



Rekomendacja nr 90/2017

z dnia 28 grudnia 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie
(rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w
ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą we wskazaniu w: 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 **pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji osób powyżej 65 r.ż.

Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.

Wyniki włączonych badań wskazują, że stosowanie szczepionki czterowalentnej w porównaniu z brakiem szczepienia pozwala na dwukrotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę lub choroby grypopodobne. W zakresie porównania ze szczepionkami trójwalentnymi wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie zwiększenia seroprotekcji i serokonwencji na korzyść wnioskowanej technologii medycznej. Niemniej jednak analizę tą cechowały pewne ograniczenia, z czego głównym jest fakt, że badania odnosiły się do szerszej populacji niż wnioskowana tj., osób po 60 r.ż. Warto jednak wskazać, że w ramach zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przedstawił wyniki z badania GQM11 (porównanie VaxigripTetra vs. TIV) dla populacji powyżej 66 r., które potwierdzają wyniki dla populacji osób



powyżej 60 r.ż. Ponadto w ramach badań oceniano również preparaty czterowalentne wytwarzane przez innych producentów lub w inny sposób, co w przypadku szczepień może wpływać na uzyskane wyniki. W ramach analiz nie badano wpływu szczepienia na zmniejszenie liczby hospitalizacji czy zgonów, co również stanowi ograniczenie analizy klinicznej.

Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna została oparta o dane z innej publikacji niż włączone do analizy klinicznej, co może wpływać na niepewność wyników analizy.

W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantach maksymalnych do 42,1 mln PLN w ostatnim roku analizy). Należy przy tym mieć na uwadze, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od średnich cen rynkowych. Należy także wskazać, że przyjęcie założenia, w którym po objęciu refundacją wnioskowanej technologii nadal część szczepień będzie finansowana w ramach samorządowych programów profilaktycznych (w populacji powyżej 65 r.ż) może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistych warunkach. Biorąc pod uwagę, że część samorządów zrezygnuje z finansowania programów w tej grupie pacjentów, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się wyższe niż oszacowane w analizach. Ponadto kluczowym aspektem wpływającym na wysokość wydatków płatnika publicznego jest poziom wszczepialności w danym roku, na który może mieć wpływ wiele czynników.

Biorąc powyższe pod uwagę Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika oraz typu payback, który zrównywać będzie zaproponowaną cenę, ze średnią ceną rynkową.

W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: 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, z proponowaną ceną zbytu netto: ■ PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością dla pacjenta 50%, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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, nieznanne do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa.

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.

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. 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. 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.

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 ≥ 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/m²),
- 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).

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy. Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych.

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.

Światowa Organizacja Zdrowia wskazuje, że aby osiągnąć populacyjny efekt szczepień w grupie osób starszych wszczepialność powinna sięgać 75%. Zgodni z opiniami ekspertów we wskazanej populacji docelowej w Polsce wszczepialność nie przekracza 14%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w zapobieganiu zachorowania rekomendowane są zarówno szczepionki trójwalentne jak i czterowalentne.

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.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator podstawowy brak szczepienia oraz inaktywowane szczepionki trójwalentne (TIV-Yam – niezawierający typu wirusa B/Victoria , TIV-Vic niezawierający typu wirusa B/Yamagata) jako komparator dodatkowy. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Czterowalentna (QIV) szczepionka VaxigripTetra przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) VaxiGripTetra, wnioskowany produkt jest zarejestrowany we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych i dzieci od ukończenia 3. roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wieku populacji docelowej (osoby po ukończeniu 65 roku życia).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny skuteczności preparatu VaxiGripTetra włączono następujące badania:

- 1 badanie randomizowane (opisane w 3 publikacjach Govaert 1994, Govaert 1994, Govaert 1993) porównujące QIV z placebo (PLC) w populacji osób powyżej 60 r.ż. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 927 w ramieniu QIV i 911 w ramieniu PLC. Okres obserwacji: próbki krwi pobrane od uczestników badania przed otrzymaniem szczepienia, trzy tygodnie po otrzymaniu interwencji i 5 miesięcy po oznaczeniu;
- 6 badań porównujących QIV z TIV:
 - Pepin 2013 – porównanie VaxigripTetra (QVI) vs. Vaxigrip (TIV) vs. szczepionka specjalnie przygotowana do badania [TIV-Yam], w populacji osób dorosłych (subpopulacja osób starszych (> 60 lat). Liczba pacjentów wynosiła QIV (N = 1112), TIV-Vic (N = 226), TIV-Yam (N = 223). Okres obserwacji: pobrano próbki krwi przed szczepieniem (dzień 0), a następnie w 21. dniu po szczepieniu
 - GQM11 (publikacja Sesay 2017) porównanie VaxigripTetra vs. TIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat); Liczba populacji >60 r.ż wynosiła 1111 osób. Nie oddano informacji o okresie obserwacji.
 - Badanie Greenberg 2017 – opisujące wyniki immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki w populacji ≥ 65. roku życia, Choi 2017, Greenberg 2013, Kieninger 2013,

Treanor 2017 badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności w populacji osób starszych (≥ 60); Badania te zostały uwzględnione w ramach analizy bezpieczeństwa.

