



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Influvac Tetra**

we wskazaniu:
profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.14.2020

Data ukończenia: 07.08.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Mylan Ire.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Mylan Ire o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Mylan Ire.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARDS	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CUA	Analiza kosztów użyteczności
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GMR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA
GMT	średnia geometryczna mian przeciwciał anty-HA (ang. Geometric Mean Antibody Titer)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (ang. Hemagglutination-Inhibition)
HAS	Haute Autorité de Santé
HI	zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IIV	inaktywowane szczepionka przeciw grypie
ILI	choroba grypopodobna (ang. Influenza-Like Illness)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionki żywe atenuowane (ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)
LCI	Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - laboratory-confirmed influenza)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
mITT	Populacja zmodyfikowana zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified Intention-To-Treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

N	liczba pacjentów w grupie
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP-PZH	Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
PICOS	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (ang. Per Protocol),
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PZ	Program zdrowotny
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
QIVe	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
RIV	rekombinowane szczepionki przeciwko grypie
RNA	kwas rybonukleinowy (ang. Ribonucleic Acid)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. risk ratio)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIV	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)
TLAIV	trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357. z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn.zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych.....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	44
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	69
14.	Źródła.....	70
15.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.07.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.724.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352
 - Wnioskowane wskazanie:
„Profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat”
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

-
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z elementami analizy problemu zdrowotnego
 - analiza wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej
-

Podmiot odpowiedzialny
Mylan IRE Healthcare Ltd.
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlandia

Wnioskodawca
Mylan Ire
Irlandia, 13, Estate Dublin,
Grange Parade Baldoyle Industrial, Unit 35/36

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.07.2020, znak PLR.4500.724.2020 (data wpływu do AOTMiT 21.07.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352

we wskazaniu: „Profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.07.2020 r., znak OT.4330.14.2020.AW.4 Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.07.2020 r. pismem z dnia 29.07.2020.r

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu zdrowotnego. Influvac tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób dorosłych w wieku 18. do 64. roku życia. [REDACTED] Wersja 2.0. Kraków – lipiec 2020.
- Analiza wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej. Influvac tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób dorosłych w wieku 18. do 64. roku życia. [REDACTED] Wersja 2.0. Kraków – lipiec 2020.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Influvac Tetra, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp. -strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352
Kod ATC	J07BB02 (Szczepionka przeciw grypie)
Substancja czynna	<p><u>Antygeny powierzchniowe wirusa grypy (inaktywowane) (hemaglutynina i neuraminidaza) odpowiadające następującym szczepom:*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09–podobny szczep (A/Brisbane/02/2018, IVR-190) – 15 mikrogramów HA** - A/ Kansas/14/2017 (H3N2)–podobny szczep (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327) – 15 mikrogramów HA** - B/Colorado/06/2017–podobny szczep (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) – 15 mikrogramów HA** - B/Phuket/3073/2013–podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dz ki) – 15 m krogramów HA** <p>w dawce 0,5 ml * namnażane w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad ** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO) (dla półkuli północnej) i zaleceniami UE na sezon 2019/2020.</p>
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat
Dawkowanie	<p><u>Dorośli</u>: 0,5 ml. <u>Dzieci i młodzież</u>: Dzieci w wieku od 3 do 17 lat: 0,5 ml. Dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie. <u>Dzieci w wieku poniżej 3 lat</u>: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac Tetra.</p>
Droga podania	domięśniowo lub głęboko podskórnice
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Influvac Tetra daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Influvac Tetra wytwarzany według tego samego procesu co trójwartna szczepionka Influvac, indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, hemagglutination-inhibition) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale używa się go do pomiaru aktywności szczepionki. Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.

Źródło: ChPL Influvac Tetra na sezon 2019/2020

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 września 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat. Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami
Status leku sierocego	Nie dotyczy

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy Influvac Tetra jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania.</p> <p>Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.</p>
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Influvac Tetra na sezon 2019/2020

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Influvac Tetra nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, jednakże dotychczas oceniono 2 inne szczepionki przeciw grypie:

- 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 (zlecenie 65/2019 w BIP Agencji)
- VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion) inaktywowana, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B (zlecenie 137/2017 w BIP Agencji).

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie Rady przejrzystości (RP) oraz stanowiska Prezesa AOTMiT nt. objęcia refundacją ww. szczepionek przeciw grypie.

Tabela 3. Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące szczepionek Fluenz Tetra oraz VaxigripTetra

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 03.06.2019 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, (...), we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, [REDAKTOWANE], jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny do poziomu inaktywowanych szczepionek 4-walentnych lub włączenia szczepionki [REDAKTOWANE].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność objęcia refundacją szczepionki Fluenz Tetra w populacji dzieci od 24 do ukończenia 60 miesięcy życia. Szczepienia jako sposób zapobiegania zachorowaniom na grypę są działaniami rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe. Zdaniem Rady, cena proponowanej szczepionki nie powinna odbiegać od ceny refundowanej szczepionki 4-walentnej.</p>
Rekomendacja nr 42/2019 z dnia 05.06.2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.</p> <p>Analiza kliniczna wnioskodawcy oparta została o porównania dotyczące: żywej atenuowanej czterowalentnej 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.</p> <p>Wyniki badań wskazują, że szczepionka czterowalentna 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.</p> <p>Porównanie trójwalentnej atenuowanej żywej szczepionki z brakiem szczepienia wskazuje, że stosowanie szczepionki w miejsce braku szczepienia wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzykiem zachorowania na grypę potwierdzoną wirusologicznie, wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego, czy wystąpieniem schorzeń dolnych dróg oddechowych.</p> <p>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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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.</p> <p>W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości do ████████ 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.</p> <p>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 publicznego lub znaczące obniżenie ceny preparatu.</p> <p>W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18.12.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 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, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Wytyczne krajowych i międzynarodowych towarzystw i ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki przeciw wirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup ryzyka (narażonych na zwiększone ryzyko powikłań pogrypowych oraz hospitalizacji).</p>
<p>Rekomendacja nr 90/2017 z dnia 28.12.2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 90/2017</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, (...) 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 pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.</p> <p>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 trójwartentnymi 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 wynik dla populacji osób powyżej 60 r.ż. Ponadto w ramach badań oceniano również preparaty czterowalentne wytwarzane przez innych producentów lub w innych 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.</p> <p>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.</p> <p>W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantcie maksymalnym 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 zrównywał będzie zaproponowaną cenę, ze średnią ceną rynkową.</p> <p>W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	Nowa - odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego szczepionki Influvac Tetra i dotyczy osób dorosłych między 18 a 64 r.ż. z populacji ogólnej. W ocenie analityków Agencji nie ma klinicznego uzasadnienia, które wskazywałoby na zasadność zawężenia wskazania refundacyjnego do osób w wieku 18 a 64 lat.

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra będzie ona dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy za odpłatnością ■. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu Influvac Tetra. Jednakże należy zaznaczyć, że obecnie na liście leków refundowanych znajduje się szczepionka przeciw grypie – produkt Vaxigrip Tetra, która jest refundowana w ramach grupy limitowej 247.0 Szczepionki przeciw grypie. Produkt Vaxigrip Tetra jest refundowany we wskazaniu „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” i wydawana jest pacjentom za odpłatnością 50%.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.

Z uwagi na fakt, że przeznaczeniem obu szczepionek jest zapobieganie zachorowaniom na grypę oraz z uwagi na podobną skuteczność obu szczepionek (oba produkty stanowią szczepionki 4-walentne inaktywowane) zdaniem analityków Agencji bardziej zasadne byłoby umieszczenie obu produktów w jednej grupie limitowej.

Ponadto w ocenie analityków Agencji w przypadku szczepionek przeciw grypie powołanie się w celu utworzenia osobnych grup limitowych na różnice we wskazaniach refundacyjnych nie jest wystarczające. Wskazania

refundacyjne obu szczepionek są arbitralnie ograniczone do różnych przedziałów wieku względem wskazań rejestracyjnych, co nie wynika z różnej skuteczności działania obu produktów w tych populacjach.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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. [Szczeklik 2018]

Etiologia i patogenez

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów i zaklasyfikowany do rodziny *Orthomyxoviridae*. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A (który dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny [H] i neuraminidazy [N], B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko typy A i B. [Makowiec-Dyrda 2016]

Tabela 6. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi [Makowiec-Dyrda 2016]

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

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

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

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

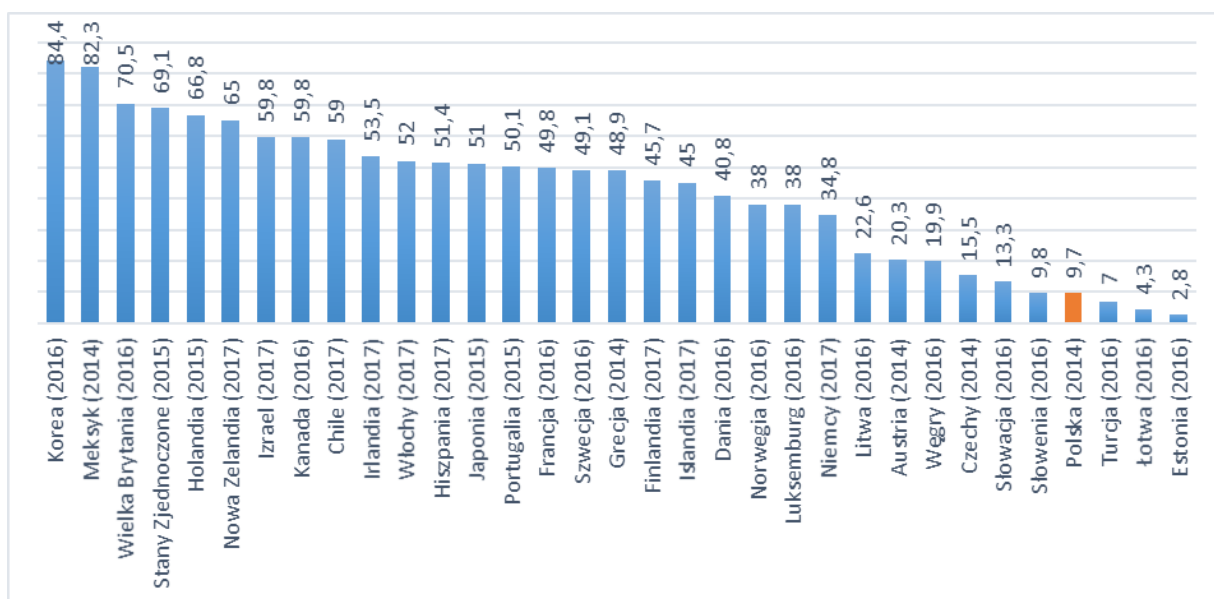
Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub rękę. [Kuchar 2017].

Epidemiologia

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA NA ŚWIECIE I W EUROPIE

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (na podstawie Iuliano 2017), co roku na świecie na ciężką postać grypy sezonowej zapada od 3 do 5 mln osób, a od 290 tys. do 650 tys. osób umiera z powodu chorób układu oddechowego związanych z grypą. W krajach rozwiniętych większość zgonów związanych z grypą występuje w populacji osób powyżej 65 r.ż. [WHO 2018]

Poniżej przedstawiono dane Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) w zakresie poziomu wyszczepialności przeciwko grypie w populacji osób powyżej 65 r.ż. w krajach członkowskich. Należy jednak wskazać, że raportowane dane w zależności od kraju pochodzą z różnych okresów (od 2014 do 2017 r.). Największą wyszczepialność w populacji 65+ odnotowano w Korei Południowej (84,4% w 2016 r.), Meksyku (82,3% w 2014 r.), Wielkiej Brytanii (70,5% w 2016 r.) oraz w USA (69,1% w 2015 r.), najniższą zaś w Estonii (2,8% w 2016 r.), na Łotwie (4,3% w 2016 r.), w Turcji (7% w 2016 r.) oraz w Polsce (9,7% w 2014 r.) (Rycina 1) (OECD 2018).



