



## Rekomendacja nr 42/2019

z dnia 5 czerwca 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” **pod warunkiem** wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka lub znaczącego obniżenia ceny.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją szczepionki Fluenz Tetra, w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy oparta została o porównania dotyczące: żywej atenuowanej czterowalnetnej szczepionki ze szczepionką trójwalentną żywą atenuowaną, trójwalentnej żywej atenuowanej szczepionki z brakiem szczepienia oraz trójwalentnej żywej atenuowanej szczepionki z trójwalentną szczepionką inaktywowaną. Wnioskodawca w analizie klinicznej przyjął założenie o nie mniejszej skuteczności pomiędzy szczepionką cztero- i trójwalentną, co jest dopuszczalne mając na uwadze opublikowane stanowisko Europejskiej Agencji Leków i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.

Wyniki badań wskazują, że szczepionka czterowalnetna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna dla pozostałych szczepów oprócz szczepu różniącego B Yamagata, wielokrotności wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych) na korzyść wnioskowanej technologii medycznej.

Porównanie trójwalentnej atenuowanej żywej szczepionki z brakiem szczepienia wskazuje, że stosowanie szczepionki w miejsce braku szczepienia wiąże się z istotnym statystycznie



zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną wirusologicznie, wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego, czy wystąpieniem schorzeń dolnych dróg oddechowych.

Należy jednak wskazać, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących czterowalentną atenuowaną żywą szczepionkę z brakiem szczepienia (a także szczepionką czterowalentną inaktywowaną), co odpowiadałoby aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. Ponadto badania włączone do analizy ograniczają wnioskowanie w zakresie wpływu szczepień u dzieci na zmniejszenie liczby hospitalizacji, czy też zgony spowodowane powikłaniami grypy. Należy także dodać, że badania włączone do analizy dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana.

Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna również obarczona jest ograniczeniami, związanymi z przyjętymi w analizie klinicznej założeniami.

W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości do [REDAKT] PLN w ostatnim roku analizy). Parametrem, który może mieć szczególny wpływ na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego w związku z refundacją szczepionki, jest roczny poziom wszczepialności. Założenia wnioskodawcy w tym zakresie (również te w analizie wrażliwości) są dużo mniejsze, niż wskazywane przez ekspertów klinicznych.

Mając to na uwadze, Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika lub znaczące obniżenie ceny preparatu.

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: Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294, cena zbytu netto: [REDAKT] PLN, we wskazaniu „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”

Proponowana odpłatność [REDAKT], kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej.

### **Problem zdrowotny**

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

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny w 2017 r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę,

a w 2018 r. 5 239 585 takich przypadków (NIZP-PZH 2019). Średnia zapadalność na 100 tys. ludności w ciągu roku 2017 wynosiła 36,20 przypadków, natomiast w 2018 r. 37,93 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2017 do 30 kwiecień 2018) zapadalność wyniosła 55,16 przypadków na 100 tys. ludności (NIZP-PZH 2019). W grupie wiekowej 0-4 lat liczba zachorowań/ i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w 2018 wynosiła 1 161 314, a od 1 stycznia do 7 marca 2019 - 338 779.

Powikłania grypy (niezależnie od wieku) 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%. 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W odnalezionych wytycznych w ramach profilaktyki grypy zaleca się szczepienia. W wytycznych brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w sezonie grypowym 2018/2019 na rynku dostępne są następujące szczepionki przeciw grypie: szczepionki QIV – VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz TIV – Influvac.

Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) wśród produktów dostępnych w aptece na receptę znajduje się jedna szczepionka przeciw grupie – produkt leczniczy VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka podawana we wstrzyknięciu, finansowana w zakresie wskazania refundacyjnego „Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce”.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator szczepionkę trójwalentną żywą atenuowaną (ang. *Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*, TLAIV), brak szczepienia oraz szczepionki inaktywowane (czterowalentną, ang. *Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*, QIV lub trójwalentną *Trivalent Inactivated Influenza Vaccine*, TIV). Wybór ten należy uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Fluenz Tetra jest czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką przeciwko grypie (z ang. *Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine*, QLAIV)— szczepowi typu A/(H1N1), szczepowi typu A/(H3N2) oraz dwóm szczepom typu B (po jednym z każdej linii).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fluenz Tetra jest zarejestrowany do stosowania w zapobieganiu grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje dzieci od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy 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 przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył następujące badania:

- Dla porównania QLAIV vs TLAIV - badanie *Block 2012*. Do badania włączono 1808 pacjentów w wieku 2-17 lat. Okres obserwacji: różny – miano przeciwciał oceniano po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat. Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.
- Dla porównania TLAIV vs TIV - badania *Ashkenazi 2006*, *Belshe 2007*, *Ilyushina 2015*; Do badań włączono 2187, 8464 i 14 osób. Okres obserwacji w badaniach: sezon grypowy 2002-2003, sezon grypowy 2004-2005, sezon grypowy 2010-2011 i 2011-2012. Zgodnie z oceną wg Cochrane Colaboration badanie *Ashkenazi 2006*, charakteryzowało się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów, personelu medycznego oraz oceny wyników w zakresie bezpieczeństwa, niejasnym ryzykiem w domenie Selektywna prezentacja wyników i niskim ryzykiem w pozostałych domenach. Badanie *Belshe 2007* charakteryzowało się niejasnym ryzykiem w domenie Selektywna prezentacja wyników i niskim ryzykiem w pozostałych domenach. Natomiast w badaniu *Ilyushina 2015* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na wysokie w domenach: procedura randomizacji, utajenie randomizacji, zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, zaślepienie wyników w zakresie bezpieczeństwa oraz selektywna prezentacja wyników, w pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono na niskie.
- Dla porównania TLAIV vs placebo (PBO) - badania *Belshe 1998*, *Belshe 2000*, *Belshe 2000a*, *Bergen 2004*, *Bracco 2009*, *Breiman 2009*, *Forrest 2008*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* i *Zangwill 2001*; Liczba osób włączanych do badań mieściła się w zakresie 197-2764, zaś okres obserwacji obejmował 1-2 sezony grypowe. W większości badania charakteryzowały się niskim lub niejasnym ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Jedynie w badaniach *Bergen 2004*, *Vesikari 2006*, *Vesikari 2006a* w domenie zaślepienie oceny wyników ryzyko to oceniono na wysokie.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił szereg publikacji prezentujących dodatkowe wyniki do badań RCT oraz wyniki badań bez randomizacji. W niniejszym dokumencie odstąpiono od ich przedstawienia (wyniki te potwierdzają wnioskowanie).

W celu oceny poszczególnych punktów końcowych posłużono się parametrami:

- VE - skuteczność szczepionki (ang. *vaccine efficacy*)
- RR - ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)
- NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)

### Skuteczność kliniczna

#### Porównanie QLAIV vs TLAIV

Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana (ang. Geometric Mean Antibody Titer, GMT) przeciwciał po szczepieniu QLAIV. W przypadku tego punktu końcowego, wspomniany stosunek zbliżony był do wartości 1 dla każdego z rozpatrywanych antygenów wirusa i w każdym przypadku górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, dlatego w badaniu

wykazano założony efekt – szczepionka czterowalentna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna.

Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR) jako miarę efektywności szczepienia – również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5.

W porównaniu stosunku GMT po szczepieniu TLAIV oraz QLAIV, istotne statystycznie wyniki na korzyść QLAIV odnotowano:

- dla szczepu B Yamagata: 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) wśród wszystkich pacjentów oraz 1,32 (95% CI 95% CI: 1,11; 1,56) wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych.
- dla szczepu A/H1N1 wśród pacjentów wyjściowo seronegatywnych: 1,16 (95% CI 95% CI: 1,08; 1,24).

Istotne wyniki na korzyść QLAIV dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata odnotowano również w ocenie stosunku GMFR, zarówno dla wszystkich pacjentów odpowiednio dla ww. szczepów: 1,07 (95% CI 1,01; 1,13); 1,13 (95% CI 1,01; 1,27), jak i osób wyjściowo seronegatywnych odpowiednio: 1,16 (95% CI 1,02; 1,31), 1,34 (95% CI 1,03; 1,71).

