane z ostatnich 3 miesięcy Aptecznego Banku Danych najchętniej kupowanego preparatu) preparatu VaxigripTetra1 amp.-strz. (+igła), 1 daw. (0,5 ml), zawieszina do wstrzykiwań (SANOFI PASTEUR S.A.) wynosi 41,01 PLN. <a href="https://www.osoz.pl/osoz-ww/leki/tanszeZamienniki/szukaj">https://www.osoz.pl/osoz-ww/leki/tanszeZamienniki/szukaj</a> [dostęp 17.11.2017].
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca prognozuje, że w przypadku dostępności refundowanego produktu VaxigripTetra, pewna grupa osób dotychczas nieuszczepiających się, może zdecydować się na szczepienie ze względu na dostępność nowej szczepionki QIV. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, wariantcie podstawowym scenariusza nowego, założono obecność na rynku wyłącznie szczepionek czterowalentnych – VaxigripTetra jak również produktów konkurencyjnych wobec ocenianej interwencji (Fluarix Tetra oraz Influvac Tetra). Założenia Wnioskodawcy odnośnie zastąpienia TIV przez QIV w rynku leków, są zgodne z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tym Światowej Organizacji Zdrowia i ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018, które

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zalecają stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w AKL, jak i AE Wnioskodawcy jako komparator dla VaxigripTetra przyjęto brak szczepienia („komparator podstawowy”) oraz inaktywowane szczepionki trójwalentne („komparator dodatkowy, zasadny do chwili całkowitego zastąpienia szczepionek TIV przez produkty QIV”). Biorąc pod uwagę założenia Wnioskodawcy dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków, tj. całkowite zastąpienie szczepionek TIV przez produkty QIV, należałoby rozważyć porównanie VaxigripTetra z innymi inaktywowanymi, czterowalentnymi szczepionkami przeciw grypie w AKL i AE. Obecnie na terytorium Polski są dopuszczane do obrotu, oprócz technologii wnioskowanej, preparaty Influvac Tetra i Fluenz Tetra. Ponadto według wytycznych AOTMiT z 2016 roku " (...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)."
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wsze kie wątpliwości Agencji do przyjętych założeń i modelu Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany pacjentom za odpłatnością 50%.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W BIA Wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Dodatkowo testowano warianty analizy wrażliwości zakładające brak obecności innych QIV oraz refundację VaxigripTetra w ramach listy 75+.

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią osoby od 65. roku życia.

Wnioskodawca przyjął liczbę zaszczepionych produktem VaxigripTetra, uwzględniając wszystkie formy dostępności szczepionek kolejno

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej posiłkując się prognozą ludności GUS na lata 2014-2050 oraz danymi ECDC (średnia z sezonów 2010/2011 i późniejszych) dotyczącymi poziomu wszczepialności w populacji docelowej.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla ocenianego leku są zgodne z oszacowaniami ekspertów klinicznych.

Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”.

Wnioskodawca wnioskuje o refundację szczepionki VaxigripTetra, inaktywowana zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą w cenie

Według danych Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (OSOZ) średnia rynkowa cena w Polsce (uwzględniająca VAT oraz wszelkie marże) (dane z ostatnich 3 miesięcy Aptecznego Banku Danych najchętniej kupowanego preparatu) preparatu VaxigripTetra1 amp.-strz. (+igła), 1 daw. (0,5 ml), zawiesina do wstrzykiwań



(SANOFI PASTEUR S.A.) wynosi 41,01 PLN. <https://www.ozoz.pl/ozoz-www/leki/tanszeZamienniki/szukaj> (dostęp 17.11.2017).

W ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 6.3.3.) w celu wykazania możliwości obniżenia kosztów ocenianej terapii, przyjęto aktualną średnią cenę rynkową VaxigripTetra1 amp.-strz. (+igła), 1 daw. (0,5 ml) wynoszącą 41,01 PLN, zamiast CZN wynoszącej [REDACTED].

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej zestawiono warianty analizy wrażliwości, przyjęte przez Wnioskodawcę.

Tabela 59. Zestawienie założeń analizy wrażliwości

Parametr modelu	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Prognozowany poziom wyszczepialności w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
Poziom wyszczepialności w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
Udział sprzedaży aptecznej VaxigripTetra w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
Obecność innych (niż VaxigripTetra) szczepionek czterowalentnych	Tak (od sezonu 2018/2019)	Nie (obecność wyłącznie szczepionki trójwalentnej – Influvac)
Dofinansowanie samorządowych programów profilaktyki grypy z budżetu NFZ*	Nie uwzględniono	Uwzględniono na poziomie 40%
Refundacja w ramach listy 75+	Nie uwzględniono	Uwzględniono 100% refundacji dla szczepionki VaxigripTetra wydawanej w tej grupie wiekowej
Koszty leków (OTC) **	Nie uwzględniono	22,94 zł / epizod grypy zgłoszony lub niezgłoszony do lekarza (pełnopłatne leki OTC – koszt wyłącznie z perspektywy pacjenta)
Koszt hospitalizacji z powodu grypy *	4 451,66 PLN (PPP)	Oszacowanie minimalne: 1 361,87 PLN (PPP)
		Oszacowanie maksymalne: 11 411,19 PLN (PPP)
Skuteczność szczepionek przeciw grypie (VE) *	Zgodnie z założeniem podstawowym w analizie ekonomicznej (VaxigripTetra CUA 2017), na podst. Belongia 2016. Przeciw wirusom: A/H1N1: 62% A/H3N2: 24% B (dopasowany): 75,6% B (niedopasowany): 50,4%	Minimalna skuteczność: Przeciw wirusom: A/H1N1: 36% A/H3N2: -6% B (dopasowany): 39,6% B (niedopasowany): 26,4%
		Maksymalna skuteczność: Przeciw wirusom: A/H1N1: 78% A/H3N2: 45% B (dopasowany): 94,8% B (niedopasowany): 63,2%