Rycina 1. Poziom wyszczepialności (%) przeciwko grypie w populacji powyżej 65 r.ż. w krajach OECD (na podstawie danych OECD)

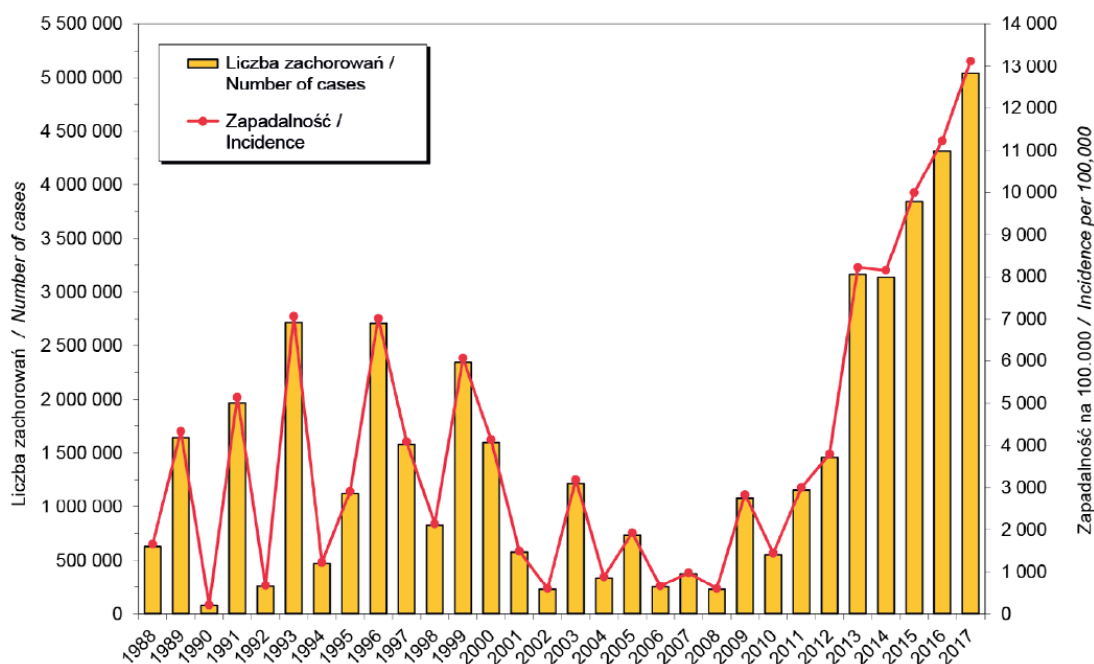
SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE

Zakażenia wirusem grypy występują w Polsce powszechnie, przez cały sezon epidemiczny (liczony od października do września następnego roku). Zachorowania odnotowuje się głównie w okresie od października do kwietnia, jednak sporadycznie stwierdza się je również w miesiącach letnich (zachorowania występują wtedy u pacjentów podróżujących na tereny, gdzie aktualnie trwa sezon epidemiczny grypy). [NIZP-PZH 2020]

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Dane te pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz danych ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy, przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach tych – zgodnie z definicją grypy przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 262 z 27.9.2012) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji. [NIZP-PZH 2020]

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Szczyt zachorowań ma zwykle miejsce między styczniem a marcem. Wskazuje się jednak na możliwość zaniżania ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza. [NIZP-PZH 2020]

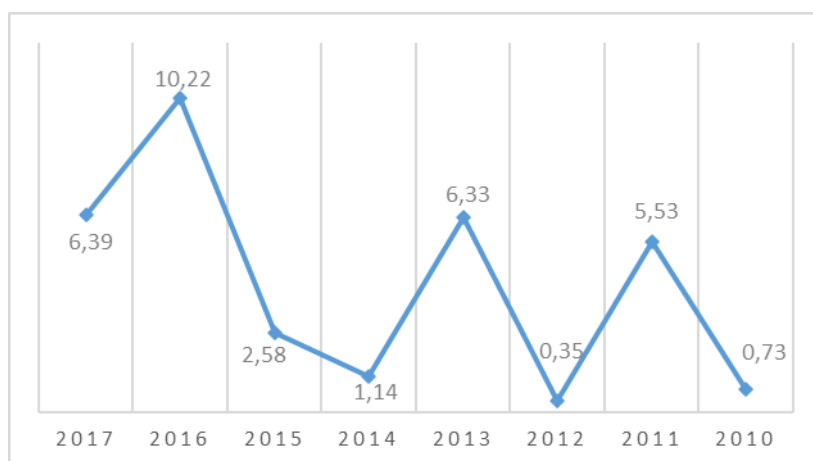
Zgodnie z najnowszym raportem NIZP-PZH, w 2017 r. zgłoszono największą od trzydziestu lat liczbę zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a z porady lekarskiej w tym zakresie skorzystało 5 043 491 osób (Rycina 2), a 2018 r. 5 239 585 osób. Analizując dane w zakresie zapadalności autorzy raportu zwrócili jednak uwagę, że niejasne jest, na ile odnotowany wzrost wynika z rzeczywistego wzrostu zapadalności a na ile z poprawy czułości nadzoru prowadzonego w tym zakresie. [Wojtyniak 2018, NIZP-PZH 2020]



Rycina 2. Liczba zachorowań i zapadalność na grypę (na 100 tys. osób) w latach 1988-2017 w Polsce, zgodnie z raportem NIZP-PZH

Na podstawie danych NIZP-PZH średnia zapadalność na grypę (zachorowania i podejrzenia zachorowania) 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. [AWA nr OT.4330.10.2019]

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH, w latach 2010-2017, wskaźnik zapadalności na grypę w Polsce potwierdzonej w badaniu laboratoryjnym wahał się od 0,35 przypadków/100 tys. osób w 2012 r. do 10,22 przypadków/ 100 tys. osób w 2016 r. (Rycina 3).



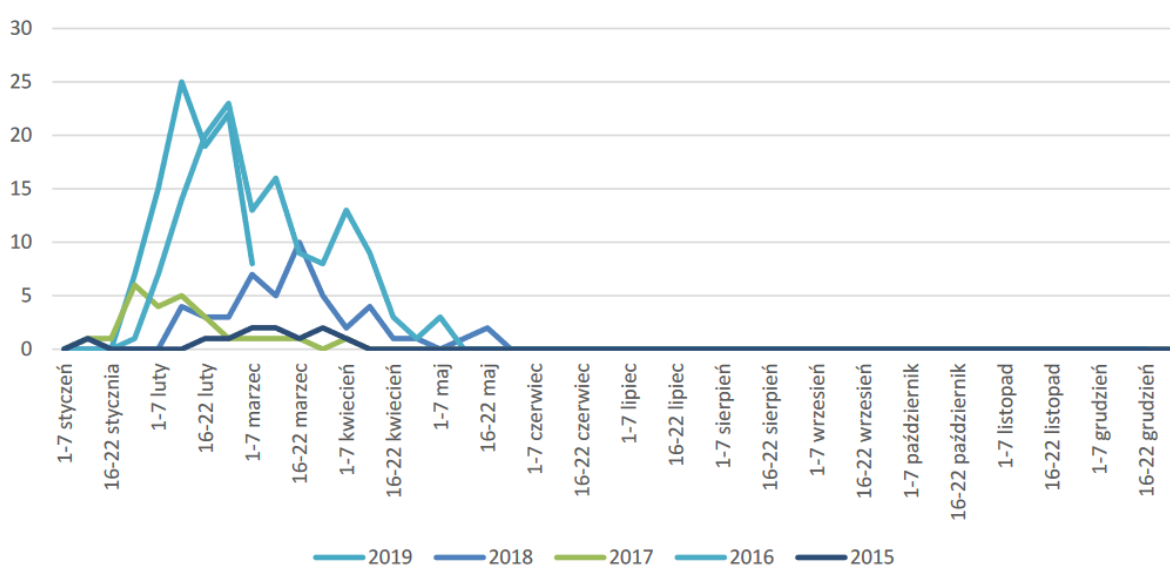
Rycina 3. Zapadalność (na 100 tys. osób) na grypę w Polsce w latach 2010-2017 (dot. przypadków potwierdzonych laboratoryjnie), na podstawie danych NIZP-PZH

Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce ciężko jest oszacować, gdyż często nie jest ona umieszczana w akcie zgonu jako jego przyczyna. Zgodnie z danymi NIZP-PZH, najczęściej zgony z powodu grypy lub jej powikłań odnotowuje się w populacjach osób starszych (40-64 lat oraz powyżej 65 r.ż.). W sumie, w latach 2009-2016 odnotowano 460 zgonów z powodu grypy, z czego najwięcej w roku 2013 (115 przypadków) oraz 2016 (103 przypadki) (Tabela 7). [NIZP-PZH 2020]

Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę (wykres poniżej) widocznym jest, że w porównaniu do roku 2015 r. w 2016 r. odnotowano wzrost śmiertelności. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostżenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej. [AWA nr OT.4330.10.2019]

Tabela 7. Liczba zgonów z powodu grypy w Polsce w latach 2009-2016 w poszczególnych grupach wiekowych (na podstawie danych NIZP-PZH)

Wiek	Liczba zgonów z powodu grypy							
	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009
0-19 lat	5	1	0	9	0	9	3	10
20-39 lat	8	1	0	10	0	13	7	13
40-64 lata	51	6	5	51	1	58	13	40
≥65 lat	39	9	6	45	3	15	5	24
Ogółem	103	17	11	115	4	95	28	87



Rysunek 1. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (źródło: AWA nr OT.4330.10.2019)

Profilaktyka

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

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych.

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

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

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego. Poczynając od sezonu epidemicznego 2013-2014 WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych [AWA nr OT.4330.10.2019].

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

Wpływ środków masowego przekazu na zwiększanie wyszczepialności przeciw grypie

Zgodnie z zaleceniami WHO oraz ECDC wskaźnik zaszczepienia przeciw grypie w populacji osób z grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy, a także wśród pracowników ochrony zdrowia powinien osiągać poziom 75%. Wyszczepialność populacji Polski jest na bardzo niskim poziomie. Według danych z publikacji „Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka” w 2017 r. w Polsce w populacji ogólnej odnotowano 3,7% zaszczepionych osób, a w 2018 r. 3,9%. Wyszczepialność w populacji pacjentów 65+ jest nieco wyższa i zgodnie z oszacowaniami na podstawie raportu AOTMiT „Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej” w 2017 roku wyniosła 7,5%. Według ankietowego badania Dymek-Skoczyńska 2012 obejmującego grupę 115 osób powyżej 60 r.ż. głównymi czynnikami wpływającymi na decyzję o rezygnacji ze szczepienia przeciwko grypie jest lęk przed powikłaniami związanymi ze szczepieniem oraz brak wiary w skuteczność szczepionki. [Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka, Dymek-Skoczyńska 2012, raport AOTMiT]

Celem zwiększania wyszczepialności oraz zbliżania się do pułapu 75% wyszczepialności, który jest wskazywany jako minimalny w przypadku grup ryzyka i pracowników ochrony zdrowia, aby uzyskać pożądane efekty szczepienia (tj. zmniejszenie zapadalności oraz powikłań pogrypowych), należy zwiększać świadomość wśród populacji na temat przeważających korzyści szczepień nad ryzykiem ich zastosowania na przykład poprzez promowanie szczepień w kampaniach społecznych. [Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka]

W badaniu ankietowym Shropshire 2013, w którym wzięło udział 721 studentów powyżej 18 r.ż. badano wpływ wielokierunkowej kampanii promującej szczepienia przeciwko grypie na zmianę poziomu wyszczepialności. W badaniu zastosowano kampanię medialną polegającą na upublicznianiu materiałów promujących takich jak: prezentacja w PowerPoint, ulotki, reklamy internetowe, banery reklamowe oraz reklamy w mediach społecznościowych. Po zastosowaniu ww. kampanii odnotowano 30-procentowy wzrost rocznej wyszczepialności w porównaniu z rokiem poprzednim w badanej populacji. [Shropshire 2013]

W innym badaniu przekrojowym Yoo 2010 analizowano związek pomiędzy kampaniami promującymi szczepienia przeciwko grypie (telewizyjnymi oraz prasowymi), a poziomem wyszczepienia wśród pacjentów starszych (65+). W badaniu analizowano 3 kolejne lata, w których włączano ponad 7000 pacjentów rocznie. Wyniki powyższego badania wskazały, że reklamy promujące szczepienia przyczyniły się do wzrostu wyszczepialności na poziomie 2,3-7,9 punktów procentowych (w ciągu 3 lat trwania badania) ($p < 0,001$). [Yoo 2010]

Zdaniem autorów obydwu ww. badań doniesienia medialne tj. telewizyjne czy prasowe promujące szczepienia oraz zwiększające świadomość na temat szczepień zdają się przyczyniać do zwiększenia poziomu wyszczepienia przeciw grypie zarówno wśród młodych dorosłych, jak i wśród osób starszych >65 r.ż. Dlatego autorzy wskazują, że aby uzyskać szerszy zasięg szczepień przeciw grypie należy zadbać o zintegrowane podejście informujące o szczepieniach, w tym wykorzystujące środki masowego przekazu, celem promowania szczepień i zwiększania wiedzy na ich temat. [Shropshire 2013, Yoo 2010]

Istotność szczepień przeciwko grypie w dobie epidemii wirusa SARS-CoV-2

Publikowane na przestrzeni czerwca i lipca 2020 r. doniesienia z dwóch badań obserwacyjnych wskazują na możliwy, korzystny wpływ szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby COVID-19 wywołanej wirusem SARS-CoV-2.

