

Załącznik nr 1

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

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci

w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Wykonawca

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

Autorzy

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

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z uwagą „Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W kryteriach włączenia do przeglądu Wnioskodawca uwzględnił zdrowe dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, natomiast we wniosku refundacyjnym populacja docelowa to dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”.

Uwaga przedstawiona przez Agencję wydaje się nie mieć uzasadnienia. Uwzględnienie w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego przez autorów analizy klinicznej „zdrowych dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” nie stanowi zawężenia populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W charakterystyce produktu leczniczego ocenianej szczepionki zaznaczono bowiem mi.in., że „produktu Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom ani młodzieży z ciężką astmą lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem”. Dlatego też w ramach oceny klinicznej w populacjach poszczególnych badań zwracano uwagę na choroby współistniejące i ich ciężkość, szczególnie w kontekście występowania przewlekłych chorób układu oddechowego, co wprost wynika z zacytowanego powyżej fragmentu wspomnianej charakterystyki produktu leczniczego. Oceniano przy tym jak ściśle chorzy z prób analizowanych w ramach przeglądu systematycznego spełniają określone w ChPL kryteria wskazania oraz czy występują u nich przeciwwskazania odnośnie zastosowania ocenianej interwencji. Zatem użyte określenie „zdrowe” w zapisach kryteriów włączenia w ramach PICOS w analizie klinicznej oznacza w zasadzie pacjentów bez przeciwwskazań do zastosowania produktu Fluenz Tetra, wynikających z zapisów jego charakterystyki. Określono to w kryteriach wykluczenia: „z przeciwwskazaniami do szczepienia produktem leczniczym Fluenz Tetra® określonymi w ChPL”, a pod tabelą PICOS szczegółowo wymieniono te przeciwwskazania. Tym samym zapis taki nie jest niezgodny z definicją zawartą we wniosku refundacyjnym, która mówi o „dzieciach w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”.

2. Odniesienie do uwagi Agencji stwierdzającej, że analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1. Rozporządzenia). Wątpliwość budzi przyjęcie techniki analitycznej, tj. analizy użyteczności kosztów dla porównania żywej czterowalentnej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (QLAIV) z placebo/brakiem szczepienia. Agencja stwierdziła ponadto, że

w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących QLAIV z placebo/brakiem szczepienia, a Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego dla ww. porównania oraz nie analizował efektywności szczepionki QLAIV na podstawie badania Block 2012 (QLAIV vs TLAIV). Agencja zauważa, że Wnioskodawca założył, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV, co wynika z obecności dodatkowego szczepu wirusa typu B w stosunku do szczepionki trójwalentnej, założenie skuteczności szczepionki Fluenz Tetra® na poziomie skuteczności starszych szczepionek trójwalentnych można traktować jako podejście konserwatywne.” Niemniej konstatuje, że przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluenz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność QLAIV a brakiem szczepienia, wnioskowanie o istotnych różnicach w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra® a brakiem szczepienia przeprowadzono dwuetapowo: 1) wykazując, że szczepionka QLAIV Fluenz Tetra® jest interwencją nie gorszą od szczepionek TLAIV, a następnie 2) poprzez wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami TLAIV a brakiem szczepienia.

Jak wskazują zapisy charakterystyki produktu leczniczego, dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. W związku z tym, w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki czterowalentnej dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie szczepionek trójwalentnych, które mają udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych ogranicza się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek cztero- i trójwalentnych – podejście takie jest zaaprobowane przez organy rejestracyjne (EMA i FDA). Warto również przy tym zaznaczyć, że ocena istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek jest ograniczona m.in. trudnością w oszacowaniu *a priori* liczby sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2016), a dodatkowo FDA zaznacza, że

uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007). Należy także zaznaczyć, że poprzednio Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddawała już ocenie czterowalentne szczepionki przeciw grypie. Ogólne odrębności oceny efektywności klinicznej szczepionek, zwłaszcza w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki dodatkowego szczepu, zostały przyjęte i zaakceptowane przez analityków AOTMiT. Podobne podejście zostało uznane za prawidłowe przez podczas oceny wniosku refundacyjnego VaxigripTetra – czterowalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, która otrzymała pozytywną opinię Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji. W Analizie Weryfikacyjnej Agencji dotyczącej tej szczepionki podkreślono, że Wnioskodawca uwzględnił zarówno punkty istotne klinicznie dotyczące śmiertelności i przeżycia oraz jakości życia, *„jak i inne charakterystyczne dla przedmiotowej jednostki chorobowej m.in. ocenę immunogenności”*. Z kolei w Stanowisku Rady Przejrzystości wskazano, że *„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 immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny”* (AWA 2017, SRP 2017).