\*Warianty AW testowane wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (zerowy wpływ na wydatki pacjentów), \*\* Wariant AW testowany wyłącznie z perspektywy pacjenta (zerowy wpływ na wydatki płatnika publicznego).

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego [PLN]

Wydatki	Scenariusz	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Wariant podstawowy</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	9 001 775	13 494 711	18 291 699	23 336 902
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Prognozowany poziom wyszczepialności w scenariuszu nowym - minimalny</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	4 937 135	5 098 966	5 271 630	5 435 888
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Prognozowany poziom wyszczepialności w scenariuszu nowym - maksymalny</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	13 254 454	22 278 860	31 914 103	42 066 053
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Udział sprzedaży aptecznej VaxigripTetra w scenariuszu nowym - minimalny</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	5 709 673	6 694 687	7 746 264	8 838 210
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Udział sprzedaży aptecznej VaxigripTetra w scenariuszu nowym - maksymalny</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	19 478 671	24 315 023	29 478 414	34 872 183
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Brak obecności innych (niż VaxigripTetra) szczepionek czterowalentnych</b>					
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący				
	Różnica	9 001 775	13 494 711	18 291 699	23 336 902
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy				
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0
	Różnica				
<b>Uwzględnienie dofinansowania samorządowych programów profilaktyki grypy z budżetu NFZ</b>					

Wydatki	Scenariusz	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022	
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica	9 001 775	13 494 711	18 291 699	23 336 902	
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica					
<b>Koszt hospitalizacji - minimalny</b>						
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica	9 542 344	14 611 287	20 023 279	25 717 614	
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	
	Różnica					
<b>Koszt hospitalizacji - maksymalny</b>						
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica	7 784 181	10 979 701	14 391 437	17 974 516	
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	
	Różnica					
<b>Skuteczność szczepionek (VE) - minimalna</b>						
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica	9 460 791	14 442 835	19 762 044	25 358 448	
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	
	Różnica					
<b>Skuteczność szczepionek (VE) - maksymalna</b>						
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący					
	Różnica	8 717 709	12 907 956	17 381 762	22 085 850	
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy					
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	
	Różnica					
<b>Refundacja w ramach listy 75+</b>						
Wydatki całkowite	Scenariusz nowy	wydatki NFZ				
		wydatki MZ*				
		NFZ+MZ: łącznie				
	Różnica	wydatki NFZ	17 329 849	21 830 350	26 636 662	31 957 648
		wydatki MZ	12 260 285	14 219 233	16 185 130	18 734 446
		Razem	29 590 134	36 049 583	42 821 792	50 692 093
Wydatki na VaxigripTetra	Scenariusz nowy	NFZ (65-74 r.ż.)				
		NFZ (75+ r.ż.)				

Wydatki	Scenariusz	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022	
	NFZ (łącznie, 65+ r.ż.)					
	MZ (75+ r.ż.)*					
	NFZ+MZ: łącznie					
	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	
	Różnica	wydatki NFZ				
		wydatki MZ				
		Razem				

W każdym wariancie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji szczepionki VaxigripTetra spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków w horyzoncie czteroletnim, zidentyfikowano warianty skrajne: minimalny i maksymalny:

- W wariancie minimalnym, zakładającym brak wzrostu wyszczepialności populacji docelowej po wprowadzeniu refundacji szczepionki VaxigripTetra, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno: 4,9 mln PLN (sezon 2018/2019), 5,1 mln PLN (sezon 2019/2020), 5,3 mln PLN (sezon 2020/2021) oraz 5,4 mln PLN (sezon 2021/2022);
- W wariancie maksymalnym, zakładającym:
  - 100% zużycie szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą 19,5 mln PLN (sezon 2018/2019) i 24,3 mln PLN (sezon 2019/2020);
  - maksymalny wzrost wyszczepialności w scenariuszu nowym, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynoszą 31,9 mln PLN (sezon 2020/2021) oraz 42,1 mln PLN (sezon 2021/2022).