Zgodnie z oceną jakości badań wg Cochrane ryzyko wystąpienia błędu systematyczne w ocenianych badaniach oceniono na niskie.

W ramach badaniach określono następujące punkty końcowe w zakresie immunogenności:

- GMT (ang. geometric mean titer) – średnia geometryczna miana przeciwciał;
- GMTR (ang. geometric mean titer) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał;
- SCR (ang. seroconversion rate) – wskaźnik serokonwersji;
- SPR (ang. seroprotection rate) – wskaźnik seroprotekcji;

Przy prezentacji wyników posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. risk ratio) - ryzyko względne
- NNT (ang. numer needed to treat) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego,
- RB (ang. relative benefit)- korzyść względna

Skuteczność

Wyniki porównania QIV vs. placebo

W badaniu Govaert 1994r raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- niższego ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanego na podstawie:
 - analizy serologicznej o 50%, RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), NNT = 23 (95% CI: 16; 48)
 - diagnozy lekarza ogólnego o 46%, RR = 0,54(95% CI:0,30; 0,97), NNT = 64 (95% CI: 34; 919)
 - diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących o 32%, RR = 0,68(95% CI 0,50; 0,93); NNT = 33 (95% CI: 18; 176). ,
- niższego ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej w okresie wzmożonej aktywności wirusów grypy rozpoznawanego na podstawie:
 - analizy serologicznej o 61%, RR= 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68)
 - diagnozy lekarza ogólnego o 60%, RR= 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87)
 - diagnozy wg kryteriów stacji monitorujących o 61%, RR= 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61) ,
 - diagnozy wg ICHPPC-2 o 26% RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00)
- niższego ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobne przy spełnieniu odpowiednich kryteriów:
 - o 42% w przypadku spełnionych kryteriów serologicznych i niespełnionych klinicznych diagnozy grypy, RR (95% CI)= 0,58 (0,36; 0,95)
 - o 59 % w przypadku spełnionych kryteriów serologicznych i klinicznych diagnozy, RR (95% CI)= 0,41 (0,23; 0,74)

- o 57 % w grupie wiekowej 60-69 lat , RR (95% CI)= 0,43 (0,28; 0,67), diagnoza na podstawie analizy serologicznej
- o 59 % w grupie wiekowej 60-69 lat , RR (95% CI)= 0,41 (0,19; 0,89), diagnoza lekarza ogólnego
- o 35 % w grupie wiekowej 60-69 lat , RR (95% CI)= 0,65 (0,46; 0,92), diagnoza wg stacji monitorujących
- ponad 20-krotnie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania seroprotekcji wg. typów wirusa:
 - H1N1 (A/Singapore/6/86), RB (95% CI)= 21,45 (13,50; 34,10)
 - H3N2 (A/Beijing/358/89), RB (95% CI)= 22,63 (15,56; 32,89)
 - B Yamagata (B/Panama/45/90), RB (95% CI)=23,46 (14,77; 37,25)
 - B Victoria (B/Beijing/1/87), RB (95% CI)=22,49 (14,16; 35,73)
- Wzrostu GMT wg. typów wirusa w każdym z typów wirusa:

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano w zakresie:

- ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanego na podstawie diagnozy wg kryteriów ICHPPC-2 (ang. international classification of health problems in primary care)
- ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej w grupie osób powyżej 70 r. ż
- ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej w grupie osób spełniających kryteria kliniczne i niespełniających kryteria serologiczne diagnozy grypy

Wyniki porównania QVI (VaxigripTetra) vs. TIV

Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał, 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).