Pierwszym etapem omawianej analizy klinicznej dotyczącej szczepionki Fluenz Tetra było zweryfikowanie czy 4 szczepy zawarte w pojedynczej szczepionce są podobnie immunogenne jak 3 szczepy oraz czy charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Ocena ta, dla każdego z odpowiadających sobie szczepów oddzielnie została przeprowadzona na podstawie badania *Block 2012*. W oparciu o nią udowodniono, że szczepionkę QLAIV charakteryzuje nie mniejsza immunogenność niż TLAIV, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Można zatem założyć, że przy podobnej immunogenności w zakresie każdego z poszczególnych szczepów, skuteczność QLAIV w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych będzie co najmniej taka jak TLAIV, konserwatywnie pomijając dodatkową ochronę zapewnianą przez drugi szczep B zawarty w QLAIV.

Ponieważ nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących szczepionki QLAIV z PBO/brakiem szczepienia, dalsza ocena skuteczności klinicznej w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych została oparta zgodnie ze wspomnianymi wyżej zapisami ChPL, a więc w oparciu o dowody pochodzące z badań z randomizacją dla porównań TLAIV vs PBO. Na ich podstawie wykazano większą skuteczność szczepionki trójwalentnej, co przemawia również za tym, że przy obecności dodatkowego czwar-

tego szczepu dla szczepionki QLAIV skuteczność będzie co najmniej tak dobra jak dla porównania TLAIV vs PBO. W celu wzmocnienia wnioskowania autorzy analizy klinicznej opisali również efektywność populacyjną QLAIV z prób bez randomizacji. Również najbardziej aktualne, opublikowane ostatnio wyniki gromadzone w ramach sieci Eurosurveillance potwierdzają efektywność szczepionek QLAIV w obecnym sezonie grypowym 2018/19 (*Kissling 2019*) – w grupie dzieci od 2 do 17 roku życia wyniosła ona 80% względem szczepów grypy typu A ogółem oraz 87% względem podtypu A(H1N1)pdm09, który był szczepem dominującym w tym sezonie w Wielkiej Brytanii.

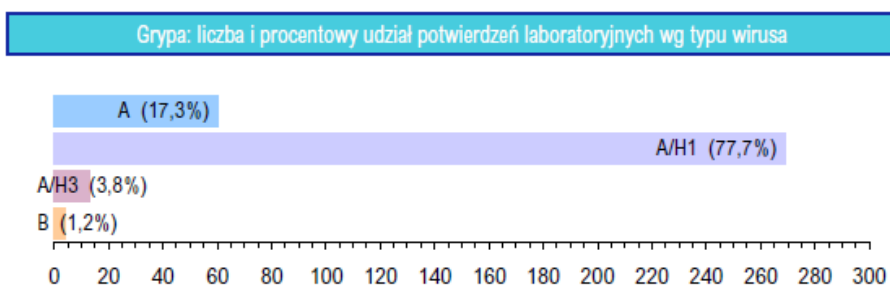
Sugerowane przez AOTMiT podejście polegające na Wykonaniu „porównania pośredniego dla ww. porównania (tj. QLAIV z placebo/brakiem szczepienia) oraz analizie efektywności szczepionki QLAIV na podstawie badania Block 2012 (QLAIV vs TLAIV)” jest niemożliwe do przeprowadzenia, ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych oraz specyfikę analizy klinicznej szczepionek. W badaniu RCT porównującym QLAIV vs TLAIV ocena dotyczyła immunogenności poszczególnych szczepów zawartych w szczepionce (dzięki zastosowaniu dwóch różnych szczepionek TLAIV z różnymi szczepami B było to możliwe dla wszystkich 4 analizowanych szczepów), próba rozbudowanego porównania pośredniego oznaczałaby ocenę dla poszczególnych szczepów, dodatkowo różnych w zależności od sezonu w którym przeprowadzano badanie kliniczne, co powodowałoby znaczące ograniczenie wiarygodności, a taka analiza nie wnosiłaby nic dodatkowego do przedstawionego wnioskowania.