W przypadku wariantu zakładającego pełną refundację szczepionki VaxigripTetra (w ramach wykazu 75+) dodatkowe wydatki płatnika publicznego (z uwzględnieniem zarówno wydatków NFZ jak i dopłaty ze strony Ministra Zdrowia) są wyższe, niż w wybranym wariancie maksymalnym

W przypadku refundacji VaxigripTetra w ramach wykazu 75+, wydatki NFZ oszacowano na (sezon 2018/2019), (sezon 2019/2020), (sezon 2020/2021) oraz (sezon 2021/2022), natomiast kwotę dopłaty ze strony MZ – odpowiednio (sezon 2018/2019), (sezon 2019/2020), (sezon 2020/2021) oraz (sezon 2021/2022).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto aktualną średnią cenę rynkową VaxigripTetra1 amp.-strz. (+igła), 1 daw. (0,5 ml) wynoszącą 41,01 PLN (na podstawie danych OSOZ), zamiast CZN wynoszącej (na podstawie wniosku refundacyjnego).

Niniejsze założenie wynika z ograniczeń do analizy Wnioskodawcy, opisanych przez analityków AOTMiT w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.

Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT [PLN], perspektywa płatnika publicznego

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra	0	0	0	0
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Wydatki inkrementalne (nowy – istniejący)</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV	0	0	0	0
Koszty leczenia grypy				
Razem				

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT [PLN], perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Składowa wydatków:	Sezon 2018/2019	Sezon 2019/2020	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV				
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV				
Koszty leczenia grypy				
Razem				
<b>Wydatki inkrementalne (nowy – istniejący)</b>				
Koszty szczepionki VaxigripTetra				
Koszty innych szczepionek QIV				
Koszty leczenia grypy				
Razem				

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 9,0 mln PLN w sezonie 2018/2019; 13,5 mln PLN w sezonie 2019/2020; 18,3 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 23,3 mln PLN w sezonie 2021/2022.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ+pacjent): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: 8,9 mln PLN w sezonie 2018/2019; 18,4 mln PLN w sezonie 2019/2020; 28,5 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 39,2 mln PLN w sezonie 2021/2022.
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 7,4 mln PLN w sezonie 2018/2019; 11,0 mln PLN w sezonie 2019/2020; 14,8 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 18,8 mln PLN w sezonie 2021/2022.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ+pacjent): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w profilaktyce grypy sezonowej u osób powyżej 65. roku życia.

Proponowany przez Wnioskodawcę mechanizm polega na objęciu refundacją odpowiedników preparatu rytuksymab i.v. (MabThera). Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Mabthera w 2013 roku (Ratajczak 2013, IMS 2014, Mullard 2012) oraz niedawną rejestrację (w lipcu 2017 r.) przez EMA trzech preparatów biopochodnych rytuksymabu, przewidywane jest wprowadzenie w najbliższych latach refundacji nowych preparatów rytuksymabu.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktu MabThera.

Według Wnioskodawcy w przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku MabThera limit finansowania wyniesie maksymalnie 9,63 PLN/mg.

Według oszacowań Wnioskodawcy prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów MabThera wyniesie 63,2 mln PLN rocznie.

**Tabela 63. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu MabThera**

Scenariusz	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Koszt jednostki leku [PLN]	Łączne wydatki płatnika [PLN]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego -MabThera)	19 697 282,15	12,84	252 840 222,87
Stan po wprowadzeniu nowych odpowiedników dla leku referencyjnego	19 697 282,15	9,63	189 630 167,16
<b>Uwolnione środki</b>			<b>63 210 056</b>

Według oszacowań Wnioskodawcy wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o umieszczeniu preparatu VaxigripTetra w wykazie leków refundowanych, kolejno w pierwszych czterech sezonach szczepień czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie: 54,21 mln PLN (sezon 2018/2019), 49,72 mln PLN (sezon 2019/2020), 44,92 mln PLN (sezon 2020/2021) i 39,87 mln PLN (sezon 2021/2022).

**Tabela 64. Bilans wydatków płatnika**

Rok refundacji	Przyrost wydatków [PLN]	Oszczędności [PLN]	Bilans wydatków [PLN]
Sezon 2018/2019	9 001 775	63 210 056	-54 208 281
Sezon 2019/2020	13 494 711	63 210 056	-49 715 345
Sezon 2020/2021	18 291 699	63 210 056	-44 918 357
Sezon 2021/2022	23 336 902	63 210 056	-39 873 154

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących refundacji czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23-24.11.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: VaxigripTetra.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania VaxigripTetra. Natomiast odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji, dotyczących refundacji innych niż VaxigripTetra szczepionek czterowalentnych, w tym: Fluarix Tetra (HAS, PBAC), Fluenz Tetra (HAS), FluQuadri (PBAC), Afluria Quad (PBAC), Influvac Tetra (PTAC) oraz jedna decyzja o finansowaniu szczepienia w ramach gwarantowanych świadczeń zdrowotnych (PTAC).

### Inne szczepionki czterowalentne

Francuska agencja HTA HAS w 2015 r. dwukrotnie oceniała produkty lecznicze należące do grupy szczepionek inaktywowanych czterowalentnych przeciw grypie wydając pozytywną rekomendację dla preparatów Fluarix Tetra oraz Fluenz Tetra, z proponowanym poziomem refundacji 65% [HAS 2015, HAS 2015a].