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, w porównaniu szczepionki QLAIV ze szczepionkami trójwalentnymi, obserwowano podobne odsetki serokonwersji w zakresie zgodnych szczepów wirusa.

Dla oceny szczepu H1N1 odsetki serokonwersji wynosiły 6% wśród pacjentów otrzymujących QLAIV, oraz 8% wśród pacjentów otrzymujących TLAIV (połączone obie szczepionki). Z kolei odsetek serokonwersji w przypadku antygeny H3N2 wyniósł około 4% dla obu typów szczepionek. W przypadku antygenów typu B odsetek serokonwersji wyniósł około 44% dla oceny antygeny B Yamagata, oraz około 39% w przypadku oceny antygeny B Victoria. Szczepionki trójwalentne nie dopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się niższą efektywnością – odsetek serokonwersji wobec szczepu B Victoria u pacjentów otrzymujących szczepionkę ze szczepem B Yamagata wyniósł 17,2%, natomiast serokonwersja względem szczepu B Yamagata po podaniu szczepionki ze szczepem B Victoria wyniosła zaledwie 14%.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki były analogiczne i prowadziły do tego samego wnioskowania. Jedyne istotne statystycznie wyniki dla porównania odsetka serokonwersji odnotowano wśród pacjentów z wyjściowo podejrzaną seropozytywnością, dla oceny przeciwciał przeciwko antygenowi H1N1: 17,6% vs 12,7%, TLAIV vs QLAIV: różnica odsetków wyniosła -4,9 (95% CI: -9,7; -0,4).

Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał  $\geq 32$  był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6).

#### Porównanie TLAIV vs PBO

Wyniki metaanalizy badań włączonych do ww. porównania wskazują, że:

- 1 sezon szczepień:
  - Szczepienie prowadzi do istotnego, 74% zmniejszenia ryzyka wystąpienia zachorowania na grypę, VE (z ang. *vaccine efficacy*) = 74% (95% CI: 64%; 80% szczepy dopasowane), 77% (95% CI: 61%; 86%, wszystkie szczepy).
- 2 sezon szczepień:

- Szczepienie prowadzi do istotnego 86% zmniejszenia ryzyka zachorowania na grypę VE = 86% (95% CI: 80%; 90%, szczepy dopasowane), 75% (95% CI: 52%; 87%, wszystkie szczepy).

Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego:

- w badaniu *Bracco 2009* w 1 sezonie grypowym odnotowano istotne, 20,9% zmniejszenie ryzyka jego wystąpienia u dzieci szczepionych w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni, VE = 20,9% (95% CI: 1,7%; 36,4%). W drugim sezonie grypowym analizowanym w tym badaniu wyniki nie były już znamienne statystycznie.
- Uwzględniając w metaanalizie pacjentów z badania *Bracco 2009*, którzy otrzymali dwie dawki w pierwszym sezonie, stwierdzono znamienne, 14% zmniejszenie ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem w tym sezonie, VE = 14% (95% CI: 4%; 24%). W 2 sezonie różnice te nie były znamienne dla tego zestawu danych, VE = 7% (95% CI: -11%; 23%).
- Uwzględniając w metaanalizie dane dzieci badania *Bracco 2009*, które otrzymały w sezonie jedną dawkę szczepionki, zastosowanie szczepienia w sezonie drugim powodowało znamienne, 17% zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, VE = 17% (95% CI: 1%; 31%).

W próbie *Belshe 1998* wykazano, że zarówno w 2, jak i w 1 i 2 analizowanym sezonie grypowym łącznie szczepienie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka występowania schorzeń dolnych dróg oddechowych związanych z grypą, odpowiednio VE = 100% (95% CI: 77%; 100%) i VE = 95% (istotny statystycznie). Z kolei dane z badania *Bracco 2009* wskazują, że nie ma istotnych różnic w skuteczności szczepionki w obu analizowanych sezonach pod kątem zmniejszania ryzyka występowania chorzeń dolnych dróg oddechowych ogółem.