W kontekście zapisów wytycznych oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), alternatywą dla przyjętej w analizie ekonomicznej techniki analitycznej – analizy użyteczności kosztów, mogłaby być analiza minimalizacji kosztów. Przyjęcie tej techniki analitycznej wymagałoby jednak założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ze względu na przyjęte w analizie założenie, że szczepionka Fluenz Tetra® nie będzie przejmować udziałów od obecnie dostępnych szczepionek inaktywowanych, a będzie zastępować jedynie strategię nieszczepienia, byłoby to równoważne uznaniu szczepienia z wykorzystaniem szczepionki Fluenz Tetra® za całkowicie nieskuteczne. Założenie takie jest sprzeczne z wynikami analizy klinicznej, co w konsekwencji wyklucza zasadność przyjęcia tej techniki analitycznej.

Dodatkowym argumentem za poprawnością przyjętej techniki analitycznej są wyniki walidacji konwergencji. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu jedyna odnaleziona analiza (*Gerlier 2017*) została przeprowadzona w formie analizy kosztów efektywności, a jej autorzy również zakładali obecność różnic w skuteczności między szczepionką LAIV a szczepionką inaktywowaną TIV.

Ponadto, w nawiązaniu do powyżej opisywanych wyników wskazujących na potwierdzenie skuteczności praktycznej szczepionki Fluenz Tetra, należy również zaznaczyć, że na podstawie opublikowanych danych wskazujących na wysoką skuteczność szczepionki QLAIV w zapobieganiu zakażeniom wirusem grypy dominującym w sezonie 2018/2019 tj. szczepem A/H1N1, *The American Academy of Pediatrics (AAP 2019)* poinformowało, że w przyszłym sezonie szczepień tj. 2019/2020 rekomendowane będzie szczepienie przeciwko grypie objąć wszystkich osób ≥ 6 m.ż. Wszystkie zarejestrowane szczepionki przeciw grypie – zarówno LAIV, jak i IV – rekomendowane będą w równym stopniu i żaden z preparatów nie będzie preferowany. Zgodnie z danymi PZH szczep A/H1 był dominujący w sezonie 2018/2019 w Polsce (Wykres 1).

Wykres 1. Liczba i procentowy udział potwierżeń laboratoryjnych wg typu wirusa grypy. Dane na dzień 15.4.2019



Zgodnie z meldunkami epidemiologicznymi PZH w sezonie 2018/2019 odnotowano 3 805 280 zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w tym 910 242 w grupie wiekowej od 0 do 4 lat oraz 810 539 w grupie wiekowej od 5 do 14 lat. W sezonie odnotowano 15 291 hospitalizacji oraz 146 zgonów w tym jeden zgon w grupie dzieci od 0 do 4 lat.

3. W punkcie 3 pisma, analitycy Agencji zauważają, iż model ekonomiczny wykorzystany w analizie dla produktu Fluenz Tetra jest zabezpieczony hasłem

W odpowiedzi, Wnioskodawca przedkłada odblokowaną wersję modelu, stanowiący załącznik nr 2 do pisma przewodniego.

4. Odniesienie do uwagi Agencji stwierdzającej, że założenie, że w ramach analizy wrażliwości nie testowano efektywności szczepionki LAIV na podstawie danych pierwotnych włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Istotnie, w ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono wyników innych badań włączonych do analizy klinicznej dotyczących tego parametru, jednakże do oszacowania wpływu tego parametru na wyniki modelu wykorzystano granice przedziału ufności (61%; 88%) z przeglądu systematycznego *Jefferson 2018*, który stanowił źródło danych o efektywności szczepionki LAIV w analizie podstawowej. W analizie klinicznej wykonano szereg wariantów metaanaliz skuteczności szczepionki LAIV w oparciu o badania RCT odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Należy podkreślić, że badania włączone do analizy klinicznej w znacznej mierze pokrywają się z badaniami uwzględnionymi w metaanalizie *Jefferson 2018*, a wyniki metaanaliz: własnych i *Jefferson 2018* są wysoce spójne. Wyniki wszystkich wariantów metaanalizy danych dotyczących efektywności szczepionki LAIV w zmniejszeniu ryzyka występowania grypy potwierdzonej wirusologicznie, przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej (zakres VE od 70 do 86%), zawierają się wewnątrz wykorzystanego w analizie wrażliwości przedziału ufności z przeglądu systematycznego *Jefferson 2018*. Oznacza to, że testowane w analizie scenariusze minimalny oraz maksymalny dla tego parametru są scenariuszami bardziej skrajnymi niż potencjalne scenariusze oparte na alternatywnych metaanalizach przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej.