Eksperti australijskiej agencji PBAC w okresie od 2015 do 2016 r. ocenili łącznie 4 produkty lecznicze będące szczepionkami czterowalentnymi przeciw grypie. Pierwszą zarekomendowaną w marcu 2016 r. szczepionkę czterowalentną stanowił produkt leczniczy Fluarix® Tetra, w lipcu 2015 r. agencja ta poddała ocenie kolejne 2 produkty lecznicze – FluQuadri i FluQuadri Junior, które porównywano odpowiednio z preparatem Fluarix® Tetra oraz zarejestrowanymi szczepionkami trójwalentnymi. W sierpniu 2016 r. agencja PBAC w oparciu o opinię wydaną przez Therapeutic Goods Administration zmieniła status rekomendacji z odroczonej na pozytywną dla preparatu Afluria® Quad i zaaprobowwała go do stosowania u osób dorosłych [PBAC 2016].

Na stronach nowozelandzkiej agencji PTAC odnaleziono informację na temat zmiany produktu leczniczego stosowanego w ramach programu szczepień przeciwko grypie ze szczepionki trójwalentnej (Influvac) na szczepionkę czterowalentną (Influvac Tetra), która planowana jest począwszy od sezonu epidemicznego w 2018 r. [PTAC 2016]. Odnaleziono także decyzję o finansowaniu świadczenia szczepienia przeciw grypie w aptekach dla osób w wieku powyżej 65. roku życia oraz kobiet w ciąży [PTAC 2017].

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – VaxigripTetra

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	46%	Produkt jest finansowany dla wszystkich osób od 50 roku życia, osób cierpiących na choroby przewlekłe, pracowników służby zdrowia, kobiet w ciąży, osób pracujących w instytucjach publicznych.	nie
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	100%	Produkt jest finansowany dla wszystkich osób od 60 roku życia, osób cierpiących na choroby przewlekłe, pracowników służby zdrowia, kobiet w ciąży, osób pracujących w instytucjach publicznych.	nie
Hiszpania	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	Produkt jest finansowany dla wszystkich osób od 60 roku życia, osób cierpiących na choroby przewlekłe, pracowników służby zdrowia, kobiet w ciąży, osób pracujących w instytucjach publicznych	nie
Norwegia	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	nie dotyczy-brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Produkt jest finansowany dla wszystkich osób od 65 roku życia, osób cierpiących na choroby przewlekłe, pracowników służby zdrowia, kobiet w ciąży, osób pracujących w instytucjach publicznych.	nie
Włochy	100%	Produkt jest finansowany dla wszystkich osób od 65 roku życia, osób cierpiących na choroby przewlekłe, pracowników służby zdrowia, kobiet w ciąży, osób pracujących w instytucjach publicznych.	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 23.11.2017]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę VaxigripTetra jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Poziom refundacji w Belgii wynosi 46%. VaxigripTetra jest refundowany w Grecji - kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.10.2017, znak PLR.4601.593.2017.JM (data wpływu do AOTMiT 06.10.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN 5909991302108

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.10.2017, znak OT.4330.1.2017.TT.3 Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2017 r. pismem z dnia 20.11.2017 r.

### Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11).

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa (Kuchar 2017).

Zgodnie z danymi *NIZP-PZH* w 2016 r. odnotowano łącznie 4 310 075 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w okresie od 1 stycznia do 31 maja 2017 r. 2 864 194 takie przypadki (*NIZP-PZH 2017*). Zapadalność na grypę różni się w poszczególnych miesiącach roku, przyjmując wartości najwyższe w trakcie sezonu epidemicznego – na półkuli północnej zwykle przypadającego na okres od października do kwietnia (*Kuchar 2017*). Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny średnia zapadalność na 100 tys. ludności (wg stanu w dniu 31 grudnia 2016 r.) w ciągu roku 2016 wynosiła 30,90 przypadków, natomiast w okresie od 1 stycznia do 31 maja 2017 r. 46,47 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 października 2016 do 30 kwiecień 2017) zapadalność wyniosła 45,40 przypadków na 100 tys. ludności (*NIZP-PZH 2017*). Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę widocznym jest, że w porównaniu do roku 2015 r. odnotowano wzrost śmiertelności.

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych (Makowiec-Dyrda 2016).

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B (*Makowiec-Dyrda 2016*) oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B.

### Alternatywne technologie medyczne

W chwili obecnej w Polsce stosowane są przede wszystkim szczepionki trójwalentne, a szczepienia przeciw grypie zaliczane są do szczepień zalecanych, co oznacza, że finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie koszty wizyty lekarskiej (kwalifikacja do szczepienia) oraz wykonanie zabiegu szczepienia, natomiast koszt szczepionki pokrywany jest przez świadczeniobiorcę.

Aktualnie na wykazie leków refundowanych brak jest szczepionki przeciwko grypie. Natomiast wśród kierunków działań wielu województw w zakresie polityki zdrowotnej znajduje się realizacja szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (min. w populacji osób powyżej 65 r.ż.). Od 2010 r. AOTMiT oceniła 159 programy zdrowotne.