Zanettini i wsp. zbadali możliwy związek między wyszczepialnością przeciw grypie u osób w wieku 65 lat i starszych a liczbą zgonów z powodu COVID-19 w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane wyniki sugerują, że szczepienie przeciwko grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Uzyskane wyniki były spójne przy uwzględnieniu różnych analizowanych okresów, różnych analizowanych obszarów oraz przy zastosowaniu różnej metodologii mającej na celu korektę wpływu czynników zakłócających. [Zanettini 2020]

Ponadto inna grupa badaczy (Fink i wsp.) przeanalizowała dane 92 664 klinicznie i molekularnie potwierdzonych przypadków choroby COVID-19 w Brazylii, aby zbadać potencjalny związek między szczepieniem przeciw grypie i przebiegiem choroby COVID-19. Analiza danych wskazała, że pacjenci którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności zastosowania leczenia na oddziale intensywnej

terapii (95%CI: 0,86; 0,99), 18% mniejszą szansę konieczności zastosowania inwazyjnego wspomaganie oddychania (95%CI: 0,74, 0,88) oraz o 17% mniejszą szansę zgonu (95%CI: 0,75; 0,89). Zdaniem autorów badania szerokie promowanie szczepienia przeciw grypie wydaje się zasadne, szczególnie w populacjach o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby COVID-19. [Fink 2020]

Czytając wyniki powyższych badań należy mieć na uwadze fakt, iż obie prace są przedrukami (preprint) i nie były recenzowane. Publikacje te dotyczą nowych badań medycznych, które nie zostały jeszcze ocenione, z tego względu nie powinny być stosowane do tworzenia wytycznych praktyki klinicznej.

Wart zauważenia jest również skrócony przegląd (ang. rapid review) przygotowany przez The Academy of Medical Sciences z Wielkiej Brytanii, który skupił się na podsumowaniu wyzwań jakie stoją przed systemem ochrony zdrowia podczas zimy 2020/2021 w związku epidemią wirusa SARS-CoV-2. Autorzy zwracają uwagę na możliwą epidemię wirusa grypy, która wystąpi zimą 2020/2021 i będzie powodować dodatkową trudność w opiece nad chorymi, co może wiązać się z odwoływaniem planowych przyjęć do szpitali i znacznie obciążyć ośrodki diagnostyczne. W ocenie autorów przeglądu ważne jest aby zminimalizować transmisję wirusa grypy i możliwy niekorzystny wpływ tej choroby na system ochrony zdrowia. Wymienione są dwa główne punkty, aby to osiągnąć:

- zmaksymalizowanie poziomu wyszczenia przeciw grypie wśród pracowników służby zdrowia i opieki społecznej oraz innych grup wskazywanych w wytycznych dotyczących szczepień, jako rekomendowane do priorytetowego szczepienia. Będzie to wymagało kreatywnego podejścia do sposobu realizacji ze względu na jednoczesne zminimalizowanie ryzyka transmisji wirusa i zapewnienie odpowiedniej ilości szczepionek;
- skuteczne wdrożenie wytycznych dotyczących stosowania leków antywirusowych w celu złagodzenia skutków grypy, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka.

Powikłania i rokowania

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

- wiek ≥ 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). [Szczeklik 2018]

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 [Makowiec-Dyrda 2016]. Do powikłań grypy zalicza się:

- pierwotne grypowe – nie obserwuje się ustępowania objawów grypy; najczęstsza wirusowa przyczyna zapalenia płuc o ciężkim przebiegu w sezonie epidemicznym grypy, może przebiegać jako zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- wtórne bakteryjne wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* lub *H. influenzae* – w okresie ustępowania objawów grypy lub w fazie rekonwalescencji (ponowna gorączka i nasilenie duszności, kaszlu, osłabienia);
- angina paciorkowcowa;
- zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej;
- rzadko: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie mięśni (w skrajnych przypadkach z mioglobinurią i niewydolnością nerek), zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, sepsa i niewydolność wielonarządowa;

- bardzo rzadko (zwykle u dzieci): zespół Reye'a związany z przyjmowaniem preparatów kwasu acetylosalicylowego. [Szczekliki 2018]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację wnioskowaną stanowią osoby z populacji ogólnej w wieku 18-64 lata. Prognozowaną liczebność populacji docelowej na podstawie danych GUS przedstawiono w tabeli poniżej. [GUS 2020]

Tabela 8. Liczba ludności Polski w wieku 18-64 lata w okresie 2020-2024 r. (prognoza GUS)

Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba osób w wieku 18-64 lata	24 211 283	23 933 665	23 662 251	23 416 157	23 206 194

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 23 lipca 2020 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciw grypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce;
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- Advisory Committee on Immunization Practices — United States;
- Infectious Diseases Society of America;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation;
- American Academy of Emergency Medicine;
- National Institute for Health and Care Excellence;
- WHO;
- Centre for Disease Prevention and Control;
- National Advisory Committee on Immunization,
- European Centre for Disease Prevention and Control;
- Government departments UK.

W toku wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciw grypowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019	<p>Wytyczne wymieniają cztery metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, stosowanie leków przeciwwirusowych, izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny. <u>Eksperci stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciw grypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy.</u> Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych u osób, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą być źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy.</p> <p>Medyczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami przewlekłymi, • osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby powyżej 55. roku życia; ○ dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat); ○ pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o kobiety w ciąży lub planujące ciążę; o chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (przewlekłe leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z nadciśnieniem płucnym); o osoby z chorobami przewlekłymi: układu oddechowego (w tym z astmą), układu krążenia, nerek, wątroby, układu nerwowego, zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z obniżoną odpornością, zakażone HIV.
<p style="text-align: center;">Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2019/2020</p>	<p>Szczepienie przeciw grypie zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w związku z przesłankami klinicznymi: <ul style="list-style-type: none"> o osobom po transplantacji narządów; o przewlekłe chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; o osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; o dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekłe salicylanami; o dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; o kobietom w ciąży lub planującym ciążę. • w związku z przesłankami epidemiologicznymi – <u>wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego</u>, w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> o 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); o osobom w wieku powyżej 55 lat; o osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekłe chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); o pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; o pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekłe chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020</p>	<p>Coroczne szczepienie przeciw grypie dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych, stanowi jedno z najważniejszych rekomendacji dotyczących szczepień ochronnych u osób chorych na cukrzycę.</p>
Wytuczne zagraniczne	
<p>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019 Stany Zjednoczone</p>	<p><u>Szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim osobom ≥ 6 m.ż., które nie mają przeciwwskazań do szczepienia.</u> Zaleca się, by szczepienie było wykonane do końca października, a u dzieci od 6 m.ż. do 8 lat, które wymagają podania dwóch dawek (tj. u dzieci, które nie otrzymały ≥ 2 dawek szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej przed 1 lipca 2018 r.) pierwsza dawka powinna zostać podana najszybciej jak to możliwe, kiedy tylko szczepionka będzie dostępna, tak aby druga dawka (po ≥4 tygodniach) mogła zostać podana przed końcem października.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych zwrócono uwagę, że szczególnie istotne jest szczepienie osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych lub zwiększone ryzyko hospitalizacji lub wizyt na oddziałach ratunkowych. Z tego względu, jeśli zasoby są ograniczone, w pierwszej kolejności należy szczepić (jeśli brak przeciwwskazań): dzieci w wieku 6-59 m.ż., osoby ≥ 50 r.ż., dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą) lub chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z immunosupresją (w tym wynikającą ze stosowanego leczenia lub zakażenia HIV), kobiety będące w ciąży lub planujące ciążę w czasie sezonu epidemicznego, dzieci i młodzież (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) poddawane długoterminowemu leczeniu aspiryną, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą, osoby przebywające w domach opieki lub ośrodkach opieki długoterminowej, Indian amerykańskich i rdzenną ludność Alaski, osoby z BMI ≥ 40 kg/m². Należy także podjąć działania zmierzające do zaszczepienia personelu medycznego oraz studentów kierunków medycznych, osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad dziećmi ≤ 59 m.ż. i osobami dorosłymi ≥ 50 lat (a zwłaszcza dziećmi poniżej 6 m.ż.), a także osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad osobami z uwarunkowaniami medycznymi, które pozwalają zaliczyć je do grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Ponadto wytyczne zaznaczają, że w sezonie 2018–2019 rekomendowane są szczepionki zarówno inaktywowane (IIV) jak i rekombinowane (RIV czy LAIV4). <u>Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki</u>. ACIP podkreśla, iż będzie nadal przeglądać dane dotyczące skuteczności LAIV4, w miarę ich dostępności, z tego względu, że skuteczność ulepszonej szczepionki LAIV4 zawierającej A / Słowenia / 2903/2015 wirusy podobne do grypy A (H1N1) pdm09 nie jest jeszcze do końca poznana.</p> <p>IIV = inaktywowana szczepionka przeciw grypie, RIV = rekombinowana szczepionka przeciwko grypie, LAIV = żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie</p>
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2020/2021 Wielka Brytania</p>	<p>W sezonie grypowym 2020-2021 szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych w wieku 65 lat i starszych • dorosłych z grup ryzyka (w tym kobiety w ciąży) i dzieci, dla których istnieją przeciwwskazania do stosowania – szczepionki donosowej (LAIV). <p>W przypadku szczepień osób w wieku poniżej 9 lat eksperci rekomendują, podawanie czterowalentnej szczepionki hodowanej z jaj (QIVe). W przypadku osób w wieku od 9 do 65 lat rekomendowana jest szczepionka czterowalentna wychodowana w komórkach (QIVc) oraz jako alternatywę uwzględnia się szczepionkę QIVe. Osobom w wieku 65 lat i starszych eksperci rekomendują szczepienia inaktywowanymi preparatami trójwartnymi.</p> <p>LAIV = żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2019/2020 Kanada</p>	<p>Szczepieniem przeciwko grypie w sezonie zachorowań 2019-2020 należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z grup ryzyka wystąpienia powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą: <ul style="list-style-type: none"> – wszystkie dzieci w wieku 6- 59 miesięcy, – wszystkie kobiety w ciąży, dorosłych i dzieci z następującymi chronicznymi schorzeniami: zaburzeniami pracy serca lub płuc (w tym dysplazją oskrzelowo-płucną, mukowiscydozą i astmą), cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, nowotworami, obniżoną odpornością (ze względu na chorobę podstawową, stosowane leczenie lub oba), chorobami nerek, niedokrwistością lub hemoglobinopatią, schorzeniami neurologicznymi lub neurorozwojowymi, chorobliwą otyłością (wskaźnik masy ciała [BMI] 40 i więcej) oraz dzieci i nastolatki (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) leczone przez dłuższy czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne związane z grypą zwiększenie ryzyka rozwoju zespołu Reye'a, – osoby w każdym wieku, które są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej, – osoby w wieku ≥ 65 lat, – ludność rdzenną, • osoby stanowiące źródło zakażenia dla osób o wysokim ryzyku ich rozwoju: <ul style="list-style-type: none"> – pracowników opieki zdrowotnej i opiekunów w zakładach i społecznościach, które dzięki swoim działaniom są w kontakcie z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy, – osoby (dorośli i dzieci) w kontakcie domowym z osobami z wysokim ryzykiem powikłań grypy (niezależnie od tego, czy osoby o wysokim ryzyku były szczepione), – osoby sprawujące regularną opiekę nad dziećmi w wieku ≥ 59 miesięcy, czy to w domu, czy poza nim, – osoby świadczące usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych środowiskach osobom o wysokim ryzyku (np. załoga na statku), <ul style="list-style-type: none"> o inne: – osoby zapewniające podstawowe usługi społeczne, – osoby mające bezpośredni kontakt podczas uboju ze zwierzętami zakażonymi ptasią grypą (Vaudry 2018).
<p>WHO 2019/2020 Świat</p>	<p>W okresie od lutego do września 2019 r. występowało znaczne zróżnicowanie w dominującym typie wirusa krążącego w różnych regionach. W wielu krajach dominowały wirusy grypy A (H1N1) pdm09. Wirusy A (H3N2) dominował tyko w niektórych krajach, a wirusy grypy B rozprzestrzeniły się szeroko w większości krajów na świecie..</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>WHO zaleca stosowanie czterowalentnych szczepionek na rok 2020 zawierających następujące szczepy wirusów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirus A Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09- -podobny; • wirus podobny do A South Australia/34/2019 (H3N2); • wirus podobny do B/Washington/02/2019 (linia B / Victoria); • wirus typu B / Phuket / 3073/2013 (linia B / Yamagata). <p>Ponadto w przypadku trójwalentnych szczepionek WHO zaleca, aby zawierały one następujące szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirus A / Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-podobny; • wirus podobny do A / South Australia/34/2019 (H3N2); i • wirus podobny do B / Washington/02/2019 (linia B / Victoria). <p>WHO zaleca coroczne szczepienia dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży na każdym etapie ciąży, • dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, • osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat), • osoby z przewlekłymi schorzeniami, • pracownicy służby zdrowia.
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2018 Stany Zjednoczone</p>	<p>Niniejsze rekomendacje skoncentrowane są na stosowaniu szczepień ochronnych w populacji kobiet w ciąży oraz kobiet, które planują w niedalekiej przyszłości zająć w ciąży. Towarzystwo zaznacza także istotę szczepienia współmałżonków w celu ochrony kobiety przed ewentualnymi zakażeniami, szczególnie w momencie gdy ciąża ma miejsce w trakcie sezonu grypowego.</p> <p>ACOG zaleca aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby dorosłe raz w roku poddawały się szczepieniom przeciwko grypie, szczególnie w przypadku gdy w najbliższym otoczeniu znajduje się kobieta w ciąży lub kobieta planująca ciążę w trakcie trwania sezonu grypowego. Ww. osoby powinny otrzymać inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie tak szybko jak to tylko możliwe. Wszelkie licencjonowanie, rekomendowane, odpowiednie dla wieku inaktywowanie szczepionki mogą być bezpiecznie stosowane w każdym trymestrze ciąży; • proces immunizacji kobiet w ciąży stanowi istotny element opieki prenatalnej dla kobiet i ich niemowląt. Położne i ginekolodzy powinni zapewnić kobietę w ciąży o bezpieczeństwie podawanych szczepionek oraz wskazać na benefity płynące z jej zastosowania, nie tylko dla samej kobiety ale także płodu lub nowonarodzonego dziecka; • położne i ginekolodzy powinni być obecni przy podaniu szczepionki oraz sami powinni poddać się corocznym szczepieniom przed rozpoczęciem sezonu grypowego; • położne i ginekolodzy powinni zachęcać swój personel do poddania się szczepieniom ochronnym w celu ochrony pacjentek i niemowląt.
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 Wielka Brytania</p>	<p>Niniejsza rekomendacja dotyczy sposobów zwiększenia poziomu wyszczepialności przy użyciu darmowej szczepionki przeciwko grypie wśród grup kwalifikujących się do szczepień. Opisuje ona sposoby zwiększenia świadomości oraz wykorzystania różnych możliwości w POZ i AOS celem zidentyfikowania osób, które powinny być zachęcane do szczepienia.</p> <p>Grupy kwalifikujące się do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci i dorośli w przedziale wiekowym od 6. m.ż. do 64. r.ż. z grup ryzyka; • kobiety w ciąży; • osoby otrzymujące zasiłek opiekuńczy; • osoby, które są głównym nieformalnym opiekunem osoby starszej lub niepełnosprawnej (której dobro może być zagrożone, jeśli opiekun zachoruje); <p>Oferowanie szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w okresie sezonu grypowego należy wykorzystywać każdą okazję, aby identyfikować osoby z grup kwalifikujących się do szczepień oraz oferować im szczepienie przeciwko grypie. Może to obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby rejestrujące się do lekarza pierwszego kontaktu; ○ kobiety od chwili potwierdzenia ciąży; ○ osoby z nowo rozpoznanymi schorzeniami, które mogą kwalifikować ich do grup ryzyka lub osoby z BMI wynoszącym ≥ 40; ○ osoby korzystające z opieki ambulatoryjnej, okołoporodowej oraz osoby należące do ośrodków terapii uzależnień (a alkohol, narkotyki); ○ osoby (w tym dzieci/młodzież od 6. m.ż. do 17. r.ż.) należące do grup ryzyka w ramach rutynowych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, korzystające z opieki ambulatoryjnej, innych usług z zakresu szczepień; ○ osoby odwiedzające apteki w celu uzyskania porady zdrowotnej; ○ osoby z grup ryzyka, które przebywają w szpitalu; ○ osoby, z grup kwalifikujących się do szczepień, w przypadku których prowadzone są wizyty domowe w ramach opieki zdrowotnej; • należy nawiązywać, a następnie wykorzystywać kontakty z różnymi organizacjami (np. wolontariackimi) celem identyfikacji osób z grup kwalifikujących się do szczepień, które nie zostały