W próbie *Vesikari 2006* przedstawiono ocenę efektywności szczepienia w postaci analizy socjalno-ekonomicznych punktów końcowych, jak na przykład liczby dzieci z  $\geq 1$  receptą na antybiotyki czy też liczby dni wolnych od pracy u opiekunów włączonych do badania dzieci z powodu ich choroby. W 1 sezonie odnotowano, że u dzieci zaszczepionych mniejszy jest odsetek dni wolnych od pracy u rodziców oraz dni opuszczonej przez dzieci opieki dziennej, odpowiednio VE = 19,4% (95% CI: 10,6%; 27,3%) i VE = 15,1% (95% CI: 8,9%; 20,9%). W przypadku innych punktów końcowych oceny efektywności nie odnotowano różnic między TLAIV a PBO.

Z kolei w sezonie 2 zastosowanie szczepienia wiązało się ze znamienym 47,5% zmniejszeniem ryzyka opuszczenia dni w pracy spowodowanych chorobą dziecka i istotnym 36,3% zmniejszeniem ryzyka opuszczenia przez dziecko opieki dziennej, odpowiednio VE = 47,5% (95% CI: 37,6%; 55,8%) i VE = 36,3% (95% CI: 30,2%; 41,9%).

#### Porównanie TLAIV vs TIV

Wyniki metaanalizy badań włączonych do ww. porównania wskazują, że:

- Wykazano istotnie większą skuteczność TLAIV wobec TIV (wszystkie szczepy dopasowane), VE = 47% (95% CI: 30%; 60%).
- Wykazano 55% zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę potwierdzoną laboratoryjnie TLAIV wobec TIV (wszystkie szczepy bez względu na dopasowanie), VE = 55% (95% CI: 46%; 62%).
- W zakresie zmniejszenia ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego brak jest różnic znamienych statystycznie.

W badaniu *Belshe 2007* wykazano, że szczepienie TLAIV w porównaniu do TIV wiązało się z ponad 45% zmniejszeniem ryzyka, VE = 45,9% (95% CI: 4,4%; 70,2%, szczepy bez względu na dopasowanie).

W badaniu *Ashkenazi 2006* istotne różnice między dziećmi szczepionymi TLAIV, a TIV dotyczyły: 9% zmniejszenia ryzyka konieczności niezaplanowanych wizyt lekarskich i około 16% zmniejszenia ryzyka

opuszczenia dni w szkole, przedszkolu czy dziennej opiece z powodu choroby, odpowiednio VE = 8,9% (95% CI: 1,5%; 15,8%) i VE = 16,2% (10,4%; 21,6%).

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach rzeczywistej oceny efektywności QLAIV, odnaleziono jedno badanie, Chung 2019, prezentujące zbiorczą ocenę efektywności szczepionek QLAIV oraz IIV w USA w sezonach do 2013-2014 do 2015-2016 oraz próbę Ohmit 2016 prezentującą efektywność szczepienia w USA w sezonie 2013-2014, a także badania prezentujące wyniki dla sezonu 2015-2016 z Kanady (Buchan 2018) i Finlandii (No-hynek 2016) oraz badania prezentujące efektywność szczepienia w sezonach od 2014-2015 do 2017-2018 dla UK (Pebody 2015, Pebody 2016, Pebody 2017 oraz dokument PHE 2018).

Odnalezione badania były dużymi próbami prowadzonymi w populacji dzieci w wieku 2-17 lat, najczęściej prowadzonymi w ramach dużych sieci monitorujących sezonową efektywność szczepienia w tych krajach .

Wnioski płynące z przedstawionych dowodów są spójne z wynikami badań włączonych do analizy klinicznej.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie TLAIV vs QLAIV

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko – do 28 dnia po pierwszej dawce szczepionki odnotowano tylko 3 takie zdarzenia, 2 w grupie QLAIV oraz 1 w grupie TLAIV, i nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia. W dłuższym okresie (do 180 dni) odnotowano 6 (0,4%) ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie QLAIV oraz 5 (0,5%) w grupie TLAIV i również nie stwierdzono, by różnice te były znamienne statystycznie.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%).

Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotność statystyczną różnic: RR = 2,56 (95% CI: 1,05; 6,26), NNH = 99 (95% CI: 54; 612).

Wśród dzieci w wieku 2-8 lat zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w przypadku obu szczepionek, przy czym obserwowano mniej przypadków zdarzeń niepożądanych po podaniu drugiej dawki szczepionki niż po podaniu pierwszej dawki. Dodatkowo, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po podaniu 2 dawki szczepionki było istotnie niższe u dzieci otrzymujących QLAIV niż u pacjentów otrzymujących TLAIV, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), NNH = 25 (95% CI: 14; 162), p = 0,0181. Podobnie jak w całej populacji, istotnie częściej w przypadku szczepionki QLAIV obserwowano gorączkę, RR = 1,66 (95% CI: 1,02; 2,70), NNH = 50 (95% CI: 26; 467), p = 0,0398, jednak przypadki gorączki  $\geq 39$  stopni były rzadkie i nie różniły się istotnie między grupami. Poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowano z podobną częstością u osób otrzymujących oba rodzaje szczepionek i najczęściej obserwowano katar (31,6% vs 28,1%, QLAIV vs TLAIV), kaszel (15,2% vs 15,5%), zmniejszona aktywność (apatia, 8,5% vs 7,8%), ból głowy (8,4% vs 8,9%) oraz ból gardła (7,2% vs 6,6%).

##### Porównanie TLAIV vs PBO

W pierwszym sezonie, po podaniu pierwszej dawki na podstawie metaanalizy danych z prób *Belshe 1998*, *Breiman 2009*, *Bracco 2009*, *Tam 2007*, *Vesikari 2006* i *Vesikari 2006a* wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie o 12% ryzyka względnego wystąpienia kataru, RR = 1,12 (95% CI: 1,06; 1,18), NNH = 14 (95% CI: 10; 27);

- zwiększenie o 16% ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , RR = 1,16 (95% CI: 1,07; 1,26), NNH = 33 (95% CI: 22; 72),
- obniżenie apetytu, RR = 1,09 (95% CI: 1,01; 1,17), NNH = 44 (95% CI: 24; 299).

Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 (95% CI: 0,88; 0,96), NNT = 25 (95% CI: 7; 52).

W przypadku podania drugiej dawki w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 (95% CI: 1,01; 1,09), NNH = 34 (95% CI: 20; 117). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

W trakcie drugiego sezonu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą TLAIV vs PBO w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych.

#### Porównanie TLAIV vs TIV

Po podaniu drugiej dawki szczepionki TLAIV vs TIV zmiennie częściej odnotowywano występowanie kataru, RR = 1,14 (95% CI: 1,06; 1,22), NNH = 20 (95% CI: 13; 41). W przypadku pozostałych analizowanych reakcji reaktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Fluenz Tetra najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmniejszone łaknienie, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa, złe samopoczucie.

Na stronie *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 1303 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze szczepieniem preparatem Fluenz Tetra (dane do 14 maja 2019 r.). Do najczęstszych należały: zdarzenia ogólne i stany w miejscu podana (n = 699), zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersiu (n = 549), zaburzenia ze strony układu nerwowego (n = 433), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 380).

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej, jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z brakiem szczepienia/placebo oraz z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV).

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania obejmujące porównanie QLAIV vs. TLAIV, TLAIV vs. brak szczepienia oraz TLAIV vs. TIV. W ramach analiz 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.” Należy wskazać, że EMA i FDA wskazują, że w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (EMA 2017, FDA 2007).

Niemniej jednak przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia, stwierdzenie, że „analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra, a brakiem szczepienia (...)” jest wnioskiem zbyt daleko idącym.

Dodatkowo warto wskazać, że włączone do analizy znacznie ograniczają wnioskowanie w zakresie takich punktów końcowych jak zmniejszenie liczby hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy, czy śmiertelności z powodu grypy w omawianej populacji.



Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań RCT prowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia). Populacja w badaniach dotyczyła populacji szerszej (od 1-17 r.ż).
- W przypadku porównań TLAIV vs PBO i wnioskodawca uznał, iż niniejsza analiza była jedynie uzupełniającą dla szczepionki QLAIV, ze względu na zapis w ChPL dotyczące tego, iż skład QLAIV w dużej mierze pokrywa się z TLAIV, a ich proces wytwarzania jest identyczny, dlatego też przedstawił tylko ogólną skuteczność szczepionki TLAIV vs PBO, bez wyróżniania poszczególnych szczepów, biorąc pod uwagę jedynie podział na szczepy dopasowane lub bez względu na ich dopasowanie.
- Niektóre z danych w badaniach zostały odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacjach co może wpływać na precyzyjność otrzymanych wyników.
- Metaanalizy wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa dla porównania TLAIV vs PBO opierają się na nie wszystkich uwzględnionych próbach, zaś metaanalizy przeprowadzone w ocenie bezpieczeństwa porównania TLAIV vs TIV wykonano tylko dla danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007*.

## Propozycje instrumentów 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.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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.*

Ocena efektywności kosztowej refundacji preparatu Fluenz Tetra została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z brakiem szczepienia. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, świadczeniobiorcy i płatnika publicznego (perspektywa wspólna) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie. Przyjęto roczny horyzont czasowy. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe szczepionek oraz koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł 10,93 tys. PLN/QALY z perspektywy płatnika publicznego oraz 23,03 tys. PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z perspektywy społecznej wprowadzenie dodatkowego szczepienia w ocenianej populacji jest tańsze i skuteczniejsze.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona 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]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego, prowadzi przyjęcie w modelu początkowej odporności naturalnej w populacji na poziomie 87% (scenariusz 4b analizy wrażliwości – wzrost wartości ICUR o 121,0%). Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, prowadzi brak uwzględnienia w modelu wpływu śmiertelności na QALY (scenariusz 10a analizy wrażliwości – wzrost wartości ICUR o 101,5%).

Do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego, zarówno z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej prowadzi przyjęcie w modelu czasu trwania odporności naturalnej na poziomie 72 miesięcy (scenariusz 5a analizy wrażliwości – spadek wartości ICUR o odpowiednio 70,7% i 67,9%).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów modelu dot. wprowadzenia dodatkowego szczepienia wśród dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 1 000 iteracji. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że istnieje 100% prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności omawianej technologii medycznej.