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, w tym Światowej Organizacji Zdrowia i ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018, ze względu na szerszą ochronę oraz

porównywalne bezpieczeństwo zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej. Potwierdzają to również opinie ekspertów.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu Wnioskodawcy włączono 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV:

- Pepin 2013 – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra, w populacji osób dorosłych, dostępne wyniki immunogenności w podgrupie > 60. roku życia, wyniki bezpieczeństwa dla populacji ogólnej ( $\geq 18$  lat) oraz w podgrupie > 60. roku życia;
- Greenberg 2017 – populacja osób  $\geq 65$ . roku życia, wyniki immunogenności i bezpieczeństwa;
- Badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności w populacji osób starszych: Choi 2017 ( $\geq 60$  lat), Greenberg 2013 ( $\geq 61$  lat), Kieninger 2013 ( $\geq 65$  lat), Treanor 2017 ( $\geq 65$  lat); ocena bezpieczeństwa zaprezentowana była w populacji ogólnej, bez wyróżnienia wyników w podgrupie osób starszych, w związku z czym jej wyniki nie zostały zaprezentowane w raporcie – z wyjątkiem badania Treanor 2017, w którym przedstawiono również bezpieczeństwo u osób w podeszłym wieku;
- Sesay 2017 – prezentujące wyniki badania RCT GQM11 porównującego QIV (VaxigripTetra) z TIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat);

oraz 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo), w populacji osób starszych ( $\geq 60$ . roku życia): Govaert 1994 (wyniki skuteczności), Govaert 1994 (immunogenność), Govaert 1993 (bezpieczeństwo).

W ocenie immunogenności oceniano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami testowaną na podstawie hipotezy niemniejszej skuteczności QIV w porównaniu do TIV (non-inferiority) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach (w przypadku nieróżniących antygenów H1N1 oraz H3N2 porównywanie wykonywano dla połączonej grupy otrzymującej dwa warianty TIV, natomiast dla antygenów B porównywanie wykonywano ze szczepionką TIV zawierającą antygen odpowiadający szczepionce QIV), oraz hipotezy wyższości QIV w porównaniu do TIV nie zawierającej danej linii wirusa (superiority) – dla różniących szczepów B.

#### VaxigripTetra vs TIV (badanie Pepin 2013)

Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV:

- szczepy nieróżniące obecne w VaxigripTetra oraz w TIV: wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miana przeciwciał;
- szczepy B różniące nieobecne w TIV: potwierdzono wyższość VaxigripTetra (superiority);

Uzyskanie seroprotekcji (SPR):

- seroprotekcję stwierdzono u > 90% osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów;
- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra vs TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie ochronnego miana przeciwciał przeciwko wirusom typu A;
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu porównywanych szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV;
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy: RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), NNT = 19 (95% CI: 10; 348),  $p = 0,0437$  dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,16), NNT = 12 (95% CI: 8; 30),  $p = 0,0020$  dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV niezawierającej antygenów dla tego szczepu;

Wystąpienie serokonwersji miana przeciwciał (SCR):

- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) produkt VaxigripTetra charakteryzował się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki TIV;
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV;
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy względem wirusa B linii Victoria: RB = 1,79 (95% CI: 1,29; 2,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 9),  $p = 0,0004$ ; a także względem wirusa B linii Yamagata: RB = 2,56 (95% CI: 1,83; 3,58), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT):

- zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających nieróżniące antygeny ocenianych wirusów;

- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata;
- natomiast dla porównania VaxigripTetra ze szczepionką TIV niezawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, wzrost miana przeciwciał był wyższy w VaxigripTetra: 4,8 vs 2,22 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 2,18 dla wirusa linii Yamagata;

Istotna odpowiedź immunologiczna wg EMA oraz FDA

- w badaniu Pepin 2013, szczepionka VaxigripTetra w przypadku każdego z ocenianych szczepów przy uwzględnieniu serokonwersji, seroprotekcji oraz GMTR (stosunek GMT po i przed szczepieniem) spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (> 60 r.ż.); uzyskane wyniki spełniały również kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat), które również są bardziej rygorystyczne, co świadczy o wysokiej immunogenności szczepionki.

Dodatkowo włączono badanie GQM11 (Sesay 2017). W przypadku immunogenności szczepów różniących wykazano wyższą skuteczność QIV vs TIV w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat).

#### QIV vs PBO

Wyniki porównania QIV vs PBO przedstawiono na podstawie jednego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającego szczepionkę czterowalentną w porównaniu z placebo u osób starszych (> 60 r.ż.) – Govaert 1994, opisanej w trzech publikacjach: Govaert 1993, Govaert 1994 oraz Govaert 1994a. Ryzyko wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanej serologicznie oraz przez le-karza ogólnego było około dwukrotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę QIV w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), NNT = 23 (95% CI: 16; 48), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), NNT = 64 (95% CI: 34; 919), p = 0,0381. Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były także znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0170, NNT = 33 (95% CI: 18; 176).