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zaszczepione. Może to dotyczyć ośrodków terapii uzależnień, organizacji których działania ukierunkowane są na osoby bezdomne;
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Europa	<p>Główną strategią programów szczepień w Europie jest bezpośrednia lub pośrednia ochrona osób bardziej narażonych. Ochrona bezpośrednia polega na uodpornieniu osób, które są bardziej narażone na ciężki przebieg zakażenia wirusem grypy (grupy ryzyka). Ostatni opublikowany przegląd ECDC wskazał mocne dowody na uodpornienie dwóch dużych grup ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starsi dorośli, • wszystkie osoby (powyżej szóstego miesiąca życia) z przewlekłymi schorzeniami. <p>Nie ma ostrej granicy wieku dla osób starszych, jednak wiele krajów przyjmuje wiek 65 lat jako próg, podczas gdy inne kraje stosują wiek młodszy.</p> <p>Lista przewlekłych schorzeń u osób zalecanych do szczepienia przeciw grypie w państwach członkowskich UE / EOG obejmuje choroby wpływające na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • układ oddechowy np. astma, • układ sercowo-naczyniowy np. choroba wieńcowa, • układ hormonalny, np. cukrzyca, • układ wątrobowy np. marskość wątroby, • układ nerkowy np. przewlekłą niewydolność nerek, • stany neurologiczne / nerwowo-mięśniowe, np. parkinsonizm. <p>W dodatku do powyższego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakkolwiek stan upośledzający funkcje oddechowe, np. chorobliwa otyłość (BMI > 40), upośledzenie fizyczne u dzieci i dorosłych, • immunosupresja spowodowana chorobą lub leczeniem, w tym z powodu stanów hematologicznych i zakażenia HIV.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne krajowe i 7 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki grypy. Wszystkie wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie, w szczególności kobiet w ciąży, personelu medycznego oraz osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki dla osób, dla których dostępny jest więcej niż jeden zarejestrowany produkt.

Ekspert z Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2019/2020 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, które chcą uniknąć zachorowania i nie mają przeciwwskazań do szczepienia.

Ekspert JCVI rekomendują, aby wszystkim osobom między 9 a 64 r.ż., bez przeciwwskazań do szczepienia, podawać szczepionkę czterowalentną wychodowaną w komórkach (QIVc) oraz jako alternatywę czterowalentną szczepionkę hodowaną z jaj (QIVe).

ACIP w sezonie 2018-2019 rekomendował zarówno inaktywowane szczepionka przeciw grypie (IIV), rekombinowane szczepionki przeciwko grypie (RIV) oraz żywe atenuowane szczepionki przeciw grypie (LAIV). Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki. Szczepionki te mogą być stosowane zarówno u osób z populacji ogólnej jak i u osób, które wymagają zaszczepienia ze względu na obecność przewlekłych chorób współistniejących.

W rekomendacji ACOG autorzy wskazują na zasadność prowadzenia w populacji kobiet w ciąży szczepień przeciwko grypie. W rekomendacji zwrócono również uwagę na potrzebę szczepienia personelu medycznego oraz osób z najbliższego otoczenia kobiety w trakcie ciąży oraz nowo narodzonego dziecka.

Rekomendacja NICE podkreśla potrzebę szczepienia osób znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka zakażenia wirusem grypy m.in.: osoby z grup ryzyka, kobiety w ciąży.

Dodatkowo w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 odnaleziono informację dotyczącą zaleceń stosowania szczepień przeciw grypie. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10. Szczepienia zalecane – Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane:	Uwagi
GRYPIE – domięśniowo lub podskórnice (według wskazań producenta szczepionki)	1. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi: 1) osobom po transplantacji narządów; 2) przewlekłe chorzy dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół	Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie

<p>- donosowo (według wskazań producenta szczepionki)</p>	<p>nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzyce, choroby neurologiczne i neurorozwojowe;</p> <p>3) osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego;</p> <p>4) dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekłe salicylanami;</p> <p>5) dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>6) kobietom w ciąży lub planującym ciążę.</p> <p>2.W związku z przesłankami epidemiologicznymi – <u>wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego</u>, w szczególności:</p> <p>1) 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);</p> <p>2) osobom w wieku powyżej 55 lat;</p> <p>3) osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekłe chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień);</p> <p>4) pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;</p> <p>5) pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekłe chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.</p>	<p>z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</p> <p>Wybór szczepionki (inaktywowanej lub żywej atenuowanej) powinien uwzględniać wiek oraz stan kliniczny pacjenta i być zgodny z zaleceniami producenta.</p>
---	---	---

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w Polsce, dostępne są następujące rodzaje inaktywowanych szczepionek przeciw grypie:

- szczepionki zawierające rozszczepione wiriony wirusa grypy (typu „split”),
- szczepionki podjednostkowe (typu „subunit”), zawierające jedynie powierzchniowe białka wirusa grypy-hemaglutyninę i neuraminidazę.

W sezonie 2019/2020 po raz pierwszy dostępna była również żywa donosowa szczepionka przeciw grypie.

Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) 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 odrębnej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie”. Szczepionka wydawana jest pacjentom za odpłatnością 50%.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	05909991302108	35,83	37,62	45,76	50%	22,88

Ponadto w Polsce prowadzone są szczepienia w ramach Programów Polityki Zdrowotnej (PPZ). Agencja do dnia 18.03.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 266 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień przeciw grypie. Do przedmiotowych projektów wydano 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych.

Analizując wiek populacji docelowych wskazywanych w analizowanych projektach PPZ, należy zauważyć że większość PZ/PPZ skierowana była do osób powyżej 65 r.ż. (52% analizowanych PZ/PPZ), dodatkowo 29% PZ/PPZ obejmowało osoby od 60 r.ż., 6% - od 55 r.ż. i 8% - od 50 r.ż.; 2% PZ/PPZ skierowanych było do osób powyżej 70 r.ż., 6% do dzieci do 18 r.ż., a 2% do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą. [AOTMiT 2019]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Placebo, brak działań • Inna dowolna inaktywowana szczepionka 	<p>Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Biorąc pod uwagę fakt, iż w populacji docelowej swoista profilaktyka grypy (szczepienia ochronne lub profilaktyka farmakologiczna) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, za aktualne postępowanie kliniczne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce należy uznać brak szczepień (brak profilaktyki). Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że osoby z przedmiotowej populacji mogą samodzielnie sfinansować sezonowe szczepienie przeciwko grypie (przy faktycznym poziomie wyszczepialności 2%), za komparator można warunkowo uznać także inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie dostępne w poszczególnych sezonach (typu QIV i TIV – choć od tych ostatnich stopniowo się odchodzi).</p>	<p>Wyrób placebo (brak szczepienia) oraz innych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie należy uznać za zasadny.</p>

Komentarz AOTMiT

Zgodnie z danymi z Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej obecnie do szczepienia osób m.in. w wieku od 18 r.ż. do 64 r.ż. w celu zapobiegania zachorowaniom na grypę dopuszczone są następujące produkty lecznicze:

- Szczepionki 4-walentne inaktywowane: Influvac Tetra, Fluarix Tetra, Flucelvax Tetra, Vaxigrip Tetra;
- Szczepionki 3-walentne inaktywowane: Influvac, Preflucel.

Należy wspomnieć, że ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu szczepionki Preflucel wygaśnie 07.10.2020 r. Zgodnie z dostępną na stronie rejestru ChPL dla szczepionki Preflucel zawiera ona szczepy zgodne z zaleceniami WHO i decyzją UE na sezon 2012/2013. Może to sugerować, że podmiot odpowiedzialny zaprzestał aktualizować skład szczepionki Preflucel i prawdopodobne jest nieodnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy oprócz placebo, komparatorami dla szczepionki Influvac Tetra powinny być inne szczepionki przeciw grypie dopuszczone do obrotu w Polsce i zarejestrowane do szczepienia osób z populacji docelowej. Z uwagi na zbliżającą się datę wygaśnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu szczepionki Preflucel zasadnym jest wykluczenie tego produktu z grupy komparatorów.