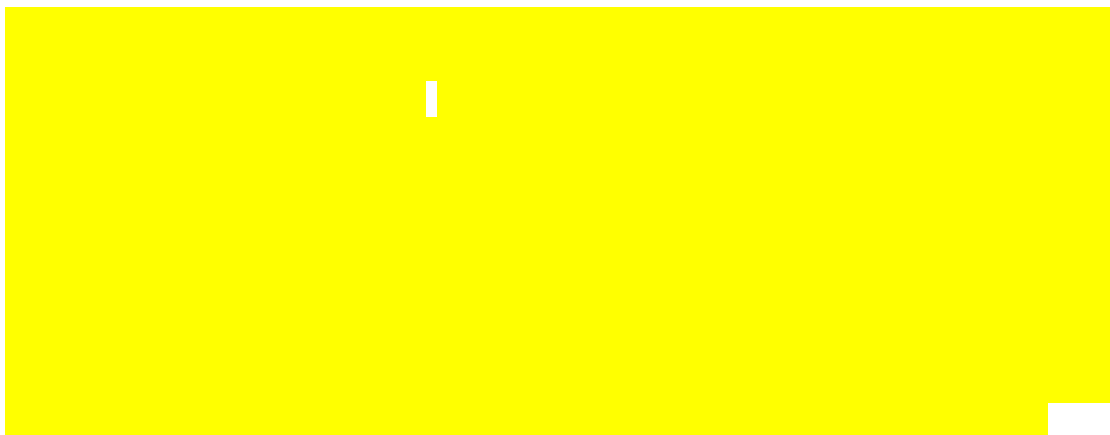
#### *Ograniczenia*

Na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawca również przyjął założenie, że „szczepionka QLAIV jest co najmniej tak samo skuteczna jak trójwalentne szczepionki LAIV“. Jednakże należy wskazać, iż brak jest badań najwyższej jakości dla produktu Fluenz Tetra w porównaniu do braku szczepienia i szczepionek inaktywowanych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w populacji docelowej m.in. w zakresie: zmniejszenia ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i wpływu na śmiertelność. Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV w modelu zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018, w którym wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia, u dzieci od 2 rż. do poniżej 6 rż. szczepionych za pomocą TLAIV [RR = 0,22 (95% CI: 0,12; 0,39)]. W pracy wskazano, iż brak było danych dotyczących powikłań grypy wymagających hospitalizacji - najpoważniejszych konsekwencji grypy.

- Analiza ekonomiczna odnosi się jedynie do porównania QLAIV z brakiem szczepienia/placebo, brak jest natomiast porównania z pozostałymi, wskazanymi przez wnioskodawcę, komparatorami (m.in. szczepionkami trójwalentnymi). Tym samym ograniczone jest wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej pomiędzy wnioskowaną technologią, a preparatami dostępnymi (nie refundowanymi) obecnie na rynku w Polsce.
- Model ekonomiczny dla scenariusza nowego, po wprowadzeniu dodatkowego szczepienia produktem Fluenz Tetra w populacji dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy, generuje wyniki wskazujące na wzrost ilości zachorowań (a w konsekwencji wzrostu liczby hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy) na grypę dla populacji w wieku od 5 do 17 lat, co w konsekwencji zwiększa oszacowaną przez wnioskodawcę wartość ICUR. Brak jest jednak uzasadnienia dla tak generowanych wyników w modelu.
- W modelu nie uwzględniono danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Fluenz Tetra. Jednakże jak wynika z ChPL Fluenz Tetra „Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.” Są to łagodne dolegliwości, które nie generują dużych kosztów, ich uwzględnienie w analizie miałyby prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki. Także w analizie ekonomicznej Gerlier 2017 (odszukana przez wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji) nie zaimplementowano do modelu danych dot. bezpieczeństwa.

•



**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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (pacjent+płatnik). W analizie przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, obejmujący sezony 2019/2020 i 2020/2021. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące koszty: koszty zakupu szczepionek Fluenz Tetra oraz czterowalentnej szczepionki inaktywowanej, koszty leczenia grypy w warunkach POZ, koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Liczebność populacji stosującej preparat Fluenz Tetra w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [ ] osób w sezonie 2019/2020 i [ ] osób w sezonie 2020/2021.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie podstawowym kolejno [ ] PLN (sezon 2019/2020) i [ ] PLN (sezon 2020/2021).

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Fluenz Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą w wariantcie podstawowym kolejno [ ] PLN (sezon 2019/2020) i [ ] PLN (sezon 2020/2021).

W wariantach skrajnych dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wyniosą:

- w wariantcie minimalnym kolejno [ ] (sezon 2019/2020) i [ ] (sezon 2020/2021).
- w wariantcie maksymalnym kolejno [ ] (sezon 2019/2020) i [ ] (sezon 2020/2021).

Z perspektywy wspólnej dodatkowe wydatki wyniosą:

- w wariantcie minimalnym kolejno [ ] (sezon 2019/2020) i [ ] (sezon 2020/2021).
- w wariantcie maksymalnym kolejno [ ] (sezon 2019/2020) i [ ] (sezon 2020/2021).

Analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wniosków z analizy podstawowej: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika publicznego świadczeniobiorców. Inkrementalne wyniki scenariusza nowego względem istniejącego z perspektywy płatnika wahają się od [ ] w pierwszym roku oraz od [ ] w drugim roku, zaś z perspektywy wspólnej od [ ] PLN w pierwszym roku oraz od [ ] PLN w drugim roku.

#### Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- Według wnioskodawcy ze względu na niską wyszczepialność dzieci w Polsce, spodziewany poziom zaszczepień w scenariuszu nowym będzie umiarkowany w analizie podstawowej przyjęto wzrost odsetka zaszczepień z poziomu [REDAKTOWANE]. Według opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetek chorych dzieci „które mogłyby skorzystać” z wnioskowanej technologii to 10% – 48% populacji dzieci w wieku od 2 do 5 r.ż. W analizie wrażliwości testowano ten parametr, jednak przyjęte odsetki były dużo niższe od wskazywanych przez ekspertów klinicznych ([REDAKTOWANE] w kolejnych sezonach). Należy również przypuszczać, że zainteresowanie szczepieniem ocenianym produktem z uwagi na drogę podania (donosowo) może być większe niż szczepionkami w postaci iniekcji. Tym samym rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może być wyższy od oszacowanego w analizie.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Mając na uwagę niepewności związane z możliwym wzrostem rocznej wyszczepialności wśród omawianej populacji docelowej zasadne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka (np. typu cap), zabezpieczającego budżet płatnika przed nadmiernym obciążeniem lub też znaczące obniżenie ceny preparatu.

### **Uwagi do 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.*

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



Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o umieszczeniu szczepionki Fluenz Tetra® w wykazie leków refundowanych, [REDAKTOWANE]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej**

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii medycznej :

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2016
- Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2017/2018
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019
- European Centre for Disease and Control Prevention (eCDCP) 2017/2018
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)2018/2019

- National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2018/2019
- WHO 2018/2019
- American Academy of Pediatrics (AAP) 2018/2019

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku  $\geq 6$  miesiąca życia bez przeciwwskazań. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.

Ekspert z Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018 zalecają szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej, przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej, 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.

Ekspert JCVI rekomendują, aby wszystkim dzieciom bez przeciwwskazań do szczepienia podawać jako szczepionkę z wyboru czterowalentną szczepionkę żywą atenuowaną (QLAIV).

ACIP w sezonie 2018-2019 rekomenduje szczepionki zarówno inaktywowane (IIV) jak i rekombinowane RIV czy LAIV4. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki.

AAP wskazuje, że u dzieci, jako opcję pierwszego wyboru, zaleca się stosowanie szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej inaktywowanej.

NAC rekomenduje u dzieci w wieku 6-23 miesięcy zastosowanie czterowalentnej szczepionki inaktywowanej, natomiast jeśli nie jest ona dostępna, szczepionki trójwalentne inaktywowane, zawierające bądź nie adiuwanty. W grupie wiekowej 2-17 lat, u osób bez przeciwwskazań, zaleca się stosowanie dowolnego preparatu spośród szczepionek czterowalentnych żywych atenuowanych, czterowalentnych inaktywowanych lub jeśli preparaty czterowalentne nie są dostępne trójwalentnych inaktywowanych, z zaznaczeniem, że obecnie dowody naukowe nie pozwalają na wydanie rekomendacji odnoszącej się do preferencyjnego stosowania szczepionki czterowalentnej żywej atenuowanej.

W rekomendacjach eCDCP wśród rekomendowanych szczepionek znajdują się także szczepionki czterowalentne, brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zalecany produkt objęty licencją.

Dodatkowo w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019 odnaleziono informację dotyczącą zaleceń stosowania szczepień przeciwko grypie, w którym zaleca się podawanie szczepienia zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną pozytywną. (Haute Autorité de Santé 2015), w której zwraca się głównie uwagę na istotną rzeczywistą korzyść (ang. *actual benefit*) ze stosowania szczepionki Fluenz Tetra.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Fluenz Tetra

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.153.2019.1.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina 0,2 ml, 1 aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456054294; We wskazaniu „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” 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 2019

r., poz. 784.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie, we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie, we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia.
2. Raport nr OT.4330.10.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Fluenz Tetra we wskazaniu: »Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia«”. Data ukończenia: 24.05.2019.