Dodatkowym potwierdzeniem zakresu zmienności przyjętego w analizie są wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności szczepionek w obecnym sezonie grypowym 2018/19 (*Kissling 2019*). Wykazana w nim efektywność szczepionek QLAIV w grupie dzieci od 2 do 17 roku życia wyniosła 80% względem szczepów grypy typu A ogółem oraz 87% względem podtypu A(H1N1)pdm09, który był szczepem dominującym w tym sezonie (dane z Wielkiej Brytanii). Obie te wartości zawierają się w testowanym w ramach analizy wrażliwości przedziale zmienności dla efektywności szczepionek QLAIV. Wartość efektywności szczepionek QLAIV wyznaczona przeciwko szczepom grypy typu A ogółem jest również nieco korzystniejsza od przyjętej w wariancie podstawowym analizy (80% vs. 78%), zaś wartość efektywności przeciwko szczepowi dominującemu w obecnym sezonie znajdują się w górnej granicy przedziału ufności (87% vs. 88%), co może wskazywać na konserwatywne oszacowanie efektywności w analizie ekonomicznej.

5. Odniesienie do uwagi Agencji stwierdzającej, że w wynikach analizy wrażliwości nie przedstawiono kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania

każdej z technologii oraz oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii, w analizach przedstawiono wyłącznie wartości inkrementalne kosztów i wyników zdrowotnych.

Poniżej przedstawiono wskazane uzupełnienie wyników analizy wrażliwości.

Uzupełnienie wyników analizy wrażliwości

W kolejnych tabelach przedstawiono uzupełnienie wyników analizy wrażliwości o wyniki całkowite (obniżenie QALY oraz koszty) osiągnięte w scenariuszach nowym oraz aktualnym, a także o koszt szczepionki Fluenz Tetra® w scenariuszu nowym (w scenariuszu aktualnym koszt ten wynosi 0 zł). Dla przejrzystości prezentacji, wyniki wariantów minimalnych oraz maksymalnych przedstawiono w osobnych tabelach.

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 1. Wyniki analizy wrażliwości, warianty minimalne (perspektywa PPP).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 2. Wyniki analizy wrażliwości, warianty maksymalne (perspektywa PPP).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P)

Tabela 3. Wyniki analizy wrażliwości, warianty minimalne (perspektywa PPP+P).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 4. Wyniki analizy wrażliwości, warianty maksymalne (perspektywa PPP+P).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa społeczna

Tabela 5. Wyniki analizy wrażliwości, warianty minimalne (perspektywa społeczna).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
--------------------------------	--------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Tabela 6. Wyniki analizy wrażliwości, warianty maksymalne (perspektywa społeczna).

Scenariusz analizy wrażliwości	Scenariusz nowy: utracone QALY	Scenariusz aktualny: utracone QALY	Scenariusz nowy: całkowite koszty	Scenariusz aktualny: całkowite koszty	Scenariusz nowy: koszty Fluenz Tetra®
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie)

we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia

Piśmiennictwo

- AAP 2019** American Academy of Pediatrics. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger. United States 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://redbook.solutions.aap.org/selfserve/ssPage.aspx?SelfServeContentId=Immunization_Schedules
Data ostatniego dostępu: 26.04.2019 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AWA 2017** Analiza Weryfikacyjna Agencji do wniosku o objęcie refundacją leku VaxigripTetra. 7 grudnia 2017 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. 21 July 2016.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on Influenza vaccines – Quality module. EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1 20 July 2017.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 23.01.2019
- FDA 2007** Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091990.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.01.2019
- Gerlier 2017** Gerlier L, Lamotte M, Grenèche S, Lenne X, Carrat F, Weil-Olivier C, Damm O, Schwehm M, Eichner M. Assessment of Public Health and Economic Impact of Intranasal Live-Attenuated Influenza Vaccination of Children in France Using a Dynamic Transmission Model. Appl Health Econ Health Policy. 2017 Apr;15(2):261-276.
- Kissling 2019** Kissling E, Rose A, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Pozo F, Trebbien R, Mazagatos C, Whitaker H, Valenciano M. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Eurosurveillance 24 (8), 21.02.2019.
Dostęp online: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121>, data dostępu: 26.04.2019.
- SRP 2017** 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.