Ponadto co szczególnie ważne szczepionki stosowane w danym sezonie grypowym powinny zawierać szczepy zalecane na dany sezon przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Zgodnie z zaleceniami WHO 4-walentne szczepionki przeciw grypie, które są produkowane z wykorzystaniem wirusów grypy namnażanych na zarodkach jaj kurzych, w sezonie epidemicznym 2020/2021 powinny zawierać antygeny szczepów spokrewnionych ze szczepami:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09,
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2),
- B/Washington/02/2019 (linia Victoria),
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata).

Szczepionka 3-walentna, która zawiera w składzie jedną linię wirusa grypy typu B, powinna zawierać w składzie antygeny szczepu spokrewnionego ze szczepem B/Washington/02/2019 (linia Victoria). [NIZP-PZH 2020]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie w populacji osób dorosłych w wieku 18 do 64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja dorosłych w wieku 18-64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań tj. kobiet w ciąży i osób obciążonych chorobami przewlekłymi (cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek).	Badania prowadzone wyłącznie w populacji pediatrycznej lub osób starszych, pracowników służby zdrowia lub z innymi niż zdefiniowane chorobami współtowarzyszącymi.	Grupy wysokiego ryzyka zostały wybrane przez wnioskodawcę i nie wynikają z treści wnioskowanego wskazania. Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji w wieku 18-64 lata. Jednakże skupienie się dodatkowo na grupach ryzyka może umożliwić szerszą ocenę efektywności wnioskowanej interwencji.
Interwencja	Influvac Tetra (Mylan) – szczepionka inaktywowana QIV, podanie jednorazowe zgodne z ChPL	inne	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> PLC, brak działań Inna inaktywowana szczepionka QIV lub TIV 	inne	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Aktywność szczepionki (immunogenność, seroprotekcja, serokonwersja) Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) Infekcje grypopodobne (ILI – <i>influenza-like illness</i>) Hospitalizacje ogółem, z powodu zakażenia wirusem grypy Zwolnienia lekarskie Wykorzystanie zasobów służby zdrowia Śmiertelność Profil bezpieczeństwa 	Inne niż wykazano (m.in. specyficzne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.)	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi punktów końcowych niezbędnych do oceny skuteczności szczepionki przeciw grypie zwolnienia lekarskie oraz wykorzystanie zasobów służby zdrowia nie są uważane za pomocne w ocenie skuteczności szczepionki. Ponadto EMA wskazuje, że istotna byłaby również ocena częstości występowania zapaleń płuc z jakiegokolwiek przyczyny.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z randomizacją Badania porównawcze 	inne	-
Inne kryteria	Prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat – tj. od 2010 roku	-	-

Skróty: QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine), ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Wnioskodawca przeprowadził również przegląd systematyczny badań wtórnych dotyczących populacji zdefiniowanej w tabeli powyżej. Poszukiwano opracowań wtórnych, w których interwencją są sezonowe szczepienia przeciw grypie (w szczególności z wykorzystaniem szczepionek inaktywowanych), a komparatorem placebo/brak działań.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Badania pierwotne i wtórne:

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych zgodnych z przyjętym PICO dokonano przeszukania baz: Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 28 lipca 2020 r.

Dodatkowe źródła:

Oprócz baz informacji medycznej korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Ocena wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Jednakże zakres przeszukanych źródeł powinien jeszcze obejmować rejestry badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych. Ponadto strategia wyszukiwania badań pierwotnych mogłaby być dodatkowo rozbudowana o inne hasła np. akronim QIV, MeSH Influenza Vaccines. Skonstruowana strategia wyszukiwania przez wnioskodawcę mogła nie być wystarczająco czuła do odnalezienia wszystkich istotnych dowodów naukowych.

W przypadku wyszukiwania badań wtórnych przyjęte kryteria włączenia rozszerzają interwencję o inne szczepionki przeciw grypie oraz ograniczają komparator do placebo/braku szczepienia. Tak przeprowadzony przegląd systematyczny nie odpowiada na pytanie kliniczne, na które powinna dać odpowiedź analiza kliniczna wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie własne w celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących porównania różnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie sezonowej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne INFQ3001 (Van de Witte 2018), które dotyczyło porównania immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką Influvac w populacji osób dorosłych.

Ponadto wnioskodawca odnalazł i opisał 14 opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ochronnych przeciw grypie (różnymi szczepionkami) w populacji osób dorosłych oraz w grupach ryzyka wyszczególnionych w PICO. Odnalezione opracowania dotyczyły: populacji ogólnej (2 opracowania), populacji kobiet w ciąży (6 opracowań), populacji pacjentów z cukrzycą (3), chorych z niewydolnością serca/chorobami sercowo-naczyniowymi (3) oraz populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (1). W żadnym z przeglądów nie wyszczególniono wyników dla szczepionki Influvac Tetra. Opis powyższych opracowań można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania RCT INFQ3001 (publikacja Van de Witte 2018), którego celem było porównanie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Influvac Tetra (QIV) ze szczepionką Influvac (TIV).

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania NFQ3001 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
INFQ3001 (Van de Witte 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Biologicals B.V. i Mylan.	<u>Typ badania:</u> randomizowane, wielośrodkowe (5 krajów europejskich), podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 <u>Hipoteza:</u> <ul style="list-style-type: none"> • non-inferiority – względem tych samych szczepów wirusa w QIV i TIV • superiority – względem szczepu wirusa nieobecnego w TIV <u>Interwencja:</u> QIV (antygeny dla szczepów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) – jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa <u>Komparator (grupa 1):</u> TIV ze szczepem B linii Victoria (antygeny dla szczepów B/Victoria, A/H1N1 i A/H3N2) – jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa <u>Komparator (grupa 2):</u> TIV ze szczepem B linii Yamagata (antygeny dla szczepów B/Yamagata, A/H1N1 i A/H3N2) – jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa <u>Okres obserwacji:</u> Skuteczność i bezpieczeństwo: 7 i 22 dni Bezpieczeństwo (SAE oraz nowe choroby przewlekłe): do 183 dni <u>Metoda analizy wyników:</u> PP/mITT	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek >18 lat w dniu szczepienia; • Stabilny stan zdrowia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Znana nadwrażliwość na którykolwiek komponent szczepionki; • Syndrom Guillain Barre w wywiadzie; • Zastosowanie jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • Obniżona odporność; • Nadużywanie narkotyków, alkoholu lub inne zachowania w wywiadzie, które zdaniem badacza uniemożliwiają uczestnictwo w badaniu; • Stosowanie terapii wpływającej na odporność w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania <u>Liczba pacjentów</u> Grupa QIV: 1538 Grupa TIV(Vic): 221 Grupa TIV(Yam): 221 <u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> Grupa QIV: 55,9 (17,6) Grupa TIV(Vic): 55,4 (18,0) Grupa TIV(Yam): 55,0 (17,6) <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa QIV: 8/1538 (0,5%), Grupa TIV(Vic): 1/221 (0,5%) Grupa TIV(Yam): 2/221 (0,9%)	- immunogenność - profil bezpieczeństwa

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine), PP – zgodna z protokołem badania (ang. Per Protocol), mITT – zmodyfikowana zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified Intention-To-Treat)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania INFQ3001 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełniania błędów systematycznych. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	INFQ3001
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogółem	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy: wnioskodawca przedstawił wyłącznie ograniczenia opracowań wtórnych, które włączył do analizy klinicznej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: W opinii analityków Agencji jednym z ograniczeń włączonego badania RCT INFQ3001 jest brak klinicznie istotnych punktów końcowych ocenionych w badaniu. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi punktów końcowych niezbędnych do oceny skuteczności szczepionki przeciw grypie pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu powinna być częstość występowania infekcji grypopodobnych (ang. influenza-like illness, ILI) potwierdzonych laboratoryjnie za pomocą PCR lub hodowli lub obu metod. Wśród drugorzędowych punktów końcowych wytyczne wymieniają m.in. ocenę skuteczności względem zapobiegania grypie wywołanej przez szczepy obecne w szczepionce, zmniejszania śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, zapobiegania występowaniu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny oraz zmniejszania częstości hospitalizacji.

Ponadto ograniczeniem włączonego badania jest populacja szersza niż wnioskowana (w badaniu brały udział również osoby w wieku 65+) oraz krótki czas obserwacji (7 i 22 dni który posłużył do oceny immunogenności szczepionek).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy: wnioskodawca przedstawił wyłącznie ograniczenia opracowań wtórnych, które włączył do analizy klinicznej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników dotyczących bezpieczeństwa.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności z badania INFQ3001 opublikowane przez Van de Witte 2018 i wsp. Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił dane zarówno z publikacji Van de Witte 2018 oraz z ChPL Influvac Tetra.

W badaniu INFQ3001 immunogenność oceniono po 22 dniach od podania szczepionek.

Średnia geometryczna miana przeciwciał oznaczonego w teście zahamowania hemaglutynacji

Odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę czterowalentną QIV (Influvac Tetra) nie była gorsza w porównaniu z trzema, wspólnymi szczepami zawartym w trójwalentnej szczepionce TIV (Influvac). Górna granica każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMR HI) swoistych dla danego szczepu nie przekroczyła predefiniowanego marginesu 1,5. Granica non-inferiority na poziomie 1,5 została ustalona z góry zgodnie z zaleceniami regulacyjnymi. Szczegóły w tabeli poniżej

Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał oznaczonego w teście hamowania hemaglutynacji – analiza non-inferiority względem szczepów obecnych w obu szczepionkach w całej populacji badania (publikacja Van de Witte 2018)

Szczep	TIV		QIV		Skorygowany GMR HI (95%CI)
	GMT HI	N	GMT HI	N	
A/H1N1	220,9	433*	186,6	1511	1,18 (1,02; 1,37)
A/H3N2	413,5	436*	393,1	1524	1,06 (0,93; 1,21)
B/Victoria	142,0	215	152,9	1521	0,88 (0,73; 1,07)
B/Yamagata	86,1	215	102,1	1520	0,82 (0,68; 1,00)

*połączone dane z obu grup TIV

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine), GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean antibody titer), GMR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. geometric mean ratio), HI – zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition)

Szczepionka czterowalentna QIV (Influvac Tetra) wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce czterowalentnej QIV (Influvac Tetra) w porównaniu do trójwalentnej szczepionki TIV (Influvac). Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMR HI) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1.

Tabela 17. Średnia geometryczna miana przeciwciał oznaczonego w teście hamowania hemaglutynacji – analiza superiority względem szczepów nieobecnych w TIV w całej populacji badania (publikacja Van de Witte 2018)

Szczep	GMT HI	N	GMT HI	N	Skorygowany GMR HI (95%CI)
B/Victoria	TIV(Yam)		QIV		TIV(Yam)/QIV
	64,1	218	153,1	1526	0,41 (0,33; 0,49)
B/Yamagata	TIV(Vic)		QIV		TIV(Vic)/QIV
	47,2	220	101,9	1525	0,45 (0,37; 0,55)

*połączone dane z obu grup TIV

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine), GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean antibody titer), GMR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. geometric mean ratio), HI – zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition)

W podgrupie osób w wieku 18-60 lat odnotowano podobne wyniki co w całej populacji badania. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 18. Średnia geometryczna miana przeciwciał oznaczonego w teście hamowania hemaglutynacji – analiza w podgrupie osób w wieku 18-60 lat (ChPL Influvac Tetra)

Szczep	GMT HI	N	GMT HI	N
A/H1N1	TIV(Yam)		QIV	
	304,4	112	272,2	768
A/H3N2	536,5	112	442,4	768
B/Victoria	85,1	112	214,0	768
B/Yamagata	128,7	112	162,5	768
A/H1N1	TIV(Vic)		QIV	
	316,0	110	272,2	768
A/H3N2	417,0	110	442,4	768
B/Victoria	184,7	110	214,0	768
B/Yamagata	81,7	110	162,5	768

*połączone dane z obu grup TIV

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine), GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean antibody titer), GMR – stosunek średnich geometrycznych mian przeciwciał (ang. geometric mean ratio), HI – zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition)

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu INFQ3001 oprócz średniego miana przeciwciał oceniono również odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję, odsetek osób, u których stwierdzono serokonwersję lub istotny wzrost miana oraz średnią geometryczną (GMFI) wzrostu miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie (anty-HA) oznaczanych metodą zahamowania hemaglutynacji (HI). Seroprotekcję definiowano jako utrzymanie miana HI ≥ 40 . Serokonwersję definiowano jako wynik seropozytywny jeśli przed włączeniem do badania wynik był seronegatywny (ujemne miano HI przed szczepieniem oraz miano HI po szczepieniu ≥ 40). Istotny wzrost miana definiowano jako co najmniej 4-krotny wzrost miana HI po szczepieniu, gdy przed włączeniem do badania wynik był seropozytywny.