#### Seroprotekcja (SPR)

Prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji było około 20-krotnie, istotnie wyższe w grupie QIV w porównaniu do PBO, w zakresie każdego ze szczepów wirusa grypy :

- A/H1N1: RR = 21,45 (95% CI: 13,50; 34,10), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001;
- A/H3N2: RR = 22,63 (95% CI: 15,56; 32,89), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001
- B/Yamagata: RR = 23,46 (95% CI: 14,77; 37,25), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001
- B/Victoria: RR = 22,49 (95% CI: 14,16; 35,73), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001

#### Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny przyrost GMT, różnice były statystycznie znamienne dla każdego ze szczepów w porównaniu z placebo (p < 0,001). Podobnie, w grupie QIV odnotowano dla każdego ze szczepów istotną odpowiedź immunologiczną, wartości GMTR w zakresie od 8,5 dla szczepu B/Victoria do 24,1 dla szczepu A/H3N2 spełniały kryteria EMA. Przeciwnie wyniki zaobserwowano w grupie placebo, gdzie GMTR nie spełniały kryteriów EMA.

#### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (unsolicited adverse events) i wcześniej wytypowane (solicited adverse events). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólnoustrojowe.

- badanie Pepin 2013, podgrupa osób > 60. roku życia:
  - reakcje w miejscu iniekcji i AEs ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w grupie VaxigripTetra i TIV (łącznie dla TIV-Vic-Yam); najczęściej raportowano ból (30,0% vs 25,2%), ból głowy (16,5% vs 13,7%) i ból mięśni (16,0% vs 11,1%); dla żadnego z odnotowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupami;
  - w grupie VaxigripTetra raportowano jeden przypadek nagłego AEs (do 30 minut od podania): nudności o nasileniu 2. stopnia związane ze szczepionką;
  - odnotowano 2 zgony w grupie VaxigripTetra, niezwiązane ze szczepionką;
  - nie odnotowano ciężkich (serious) AEs związanych z leczeniem;
- badanie Treanor 2017, podgrupa osób > 65. roku życia:
  - miejscowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból (24,6% vs 22,9% vs 21,2%),
  - ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból mięśni (12,6% vs 14,0% vs 12,2%) i ból głowy (8,4% vs 7,1% vs 7,8%),

- zacerwienie raportowane istotnie częściej w grupie QIV vs TIV-Yam i TIV-Vic: odpowiednio RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24), p = 0,0478 i RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89), p = 0,0171,
- pozostałe AEs raportowane z podobną częstością w każdej z grup;
- badanie Greenberg 2017, podgrupa osób  $\geq 65$ . roku życia:
  - dla żadnego z AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupą QIV a grupami TIV,

Najczęściej raportowano: ból (32,6% vs 28,6% vs 23,1%), ból mięśni (18,3% vs 18,3% vs 14,2%), ból głowy (13,4% vs 11,6% vs 11,6%) i złe samopoczucie (10,7% vs 6,3% vs 11,6%).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia w Polsce.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił różnicami w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorami (brak szczepienia; TIV), wykazanymi w analizie klinicznej.

Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej, model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016 (uwagi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”). Brak jest dowodów naukowych najwyższej jakości potwierdzających wpływ szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra na redukcję liczby przypadków grypy, hospitalizacji i zgonów w porównaniu do braku szczepienia oraz szczepionek trójwalentnych.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs brak szczepienia wyniósł 6 838 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 14 988 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w miejsce trójwalentnej szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania VaxigripTetra vs szczepionka trójwalentna wyniósł 114 360 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 121 418 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] dla porównania z brakiem szczepienia, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej oraz [redacted] dla porównania z szczepionką TIV odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. Oszacowana wartość progowa, dla obydwu porównań i perspektyw jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę szczepionki VaxigripTetra (QIV) nad szczepionką TIV, niezawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, w zakresie wzrostu miana przeciwciał, w populacji docelowej (w podgrupie pacjentów > 60 roku życia), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały przyjęte w analizie wartości parametrów dotyczących liczby zgonów związanych z grypą oraz skuteczności szczepionek przeciw grypie.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w profilaktyce grypy sezonowej u osób od 65. roku życia.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 9,0 mln PLN w sezonie 2018/2019; 13,5 mln PLN w sezonie 2019/2020; 18,3 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 23,3 mln PLN w sezonie 2021/2022.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ+pacjent): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: 8,9 mln PLN w sezonie 2018/2019; 18,4 mln PLN w sezonie 2019/2020; 28,5 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 39,2 mln PLN w sezonie 2021/2022.
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 7,4 mln PLN w sezonie 2018/2019; 11,0 mln PLN w sezonie 2019/2020; 14,8 mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz 18,8 mln PLN w sezonie 2021/2022.

Koszt stosowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej oszacowano w scenariuszu podstawowym na (perspektywa NFZ+pacjent): [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Wprowadzenie finansowania szczepionki VaxigripTetra (przy cenie rynkowej na poziomie 41,01 PLN) w ramach sprzedaży aptecznej będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ+pacjenta wynoszącymi: [redacted] w sezonie 2018/2019; [redacted] w sezonie 2019/2020; [redacted] w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] w sezonie 2021/2022.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania VaxigripTetra. Natomiast odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji, dotyczących refundacji innych niż VaxigripTetra szczepionek czterowalencyjnych, w tym: Fluarix Tetra (HAS, PBAC), Fluenz Tetra (HAS), FluQuadri (PBAC), Afluria Quad (PBAC), Influvac Tetra (PTAC) oraz jedna decyzja o finansowaniu szczepienia w ramach gwarantowanych świadczeń zdrowotnych (PTAC).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 66. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przedstawione analizy nie uwzględniają zapisów art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) przez co poziom i sposób finansowania technologii wnioskowanej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet oraz analizie ekonomicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet użyteczne byłoby przeanalizowanie wpływu ww. zapisów na rozszerzenie populacji docelowej.		W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych nie testowano, w ramach analizy ekonomicznej, wpływu, wskazanych parametrów oraz przyjęcia dodatkowej perspektywy, na wyniki analizy.
W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano alternatywnych poziomów odpłatności preparatu VaxigripTetra. Nie uwzględniono możliwości zakwalifikowania leku do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.).	?	Powyższe parametry zostały przetestowane w ramach pierwotnej analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy
Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w wariancie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5. ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie uwzględnił finansowania świadczeń z perspektywy, o której mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.). Niniejsza uwaga odnosi się również do analizy wpływu na budżet.		



## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych niecałkowicie odpowiada populacji docelowej z wniosku. Analizę zaplanowano w populacji chorych w wieku 65 lat lub więcej, jednak specyfika odnalezionych badań (częste raportowanie podgrupy > 60. r.ż.) wymagała poszerzenia tej populacji do osób > 60. roku życia

### Analiza ekonomiczna:

- Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił różnicami w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorami (brak szczepienia; TIV), wykazanymi w analizie klinicznej. Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej, model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016
- W analizie podstawowej AE przyjęto prawidłową perspektywę. Natomiast nie testowano przyjęcia dodatkowej perspektywy. Nie badano wpływu na wyniki analizy ekonomicznej możliwości zakwalifikowania szczepionki VaxigripTetra do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.).

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- 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.
- Belongia 2016** Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016 Aug;16(8):942-51.
- Chit 2015** Cheng X, Roiz J. Cost-utility analysis of influenza vaccines from societal perspective: A comparison of the human capital approach and friction costs approach in the valuation of productivity costs among seniors in Ontario Canada. *Value Health* 2015; 18(3):A234
- Choi 2017** Choi WS, Noh JY, Song JY, Cheong HJ, Wie S-H, Lee JS, Lee J, Kim S-W, Jeong HW, Jung S-I, Kim Y-S, Woo HJ, Kim KH, Kim H, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine (NBP607-QIV): A randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial in adults and elderly subjects. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(7):1653-1660. doi:10.1080/21645515.2017.1297351.
- Dolk 2016** Dolk C, Eichner M, Welte R, et al. Cost-Utility of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccine in Germany, Using an Individual-Based Dynamic Transmission Model. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(12):1299-1308. doi:10.1007/s40273-016-0443-7.
- 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.
- Govaert 1993** Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 1993;307(6910):988-990.
- Govaert 1994** 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;272(21):1661-1665.
- Govaert 1994a** Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine.* 1994;12(13):1185-1189.
- Greenberg 2013** Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine.* 2013;31(5):770-776. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.074.
- Greenberg 2017** Greenberg DP, Robertson CA, Ta bot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *Hum Vaccin Immunother.* July 2017:0. doi:10.1080/21645515.2017.1344375.
- 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.
- 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
- Kieninger 2013** Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis.* 2013;13:343. doi:10.1186/1471-2334-13-343.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine.* 2013;31(47):5572-5578. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.069.
- Pitman 2012** Pitman R., Fisman D., Zaric GS., Postma M., Kretzschmar M., Edmunds J., Brisson M. Dy-namic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group–5. *Med Decis Making* 2012;32:712–721
- Pradas Velasco 2009** Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárate M. Use of European Quality of Life-5 Di-mensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. *Gac Sanit.* 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
- Sesay 2017** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Pejcz J, Van Damme P, Salamand P, Pepin S. Safety, immunogenicity and lot-to-lot consistency, study of a quadrivalent influenza vaccine in adult and elderly subjects: a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* October 2017
- Simonsen 2005** Simonsen L. et al., The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *The Journal of Infectious Diseases,* 2000, s. 831-837.
- Simonsen 2007** 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
- Treanor 2017** Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine.* 2017;35(15):1856-1864. doi:10.1016/j.vaccine.2017.02.066.