Wyniki badania Pepin 2013 wskazują różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wyższym o 6% prawdopodobieństwem uzyskania seroprotekcji względem wirusa B/Victoria, w porównaniu ze szczepionką TIV nie zawierającą tego typ u wirusa wirusa, RB (95% CI)=1,06(1,00; 1,12),
- wyższym o 10% prawdopodobieństwem uzyskania seroprotekcji względem wirusa B/Yamagata, w porównaniu ze szczepionką TIV nie zawierającą tego typ u wirusa wirusa, RB (95% CI)=1,10 (1,03; 1,16)
- wyższym o 79% prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji względem wirusa B/Victoria, w porównaniu ze szczepionką TIV nie zawierającą tego typ u wirusa wirusa, RB (95% CI)= 1,79 (1,29; 2,49),
- wyższym ponad dwukrotnie prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji względem wirusa B/Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającą tego typ u wirusa wirusa, RB (95% CI)= 2,56 (1,83; 3,58),

W zakresie GMT, 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.

W badaniu GQM11 (Sesay 2017) 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.

Bezpieczeństwo

Porównanie QIV vs. placebo

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść preparatu QIV uzyskano w zakresie:

- wyższego o 65% ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, RR=1,65 (95% CI 1,35; 2,02)
- ponad dwukrotnie wyższego ryzyka wystąpienia reakcji miejscowych RR= 2,39 (95% CI 1,82; 3,14), w tym wyższego ryzyka wystąpienia: opuchlizny, swędzenia, ucieplenia, bólu przy dotknięciu.

Brak różnic istotnych statystycznie otrzymano w zakresie punktów końcowych:

- Ciągły ból
- Dyskomfort
- Reakcje ogólnoustrojowe ogółem
- Gorączka
- Ból głowy
- Uczucie choroby
- Inne zgłaszane objawy

Porównanie QVI (VaxigripTetra) vs. TIV

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść preparatu VaxigripTetra uzyskano w zakresie:

- Bólu mięśni w populacji ogólnej w badaniu Pepin 2013, ryzyko wyższe o 24% RR= 1,24 (95% CI 1,08; 1,41)
- Bólu w miejscu podania w populacji ogólnej w badaniu Pepin 2013, ryzyko wyższe o 16% RR=1,16 (95% CI 1,10; 1,22)
- Zaczerwienienia w miejscu podania w populacji ≥ 65 r.ż w badaniu Treanor 2017, ryzyko ponad dwukrotnie wyższe:
 - RR= 2,07 (95% CI 1,01; 4,24) względem TIV-Yam,
 - RR= 2,65 (95% CI 1,19; 5,89) względem TIV-Vic
- Bólu w miejscu podania w populacji ≥ 65 r.ż w badaniu Greenberg 2017, ryzyko o 40% wyższe RR(95% CI)= 1,40 (95% CI 1,04; 1,90) względem TIV-Yam.

Dla pozostałych ocenianych w badaniach punktów końcowych nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Obejmowały one m.in. gorączkę, ból głowy, złe samopoczucie, dreszcze, reakcje w miejscu podania (rumień, obrzęk, stwardnienie, zasinienie).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vaxigrip Tetra, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych w populacji powyżej 60 r. ż należą ból mięśni, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy.

Zgodnie z informacjami w ChPL w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki VaxigripTetra 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, nerwoból, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia
- Zaburzenia naczyniowe - zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

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

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- Wniosek refundacyjny dotyczy osób po 65 r.ż. We włączonych do analizy badaniach wyszczególnione subpopulacje osób starszych najczęściej dotyczyły osób po 60 r. ż, (m.in. wyniki badania Pepin 201, oceniającego preparat VaxigripTetra zatem obejmowały one populację szerszą niż wnioskowana.
- Wyniki w podgrupach analizowanych badań często prezentowano na wykresach, co wymagało odczytywania danych przy pomocy programów komputerowych, dodatkowo zwiększając ryzyko błędów;
- Do analizy włączono dwa badania, które oceniały bezpośrednio produkt VaxigripTetra (Pepin 2013 GQM11)., Pozostałe włączone do analizy badania odnosiły się do czterowalentnej szczepionki innych producentów lub takich, które mogły być wytwarzane w inny sposób. Może to mieć znaczenie w przypadku produktów stymulujących układ odpornościowy, gdzie proces pozyskiwania antygenów ma duże znaczenie; może to być źródłem różnic w wynikach poszczególnych badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł. (3 x 44 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej VaxigripTetra przeprowadzono względem braku szczepienia i szczepionki trójwalentnej, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym (jeden sezon epidemiczny grypy) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ). W analizie uwzględniono koszty: szczepionki czterowalentnej (QIV), szczepionki trójwalentnej (TIV), leczenia grypy.