W podgrupie w wieku 18-60 lat dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98%, serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) oznaczanego metodą HI zwiększyły się 6,3–11,4-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Immunogenność QIV w podgrupie osób w wieku 18-60 lat (publikacja Van de Witte 2018)

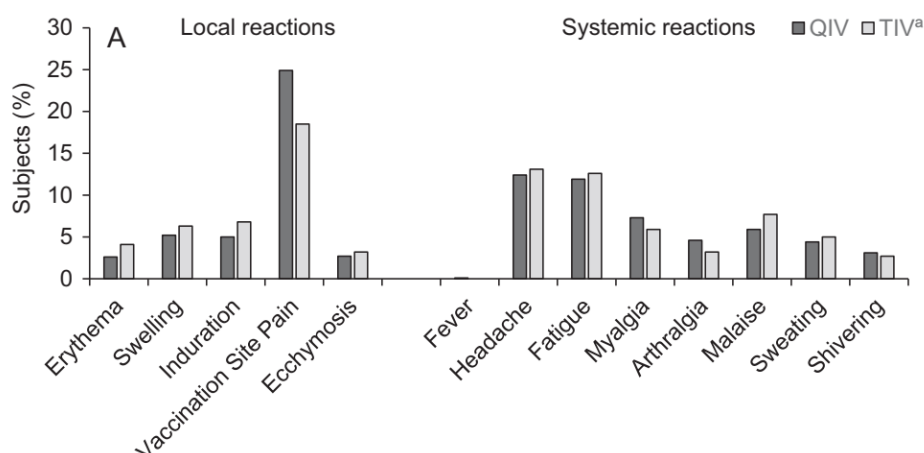
Punkt końcowy	A/H1N1	A/H3N2	B/Victoria	B/Yamagata
Seroprotekcja (% pacjentów)	97,8	94,6	92,8	91,6
Serokonwersja (% pacjentów)	51,3	59,4	70,2	59,2
GMFI	6,3	7,3	11,4	6,8

GMFI – średnia geometryczna wzrostu miana przeciwciał oznaczonego w teście hamowania hemaglutynacji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki analizy skuteczności z badania NFQ3001 dla populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, czyli podgrupy w wieku 18-60 lat.

W badaniu INFQ3001 lokalne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu (ang. solicited adverse events, oczekiwane zdarzenia) w populacji pacjentów w wieku 18-60 lat miały podobny charakter w grupach QIV i TIV. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i trwała od 1 do 3 dni u większości pacjentów. Zdarzenia ogólnoustrojowe występowały rzadko (<10%) z wyjątkiem bólu głowy i zmęczenia. Ból głowy był najczęściej występującym ogólnoustrojowym zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym odpowiednio przez 12,4% i 13,1% pacjentów w wieku 18-60 lat w grupach QIV i TIV. Lokalne zdarzenia niepożądane również występowały rzadko (<10%), za wyjątkiem bólu w miejscu podania szczepionki, który raportowano odpowiednio u 24,9% oraz 18,5% pacjentów w wieku 18-60 lat. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

Rysunek 2. Lokalne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów w wieku 18 do 60 lat

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. unsolicited adverse events, spontaniczne zdarzenia) również była niska i porównywalna pomiędzy grupami. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane należały do kategorii infekcji i infestacji. Znaczny odsetek pacjentów zaszczepionych nie doświadczył żadnego zdarzenia niepożądanego w okresie do 22 dni po szczepieniu. Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był niski w obu grupach <1,0%. Obserwacja pacjentów w grupie QIV jak i TIV wykazała korzystny długoterminowy profil bezpieczeństwa szczepionek, przy niskim odsetku występowania zarówno ciężkich zdarzeń niepożądanych jak i nowych chorób przewlekłych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób w wieku 18-60 lat

Oceniane zdarzenie	QIV N = 768 n (%)	TIV* N=222 n (%)	RR (95% CI)**	RD (95% CI)**
Faza immunizacji (od 1 do 22 dni po szczepieniu)				
AE – dowolne	37 (4,8)	8 (3,6)	1,34 (0,63; 2,83) p=0,448	1,21 (-1,67; 4,10) p=0,409

Oceniane zdarzenie	QIV N = 768 n (%)	TIV* N=222 n (%)	RR (95% CI)**	RD (95% CI)**
Ciężkie AE	2 (0,3)	0 (0)	1,45 (0,07; 30,09) p=0,810	0,26 (-0,48; 1,00) p=0,490
AE z możliwością związku przyczynowego z podaną szczepionką	4 (0,5)	2 (0,9)	0,58 (0,11; 3,14) p=0,525	-0,38 (-1,72; 0,96) p=0,579
AE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	-	-
Zgon	0 (0)	0 (0)	-	-
Ocena bezpieczeństwa w dłuższym okresie (od 22 do 183 dni po szczepieniu)				
Ciężkie AE	10 (1,3)	4 (1,8)	0,72 (0,23; 2,28) p=0,580	-0,50 (-2,42; 1,43) p=0,611
Nowa choroba przewlekła (NCI)	10 (1,3)	3 (1,4)	0,96 (0,27; 3,47) p=0,955	-0,05 (-1,77; 1,67) p=0,955
Ciężkie AE/NCI możliwością związku przyczynowego z podaną szczepionką	0 (0)	0 (0)	-	-
AE prowadzące do zakończenia badania	1 (0,1)	0 (0)	0,87 (0,04; 21,28) p=0,932	0,13 (-0,56; 0,82) p=0,713
Zgon	1 (0,1)	0 (0)	0,87 (0,04; 21,28) p=0,932	0,13 (-0,56; 0,82) p=0,713

*połączone dane z obu grup TIV; ** – oszacowania analityków Agencji
AE – zdarzenia niepożądane

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono badań porównujących inaktywowane szczepionki czterowalentne (QIV) między sobą oraz względem inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV) w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych. Odnaleziono jedynie przegląd systematyczny Moa 2016 wraz z metaanalizą obejmującą 5 randomizowanych badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek czterowalentnych z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi u dorosłych pacjentów.

Wyniki oceny immunogenności wykazały podobny efekt względem dwóch szczepów typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek. Wyniki badań wykazały przewagę szczepionek czterowalentnych względem szczepu niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych - szczepu typu B. Wyniki metaanalizy ryzyka względnego dla seroprotekcji względem szczepu B/Victoria nieobecnego w szczepionkach trójwalentnych wyniosły 1,14 (95%CI: 1,03; 1,25, p=0,008), a dla serokonwersji 1,78 (95%CI: 1,24; 2,55, p=0,002) i osiągnęły próg istotności statystycznej. Wyniki metaanalizy danych dotyczących seroprotekcji i serokonwersji względem szczepu B/Yamagata również wykazały istotną statystycznie przewagę szczepionek QIV nad szczepionkami TIV bez tego szczepu, a wyniki ryzyka względnego dla seroprotekcji i serokonwersji wyniosły odpowiednio: 1,12 (95%CI: 1,02; 1,22, p=0,01) oraz 2,11 (95%CI: 1,51; 2,95, p<0,001).

Wyniki przeglądu systematycznego nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami QIV i TIV w zakresie miejscowych lub ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych ogółem występujących w okresie 7 dni od zaszczepienia. W badaniach nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem szczepionkami QIV i TIV. Ból w miejscu podania był raportowany częściej po zastosowaniu szczepionek QIV w porównaniu z TIV (RR=1,18 (95%CI: 1,03; 1,35, p=0,02)). Po 21 dniach od szczepienia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (zarówno w grupie szczepionek cztero- jak i trójwalentnych) były zapalenie nosa i gardła, kaszel oraz ból jamy ustnej i gardła.

Zdaniem autorów badania wyniki przeglądu wskazują na równoważną immunogenność szczepionek QIV i TIV względem serotypów występujących w obu typach szczepionek oraz większą immunogenność po zaszczepieniu szczepionką czterowalentną w stosunku do serotypu typu B występującego jedynie w szczepionce czterowalentnej.

Badania w toku

W celu identyfikacji innych badań klinicznych oceniających produkt Influvac Tetra, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Oprócz badania opisanego w Analizie weryfikacyjnej

odnaleziono jedno badanie kliniczne o nieznanym statusie, którego celem była ocena komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienia przeciw grypie sezonowej szczepionką Influvac Tetra w zespołach guzów hamartomatycznych związane z mutacjami PTEN (ang. PTEN hamartoma tumor syndromes) – NCT03630523. Na stronie rejestru nie podano wyników badania.

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra zostało ocenione w dwóch badaniach klinicznych z udziałem zdrowych, dorosłych osób w wieku 18 lat i starszych, oraz zdrowych dzieci w wieku 3 do 17 lat, którym podano szczepionkę Influvac Tetra lub trójwartentną szczepionkę Influvac.

Większość działań niepożądanych wystąpiło zwykle w ciągu pierwszych 3 dni od zaszczepienia i samoistnie ustąpiło w ciągu 1 do 3 dni od dnia wystąpienia. Generalnie były to łagodne działania niepożądane. We wszystkich grupach wiekowych najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra miejscowe działanie niepożądane po zaszczepieniu to ból w miejscu zaszczepienia.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana. W ChPL wskazano, że w przypadku działań niepożądanych o częstości nieznanej zostały one zgłoszone dobrowolnie przez populację o nieokreślonej wielkości i nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z przyjętą szczepionką.

Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych trakcie stosowania szczepionki Influvac Tetra/Influvac u dorosłych i osób starszych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> Nieznana: przejściowa trombocytopenia, przejściowe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> Nieznana: reakcje alergiczne, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból głowy Nieznana: nerwobóle, parestezje, drgawki gorączkowe, zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu i zespół Guillaina-Barrégo
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> Nieznana: zapalenie naczyń krwionośnych połączone w bardzo rzadkich przypadkach z przejściowymi zaburzeniami czynności nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Często: potliwość Nieznana: uogólnione reakcje skórne, włącznie ze świądem, pokrzywką lub nieswoistą wysypką
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Często: ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: uczucie zmęczenia, reakcja miejscowa: ból Często: złe samopoczucie, dreszcze, reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie, stwardnienie Nieznana: gorączka

Źródło: ChPL Influvac Tetra

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Influvac Tetra powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.
- Szczepionka Influvac Tetra nie jest skuteczna wobec wszystkich istniejących szczepów wirusa grypy. Szczepionka Influvac Tetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.
- Tak jak inne szczepionki, Influvac Tetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

- Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji. Szczepionka Influvac Tetra została zarejestrowana w procedurze zdecentralizowanej (DCP) stąd brak jest danych o jej bezpieczeństwie na stronie EMA. Ponadto nie odnaleziono szczepionki Influvac Tetra na liście szczepionek dopuszczonych do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra, w populacji osób dorosłych w wieku od 18 do 64 r.ż. Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto placebo (brak szczepienia) oraz inną inaktywowaną szczepionkę QIV lub TIV. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne INFQ3001 (publikacja Van de Witte 2018), w którym Influvac Tetra porównano ze szczepionką trójwalentną Influvac (2 szczepionki Influvac różniące się szczepem typu B) pod względem immunogenności i bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych z 5 krajów europejskich. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań wtórnych dotyczących skuteczności szczepień przeciw grypie.

Ograniczeniem przedstawionych przez wnioskodawcę danych jest brak wyników dotyczących skuteczności szczepionki Influvac Tetra względem placebo oraz innych szczepionek inaktywowanych w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Zgodnie z wytycznymi EMA w badaniach klinicznych szczepionek przeciwko grypie w ramach oceny skuteczności należy ocenić m.in.: częstość występowania infekcji grypopodobnych potwierdzonych laboratoryjnie za pomocą PCR lub hodowli lub obu metod; częstość występowania grypy wywołanej przez szczepy obecne w szczepionce, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, częstość występowania zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny, czy częstość hospitalizacji.