- Tricco 2013** Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013 Jun 25;11:153. doi: 10.1186/1741-7015-11-153.
- 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.
- 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.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACIP 2017** Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2017-18 Summary of Recommendations. [https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/acip/acip-2017-18\\_summary-of-recommendations.pdf](https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/acip/acip-2017-18_summary-of-recommendations.pdf).
- ECDC 2017** ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/vaccines/pages/influenza\\_vaccination.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/influenza_vaccination.aspx)
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. AGRIPPAL. Avis de la CT du 19 mars 2014. Dostępne online pod adresem : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1738606/fr/agrippal](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738606/fr/agrippal) Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- HAS 2014a** Haute Autorité de Santé. OPTAFU. Avis de la CT du 08 janvier 2014. Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1719404/fr/optafu](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1719404/fr/optafu) Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. FLUARIX TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière. Avis de la CT du 20 mai 2015. Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2040108/fr/fluarixtetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2040108/fr/fluarixtetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere) Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- HAS 2015a** Haute Autorité de Santé. FLUENZ TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière de l'enfant. Avis de la CT du 29 avril 2015. Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant) Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- HAS 2015b** Haute Autorité de Santé. FLUARIX. Avis de la CT du 04 mars 2015. Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2022081/fr/fluarix?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2022081/fr/fluarix?xtmc=&xtcr=1) Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- Infectious Diseases Society of America 2009** Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1003-32.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2017** Influenza immunisation information including updates for public health professionals. 18 October 2017, Guidance, PHE, Influenza: the green book, chapter 19. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/652682/Greenbook\\_chapter\\_19\\_flu.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/652682/Greenbook_chapter_19_flu.pdf)
- Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy 2017/2018** REKOMENDACJE EKSPERTÓW Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy NA SEZON 2017/2018. [http://opzg.cn-panel.pl/resources/news/zalaczniki/Grypa\\_rekomendacje\\_OPZG\\_QIV.pdf](http://opzg.cn-panel.pl/resources/news/zalaczniki/Grypa_rekomendacje_OPZG_QIV.pdf).
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Trivalent Influenza Vaccine (TIV). July 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/trivalent-psd-07-2014> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Influenza Vaccine (quadrivalent); 0.5 mL pre-filled syringe; Fluarix tetra®. March 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/fluarix-tetra-psd-03-2015> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- PBAC 2015a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Quadrivalent influenza vaccine; 0.5 ml pre-filled syringe, 5; 0.5 ml pre-filled syringe, 10; 0.25 ml pre-filled syringe, 5; 0.25 ml pre-filled syringe, 10; Fluquadri®. July 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/quadrivalent-influenza-vaccine-psd-july-2015> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- PBAC 2016** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Quadrivalent influenza vaccination (Afluria® Quad) on the National Immunisation Program - Designated Vaccines list for the prevention seasonal influenza. August 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-08/august-2016-deferral-influenza-afluria> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc 2014** Paweł Śliwiński. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, 2014. file:///C:/Users/k.mrozek/Downloads/38138-52462-1-SM.pdf
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2017** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. 2017, tom 3, suplement A. file:///C:/Users/k.mrozek/Downloads/DK\_Suplement%20A\_2017\_calosc\_makieta\_bff.pdf.
- PTAC 2016** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Agreement for supply of influenza vaccine approved. 5 August 2016. Dostępne online pod adresem: <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-08-05-influenza-vaccine-bgp/> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.

- PTAC 2017** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Decision to fund the provision of influenza vaccine in pharmacies. 15 March 2017. Dostępne online pod adresem: <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2017-03-15-influenza-vaccine-pharmacy/> Data ostatniego dostępu: 24 listopada 2017 r.
- WHO 2016** Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season Recommendations and Reports / August 25, 2017 / 66(2);1–20 World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet. November 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- Pozostałe publikacje**
- Bekkat-Berkani 2016** Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):201-14.
- Beran 2013** Beran J, Peeters M, Dewé W, Raupachová J, Hobzová L, Devaster JM. Immuno-genicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis*. 2013;13:224
- Ernst & Young 2013** Ernst & Young, 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. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport, Czerwiec 2013. Dostępne online pod adresem: [http://instytutoz.org/wp-content/uploads/2013/12/Raport\\_II\\_Ogolnopolski\\_Program\\_Zwalczania\\_Grypy.pdf](http://instytutoz.org/wp-content/uploads/2013/12/Raport_II_Ogolnopolski_Program_Zwalczania_Grypy.pdf) Data ostatniego dostępu: 23 listopada 2017 r.
- Ernst & Young 2013a** Ernst & Young . Grypa i jej koszty. Wstępne studium w projekcie dotyczącym wypracowania rozwiązania na poziomie narodowym umożliwiającego istotne zwiększenie wyszczepialności przeciw grypie sezonowej w Polsce. Dostępne online pod adresem: <http://www.mp.pl/opzg/opzg/show.html?id=99347> Data ostatniego dostępu: 30 listopada 2017 r.
- GUS 2014** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Warszawa, 2014.
- Kuchar 2013** Kuchar E. Kokonowa strategia szczepień – sposób na ochronę najmłodszych dzieci przed chorobami zakaźnymi. *Medycyna Praktyczna*, 3/2013, s. 33–41.
- Kuchar 2017** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. Grypa. W: XI, Choroby zakaźne. D. Wybrane choroby wirusowe, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 2363-2369
- Makowiec-Dyrda 2016** Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A, Kochan P, Drzewiecki A, Garlicki A, Lukas W, Horst-Skorska W, Buczkowski K, Chłabicz S. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2016). Dostępne online pod adresem: <http://www.klnwp.pl/strona/226/profilaktyka-i-leczenie-grypy-2016/pl> Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2016 r.
- NIZP-PZH 2017** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce. Bieżący meldunek. Dostępne online pod adresem: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.html> Data ostatniego dostępu: 6 czerwca 2017 r.
- Tafalla 2016** Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(4):993-1002.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, [REDACTED], Kraków 2017.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, [REDACTED], Kraków 2017
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, [REDACTED], Kraków 2017
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia, [REDACTED], Kraków 2017
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla szczepionki: VaxigripTetra® czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia. Odpowiedz na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4330.1.2017.TT.3
- Załącznik 7. Strategie wyszukiwania Agencji.