Stosowanie VaxigripTetra w miejsce braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla ww. wyniósł:

- 6 838 PLN/QALY z perspektywy NFZ;
- 14 988 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Stosowanie Vaxigrip Tetra w miejsce szczepionki trójwalentnej jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla ww. wyniósł:

- 114 360 PLN/QALY z perspektywy NFZ;
- 121 418 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Wszystkie oszacowane wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana 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 [] PLN / [] PLN dla porównania z brakiem szczepienia, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej oraz [] PLN/ [] PLN 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.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że 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 oraz 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.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące aspekty:

- W modelu wykorzystano dane dotyczących skuteczności szczepionek przedstawione w pracy Belongia 2016. 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. 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. Ponadto populacja badania Belongia 2016 odnosi się do pacjentów powyżej 60 r.ż., natomiast populacja wnioskowana obejmuje pacjentów powyżej 65 r.ż.
- W analizie nie badano wpływu na wyniki analizy ekonomicznej możliwości zakwalifikowania szczepionki VagripTetra 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.).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając cztery pełnoroczne sezony grypowe (2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 i 2021/2022) oraz perspektywę NFZ i wspólną (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Vaxigrip Tetra po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób ≥ 65 lat w kolejnych latach finansowania i [redacted] osób ≥ 75 lat w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono koszty szczepionek i leczenia grypy.

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.
- 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.

W każdym wariantcie przeprowadzonej 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 wariantcie 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 wariantcie 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 wariantcie maksymalnym

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

2018/2019), [redacted] mln PLN (sezon 2019/2020), [redacted] mln PLN (sezon 2020/2021) oraz [redacted] mln PLN (sezon 2021/2022).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wpływu na budżet założono, że wzrost udziału VaxigripTetra względem scenariusza istniejącego przypada wyłącznie na sprzedaż apteczną, tj. liczba osób zaszczepionych w ramach samorządowych programów profilaktyki grypy oraz w ramach świadczenia kosztu zakupu szczepionki w ZOZ utrzymają się na poziomie prognozowanym w scenariuszu istniejącym. Należy jednak zwrócić uwagę, że założenia te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji po wprowadzeniu preparatu do refundacji. Szczepienia realizowane w ramach regionalnych programów polityki zdrowotnej w scenariuszu obecnym wynikają w głównej mierze z braku refundacji. Można zatem przypuszczać, że po wprowadzeniu szczepienia część z samorządów zrezygnuje z realizacji tego typu programów, bądź też ograniczy finansowanie szczepionki, jedynie do pokrywania części odpłatności przypadającej na pacjenta. Taki scenariusz może spowodować, że wydatki płatnika publicznego będą w rezultacie wyższe niż oszacowane w analizach. W zakresie zakupu szczepionek przez przychodnie, przyjęcie obecnej sytuacji w scenariuszu nowym, również budzi wątpliwości. Parametry te powinny zostać przeanalizowane w ramach analizy wrażliwości.
- Istotnym aspektem wpływającym na zmianę wydatków płatnika publicznego jest poziom wszczepialności na grypę w danym roku. W analizie podstawowej wszczepialność określono na [redacted] % w populacji. Zmiana tego parametru do 100% powoduje prawie dwukrotne zwiększenie wydatków po stronie płatnika publicznego.

Obliczenia własne Agencji

W poniższych obliczeniach uwzględniono średnią rynkową cenę w Polsce wynoszącą 41,01 PLN. Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

Wyniki obliczeń wskazują na dodatkowe wydatki wynoszące:

- z perspektywy NFZ w: [redacted] mln PLN w sezonie 2018/2019; [redacted] mln PLN w sezonie 2019/2020; [redacted] mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] mln PLN w sezonie 2021/2022.
- Z perspektywy NFZ+pacjenta i: [redacted] mln PLN w sezonie 2018/2019; [redacted] mln PLN w sezonie 2019/2020; [redacted] mln PLN w sezonie 2020/2021 oraz [redacted] mln PLN w sezonie 2021/2022.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę niepewności omówione w analizie wpływu na budżet zasadne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka typu cap, który pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika, oraz typu payback, który zrównywać będzie zaproponowaną cenę, ze średnia cena rynkową.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które 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.

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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych:

- Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016
- Advisory Committee on Immunization Practices 2017 USA
- Centre for Disease and Control Prevention 2017 USA
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2017
- Światowa Organizacja Zdrowia 2016
- European Centre for Disease Prevention and Control 2017
- Infectious Diseases Society of America 2009

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 Zwalczania 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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania VaxigripTetra. Natomiast odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacyjnych, dotyczących refundacji innych niż VaxigripTetra szczepionek czterowalencych, 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).

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*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4601.593.2017.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, kod EAN: 5909991302108, 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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, kod EAN: 5909991302108, 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
2. Raport nr OT.4330.1.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 65. roku życia”. Data ukończenia: 07.12.2017 r.