Dane z badania INFQ3001 wskazały, że szczepionka czterowalentna Influvac Tetra jest nie gorsza od szczepionki Influvac pod względem wywoływania odpowiedzi immunologicznej względem szczepów wirusa obecnych w obu szczepionkach oraz że wywołuje lepszą odpowiedź immunologiczną względem szczepu typu B nieobecnego w szczepionce trójwalentnej Influvac. W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że częściej w grupie szczepionych Influvac Tetra występuje ból w miejscu podania w porównaniu ze szczepionymi szczepionką Influvac. Do najczęściej występujących układowych zdarzeń niepożądanych obu szczepionek należały ból głowy i zmęczenie. Nie odnotowano różnic między szczepionkami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki były podobne z zakresu immunogenności w podgrupie osób w wieku 18-60 lat oraz powyżej 60 r.ż. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa częściej raportowano zdarzenia niepożądane w podgrupie osób w wieku 18-60 lat.

Wyniki badania klinicznego INFQ3001 są zbieżne z wynikami przeglądu systematycznego Moa 2016, w ramach którego przeprowadzono ocenę immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych względem szczepionek trójwalentnych. Do przeglądu włączono 5 randomizowanych badań klinicznych. Zdaniem autorów przeglądu zebrane wyniki wskazują na równoważną immunogenność szczepionek QIV i TIV względem serotypów występujących w obu typach szczepionek oraz większą immunogenność po zaszczepieniu szczepionką czterowalentną w stosunku do serotypu typu B występującego jedynie w szczepionce czterowalentnej.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił również wyniki 14 opracowań wtórnych oceniających skuteczność szczepień przeciw grypie, w tym jednego o wysokiej jakości dotyczącego populacji ogólnej. W przeglądzie systematycznym Demicheli 2018 przedstawiono dowody na skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko grypie w populacji osób zdrowych (w tym kobiet w ciąży) w wieku 16-65 lat przede wszystkim w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych. W opinii autorów publikacji zebrane dane wskazują, że inaktywowane szczepionki przeciw grypie mogą zmniejszyć odsetek osób dorosłych (włącznie z kobietami w ciąży), u których dojdzie do rozwoju grypy lub infekcji grypopodobnej. Wpływ szczepień inaktywowanych na liczbę dni zwolnienia z pracy lub poważne powikłania po grypie w sezonie grypowym pozostaje niepewny w tej populacji. Szczepionki mogą zwiększać ryzyko szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym niewielkiego wzrostu gorączki, jednak są to w większości zdarzenia o charakterze łagodnym. Szczepienie przeciwko grypie nie zwiększa ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z papierową wersją analizy wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej (AWB/AE).

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności refundacji aptecznej produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób w wieku od 18 do 64 lat.

Porównywane interwencje

Za komparator dla ocenianego produktu leczniczego przyjęto brak szczepień oraz inne dowolne inaktywowane szczepionki przeciw grypie dostępne na rynku (jako szczepionki obecnie dostępne na rynku przyjęto: Influvac Tetra i Vaxigrip Tetra).

Komentarz Agencji:

W przedłożonych analizach wnioskodawca podaje, że obecnie na rynku polskim dostępna jest również szczepionka trójwartenna Influvac, podkreśla jednak, że szczepionka ta nie jest stosowana, w związku z czym nie uwzględnia jej jako technologii alternatywnej. Wątpliwości analityków Agencji co do słuszności tego założenia, jak również pominięcia innych szczepionek przeciw grypie dopuszczonych do obrotu w Polsce opisano w rozdziale 5.3.1.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie.

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki analizy z perspektywy NFZ i wspólnej. Wyniki analizy z perspektywy społecznej znajdują się w rozdziale 4 AE wnioskodawcy.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną w porównaniu z brakiem szczepienia przeprowadzono w formie zbliżonej do techniki kosztów użyteczności (CUA). Przedstawiono dwa warianty tej analizy – populacyjny, w którym oprócz kohorty populacji docelowej uwzględniono populację ogólną oraz wariant, w którym rozpatrywano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej.

Porównanie z innymi szczepionkami inaktywowanymi wykonano techniką minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Z uwagi na brak odrębnej analizy ekonomicznej, przyjęto 2-letni horyzont czasowy odpowiadający analizie wpływu na budżet (AWB). Jednak w przypadku analizy CUA przeprowadzonej w przeliczeniu na jednego pacjenta, zgodnie z załączonym kalkulatorem, przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono modelowania. Obliczenia dotyczące inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych zaczerpnięto z AWB i przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel dla AWB.

5.1.2. Dane wejściowe

Skuteczność kliniczna

Źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej są przeglądy systematyczne Demicheli 2018 i Rondy 2017. Przeglądy dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u osób dorosłych¹ w porównaniu z brakiem szczepienia. W kryteriach włączenia do przeglądów nie ograniczono rodzaju podanej szczepionki.

Na podstawie wskazanych przeglądów wnioskodawca przyjął redukcję liczby potwierdzonych zachorowań na grypę względem PLC na poziomie 59% (Demicheli 2018) oraz redukcję częstości hospitalizacji z powodu grypy równą 51% (Rondy 2017). Warto podkreślić, że są to jedyne dane odnoszące się do skuteczności uwzględnione w obliczeniach.

Wnioskodawca przyjął jednakową efektywność szczepionek rozpatrywanych w analizie ekonomicznej, które wg założeń przedstawionych w AE wnioskodawcy ograniczają się do ocenianej szczepionki Influvac Tetra oraz innej szczepionki czterowalentnej – Vaxigrip Tetra. Na tej podstawie analizę porównującą finansowanie szczepionki Influvac Tetra w ramach refundacji aptecznej ze stosowaniem szczepionek nierefundowanych przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów.

Uwzględnione koszty

W obliczeniach uwzględniono następujące bezpośrednie koszty:

- koszt szczepionki,
- leczenia grypy, utożsamiane z kosztami hospitalizacji w wyniku grypy.

W analizie nie uwzględniono kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy oraz leków dostępnych na receptę stosowanych w leczeniu przyczynowym grypy.

Przyjęto, że podanie szczepionki będzie odbywać się w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Ze względu na rozliczanie świadczeń z zakresu POZ w ramach stawki kapitacyjnej, tj. niezależnej od realizowanych świadczeń, w analizie nie uwzględniono kosztów podania.

W analizie minimalizacji kosztów ograniczono się jedynie do kosztów szczepionek.

Szczegółowy opis przyjętych kosztów znajduje się w rozdziale 6.1.2 AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie porównującej szczepionkę Influvac Tetra i brak szczepień zaimplementowano utratę QALY związaną z zachorowaniem na grypę. Dane do wyznaczenia wielkości tego dekrementu zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla szczepionki Vaxigrip Tetra przedłożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym w 2017 r.

W wariancie podstawowym wykorzystano dane z publikacji Hollmann 2013 i Dolk 2016, uwzględniając spadek użyteczności związany z grypą leczoną ambulatoryjnie.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości spadku użyteczności:

- w wariancie minimalnym: wartość dekrementu wyznaczono jako dolną granicę przedziału ufności dla wariantu podstawowego, a czas trwania choroby jako medianę z badania Holleman 2013;
- w wariancie maksymalnym: utrata użyteczności i czas trwania choroby przyjęto na podstawie badania Pradas Velasco 2009.

W poniższej tabeli zestawiono wartości dekrementu QALY związanego z epizodem grypy wykorzystane w analizie w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Tabela 22. Wartości dekrementu QALY związane z epizodem grypy wykorzystane w analizie

Wariant analizy	Długość trwania epizodu grypy [dni]	Utrata QALY na epizod grypy przyjęta w analizie
Podstawowy	10	0,009
Minimalny	7	0,004
Maksymalny	10,5	0,014

¹ W przeglądzie Demicheli 2018 populację stanowiły osoby w wieku od 16 do 65 lat, z kolei przegląd Rondy 2017 obejmował osoby >18 r.ż.

Dyskontowanie

Pomimo horyzontu czasowego analizy przekraczającego rok, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (dotyczy analizy porównującej szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepień w wariacie populacyjnym).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

A. Influvac Tetra vs brak szczepień

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy w zakresie uproszczonej analizy kosztów użyteczności porównującej szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepień w wariacie, w którym rozpatrywano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – Influvac Tetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Influvac Tetra	Brak szczepień	Influvac Tetra	Brak szczepień
Koszt szczepionki	■	■	■	■
Koszt całkowity [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
ICUR [PLN/QALY]		■		■

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wskazują, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest ■. Wartość ICUR wyznaczona z perspektywy NFZ znajduje się ■ obowiązującego progu opłacalności (147 024 PLN), co oznacza, że stosowanie tej technologii można uznać za ■.

W rozdziale 4.1 AE wnioskodawcy zostały przedstawione również wyniki powyższej analizy w ujęciu populacyjnym. ■

W przypadku nieuwzględnienia odporności zbiorowiskowej i innych aspektów specyficznych dla modeli ekonomicznych dla szczepionek przeciw chorobom zakaźnym, wariant populacyjny analizy w zaproponowanym przez wnioskodawcę kształcie wydaje się nieuzasadniony.

B. Influvac Tetra vs szczepionki nierefundowane

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy w zakresie analizy minimalizacji kosztów porównującej szczepionkę Influvac Tetra ze stosowaniem szczepionek nierefundowanych.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – Influvac Tetra vs szczepionki nierefundowane

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Influvac Tetra	Szczepionki nierefundowane	Influvac Tetra	Szczepionki nierefundowane
Koszt szczepionki	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej szczepionka Influvac Tetra będzie wiązała się [redacted] po stronie płatnika publicznego w wysokości [redacted] za szczepionkę. Zgodnie z zaproponowanymi warunkami szczepionka Influvac Tetra jest [redacted] od szczepionek nierefundowanych z perspektywy wspólnej, przy czym należy zauważyć, że [redacted] z perspektywy wspólnej jest związany [redacted] – objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra będzie się natomiast wiązało z [redacted] po stronie świadczeniobiorcy o [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Influvac Tetra **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

A. Influvac Tetra vs brak szczepień

W przypadku porównania z brakiem szczepienia wartość progowa ceny zbytu netto szczepionki, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [redacted] odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy kosztów użyteczności w ujęciu populacyjnym, [redacted]

B. Influvac Tetra vs szczepionki nierefundowane

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną i przeprowadzenia analizy techniką minimalizacji kosztów, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero zamiast oszacowań ceny progowej.

Obliczona w ten sposób cena zbytu netto szczepionki Influvac Tetra z perspektywy NFZ wynosi [redacted] natomiast z perspektywy wspólnej – [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości jedynie dla porównania wnioskowanej interwencji z brakiem szczepień. Dla porównania szczepionki Influvac Tetra ze szczepionkami nierefundowanymi nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania wyników analizy wrażliwości dla wariantu populacyjnego analizy ekonomicznej – wyniki te znajdują się w rozdziale 14.1.2 AE wnioskodawcy.

W ramach porównania z brakiem szczepienia (wariant w przeliczeniu na jednego pacjenta) testowano 6 alternatywnych scenariuszy analizy. Szczegóły dotyczące rozpatrywanych scenariuszy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Rozpatrywane warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości – Influvac Tetra vs brak szczepień

Parametr	Wariant*	Wartość parametru w kolejnych latach
Skuteczność szczepionki w odniesieniu do hospitalizacji	Podstawowy	51,0%
	C1	43,0%
Źródło danych dot. liczby hospitalizacji i zgonów	Podstawowy	Na podstawie danych PZH i badania Cromer 2014
	D1	Na podstawie danych europejskich z CUA Vaxigrip Tetra
Koszt hospitalizacji	Podstawowy	4 224,41 zł

² 147 024 PLN / QALY

	E1	1 300,05 zł
	E2	12 624,20 zł
Utrata QALY związana z epizodem grypy	Podstawowy	0,009
	F1	0,004
	F2	0,014

*zastosowano oznaczenia wnioskodawcy

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej w formie wykresu „tornado”.



Rysunek 3. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Influvac Tetra vs brak szczepienia – perspektywa NFZ



Rysunek 4. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Influvac Tetra vs brak szczepienia – perspektywa wspólna

Jak widać na powyższych rysunkach, w przypadku obu perspektyw największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęta wartość utraty QALY związanego z epizodem grypy.

Alternatywne założenie dotyczące skuteczności szczepionki w niewielkim stopniu wpływa na zmianę wyniku ICUR.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	W analizie porównującej szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepień w wariantcie populacyjnym nie ograniczono się do populacji docelowej, tj. osób w wieku 18-64 lat, lecz rozpatrywano populację ogólną, czyli wszystkie grupy wiekowe.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wątpliwości odnośnie wskazanych szczepionek nier refundowanych dostępnych na rynku opisano w rozdziale 5.3.1.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Analizę ekonomiczną w porównaniu do braku szczepień przeprowadzono w formie zbliżonej do techniki kosztów użyteczności (CUA). Porównanie z innymi szczepionkami inaktywowanymi wykonano techniką minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Zastosowane w analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z przeglądów systematycznych przeprowadzonych dla porównania zastosowania szczepionek przeciw grypie vs brak szczepienia, w których nie określono typu stosowanej szczepionki.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zarówno analizę porównującą Influvac Tetra z brakiem szczepień, jak i ze stosowaniem szczepionek nier refundowanych wykonano w krótkim horyzoncie czasowym, co przy braku założenia o wpływie szczepień na odporność zbiorowiskową i inne aspekty związane z szczepieniami przeciw chorobom zakaźnym wydaje się odpowiednim rozwiązaniem.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Pomimo horyzontu czasowego analizy przekraczającego rok w przypadku wariantu populacyjnego CUA, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. Należy jednak mieć na względzie, że przy tak krótkim horyzoncie czasowym analizy (2-letni) nie ma to znaczącego wpływu na wyniki.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. W analizie wykorzystano wyniki przeglądu przeprowadzonego w sierpniu 2017 r. w ramach analizy ekonomicznej dla szczepionki Vaxigrip Tetra.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Pomimo wykorzystania użyteczności pochodzących z analizy ekonomicznej dla szczepionki Vaxigrip Tetra przeprowadzonej dla populacji odbiegającej charakterystyką od docelowej, tj. dla chorych ≥ 65 r.ż., zastosowane wartości oparto na źródłach (Do k 2016, Hollmann 2013), w którym analizowano dane dla populacji szerszej, obejmującej populację osób w wieku 18-64 lat.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Wnioskodawca przeprowadził jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości dla porównania szczepionki Influvac Tetra i braku szczepień. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości, jak również analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej interwencji ze szczepionkami nier refundowanymi.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedłożył uproszczoną analizę opłacalności objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji osób w wieku 18-64 lat. Analiza ta nie zawiera elementów modelowania, a efekty kliniczne i koszty pochodzą z założeń przyjętych na potrzeby analizy wpływu na budżet. W obliczu rozpatrywanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze wielkość populacji docelowej oraz charakter zagadnienia, tj. profilaktyka choroby zakaźnej, należy uznać zaproponowane przez wnioskodawcę uproszczenie za nieadekwatne. W przypadku oceny opłacalności stosowania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym działająca przy ISPOR grupa robocza ISPOR's Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practice Task Force [ISPOR 2018] zaleca stosowanie modeli dynamicznych, które pozwalają przewidzieć wpływ szczepień również na osoby niezaszczepione (herd immunity – odporność zbiorowiskowa), jak również zmianę w charakterystyce (np. strukturze wiekowej osób) zapadających na daną chorobę. Model dynamiczny jest również preferowany w analizach ekonomicznych dla szczepień przeciwko grypie przez WHO [Newall 2018].

W obliczeniach przeprowadzonych przez wnioskodawcę nie uwzględniono wpływu szczepień w populacji docelowej na zachorowalność innych grup wiekowych (odporność zbiorowiskowa), co można uznać za założenie o charakterze konserwatywnym. Jednocześnie jednak przedłożona analiza nie pozwala na ocenę wpływu objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji osób w wieku 18-64 lat na strukturę populacji zapadającej na grypę. Wnioskodawca wskazał, że *ze względu na relatywnie niski odsetek osób zaszczepionych, wydaje się, że pośredni wpływ na ograniczenie transmisji wirusa w populacji niezaszczepionej w związku ze zmianą poziomu zaszczepienia można uznać za pomijalny*. Nie przedstawiono jednak dowodów potwierdzających przypuszczenia wnioskodawcy.

W ramach potencjalnych technologii alternatywnych wnioskodawca rozpatrywał inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie nieobjęte refundacją. Z nieznanymi przyczynami w analizach ograniczono się jedynie do wskazania szczepionki trójwartentnej Influvac oraz dwóch szczepionek czterowalentnych (poza szczepionką Influvac Tetra): Vaxigrip Tetra i Fluarix Tetra, podczas gdy do obrotu w Polsce dopuszczona jest również szczepionka czterowalentna Flucelvax Tetra.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również sposób określenia dostępności innych szczepionek na rynku polskim. Powołując się na informację opublikowaną na stronie MZ we wrześniu 2018 r., wnioskodawca stwierdził, że szczepionki Influvac i Fluarix Tetra *praktycznie nie są dostępne na rynku*. Tymczasem na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wskazano szczepionki dostępne w Polsce w sezonie grypowym 2019/2020, w tym Fluarix Tetra i Influvac. Analitycy Agencji nie odnaleźli danych dotyczących dostępności szczepionek przeciw grypie w nadchodzącym sezonie 2020/2021. Niemniej należy zauważyć, że zgodnie z aktualnym ChPL Fluarix Tetra, szczepionka ta została już zaktualizowana o szczepy wirusa grypy zgodne z zaleceniami WHO i Unii Europejskiej na sezon 2020/2021 – na tej podstawie nie można jednak stwierdzić, czy szczepionka ta będzie dostępna w Polsce.

Źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/cena-refundowanej-w-polsce-szczepionki-na-grype-jest-najnizsza-sposrod-krajow-ue> [dostęp: 06.08.2020 r.]; <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/7/#jakie-szczepionki-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-polsce-w-sezonie-2019/2020> [dostęp: 06.08.2020 r.]

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenie związane z analizą ekonomiczną:

Z uwagi na uproszczony charakter opracowanej analizy ekonomicznej w oszacowaniu skumulowanej liczby QALY utraconych z powodu grypy uwzględniono jedynie spadek użyteczności stanu zdrowia w trakcie epizodu grypy. Pominięte zostały natomiast efekty kliniczne związane z hospitalizacją z powodu grypy (w analizie uwzględniono spadek użyteczności dla grypy leczonej ambulatoryjnie), wywołanymi grypą zaostrzeniami chorób współistniejących i długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy, a także wpływem szczepień ochronnych na śmiertelność w populacji docelowej. Biorąc pod uwagę zakładaną poprawę poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Influvac Tetra, uproszczenie to powoduje zaniżenie różnicy liczby QALY utraconych z powodu grypy w ramieniu interwencji ocenianej względem komparatora, co jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

Pozostałe ograniczenia dotyczą zarówno analizy ekonomicznej, jak analizy wpływu na budżet i zostały opisane przez wnioskodawcę w rozdziale 9 AE oraz w rozdziale 6.3 niniejszej AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych

Ograniczeniem niniejszej analizy pod względem zastosowanych danych wejściowych jest brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepienia, jak również brak badań porównujących Influvac Tetra z innymi szczepionkami przeciwko grypie w zakresie istotnych klinicznie punktów

końcowych. Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące z przeglądów systematycznych dotyczących różnych szczepionek przeciwko grypie w populacji osób dorosłych. Należy zatem uznać, że przytoczone przez wnioskodawcę przeglądy nie dostarczają kluczowych danych nt. skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, co stanowi poważne ograniczenie analizy.

Należy również zwrócić uwagę na odstąpienie przez wnioskodawcę od wykonywania przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia i wykorzystanie wyników przeglądu przeprowadzonego w sierpniu 2017 r. w ramach innej analizy ekonomicznej dotyczącej szczepionki przeciwko grypie. Niewykonanie ww. przeglądu stanowi niespełnienie wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388). Warto zauważyć, że zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wykorzystana wartość dekrementu użyteczności związanego z epizodem grypy ma największy wpływ na wyniki analizy, co podkreśla znaczenie odpowiedniego doboru wartości użyteczności.

Podobnie nieprzeprowadzenie analizy wrażliwości dla porównania szczepionki Influvac Tetra ze szczepionkami nier refundowanymi jest odstępstwem od wymagań Rozporządzenia.

Wskazane wyżej aspekty stanowią jedynie przykłady szeregu innych zaniedbań pod względem spełnienia wymagań stawianym analizom farmakoekonomicznym przez ww. Rozporządzenie i Wytyczne HTA z 2016 r. w przedłożonej analizie ekonomicznej, np. brak przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, czy brak probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie dokonał przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących oceny szczepionek przeciwko grypie w populacji osób w wieku 18-64 lat. Jak podano w rozdziale 5 AE, przeprowadzono jedynie wyszukiwanie niesystematyczne, w wyniku którego nie odnaleziono analiz porównujących zastosowanie szczepionki czterowalentnej i braku szczepienia.

Wnioskodawca krótko opisał wyniki dwóch odnalezionych analiz ekonomicznych, dotyczących porównania szczepionki czterowalentnej i szczepionki trójwalentnej. Analiza Meier 2015 porównywała szczepionkę czterowalentną i szczepionkę trójwalentną w populacji osób w wieku 18-64 lat należących do grupy ryzyka oraz wszystkich osób starszych w dożywotnim horyzoncie czasowym. Natomiast analiza Clements 2015 dotyczyła porównania szczepionki czterowalentnej ze szczepionkami trójwalentnymi (inaktywowaną i żywą atenuowaną) w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych w horyzoncie rocznym. Wyniki obu analiz wskazują, że stosowanie szczepionki czterowalentnej jest opłacalne względem stosowania szczepionki trójwalentnej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń przeprowadzonych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

5.4. Komentarz Agencji

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna, zwłaszcza w przypadku porównania z brakiem szczepienia ma charakter bardzo uproszczony, który nie pozwala w pełni ocenić konsekwencji zdrowotnych i finansowych objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji docelowej. Jednocześnie jednak część przyjętych założeń i uproszczeń ma charakter konserwatywny.

Podkreślenia wymaga szereg zaniedbań obecnych w przedłożonej analizie pod względem spełnienia wymagań stawianym analizom farmakoekonomicznym przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych i Wytyczne HTA z 2016 r., zwłaszcza nieprzeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności, które zgodnie z wynikami analizy wrażliwości mają największy wpływ na wyniki porównania wnioskowanej interwencji z brakiem szczepienia przeciw grypie, [redacted]

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wskazują, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest [redacted]. Wartość ICUR wyznaczona z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] obowiązującego progu opłacalności (147 024 PLN), co oznacza, że stosowanie tej technologii można uznać za [redacted].

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy porównującej ocenianą szczepionkę z brakiem szczepień w wariancie populacyjnym, [redacted].

W przypadku nieuwzględnienia efektu odporności zbiorowiskowej i innych aspektów specyficznych dla modeli ekonomicznych dla szczepionek przeciw chorobom zakaźnym, wariant populacyjny analizy w zaproponowanym przez wnioskodawcę kształcie wydaje się nieuzasadniony.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej szczepionka Influvac Tetra będzie wiązała się [redacted] po stronie płatnika publicznego w wysokości [redacted] za szczepionkę w porównaniu do [redacted] w przypadku stosowania szczepionek nier refundowanych. Zgodnie z zaproponowanymi warunkami szczepionka Influvac Tetra jest [redacted] od szczepionek nier refundowanych z perspektywy wspólnej, przy czym należy zauważyć, że [redacted] z tej perspektywy jest związany [redacted] – objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra będzie się natomiast wiązało z [redacted] po stronie świadczeniobiorcy o [redacted].

Należy zauważyć, że koszt uwzględniony w analizie wnioskodawcy jako koszt zakupu szczepionki nier refundowanej stanowi w rzeczywistości średni koszt rynkowy szczepionki Influvac Tetra. W związku z tym, powyższe wyniki świadczą o tym, że zaproponowana w ramach wniosku refundacyjnego cena zbytu netto prowadzi do uzyskania ceny detalicznej [redacted] od średniej ceny rynkowej.

W poniższej tabeli zestawiono ceny szczepionek przeciw grypie dopuszczonych do obrotu w Polsce w sprzedaży aptecznej wraz z zaproponowaną ceną szczepionki Influvac Tetra.

Tabela 27. Zestawienie cen detalicznych szczepionek przeciw grypie dopuszczonych do obrotu w Polsce w sprzedaży aptecznej z zaproponowaną ceną szczepionki Influvac Tetra

Produkt leczniczy	Influvac Tetra – propozycja wnioskodawcy	Influvac Tetra – cena rynkowa*	Influvac*	Vaigrip Tetra	Fluarix Tetra	Flucelvax Tetra
Cena detaliczna [PLN]	[redacted]	42,05	32,76	45,76	bd	bd

bd – brak danych

*ceny na podstawie danych przedstawionych w AE wnioskodawcy

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w profilaktyce grypy sezonowej osób dorosłych w wieku od 18 do 64 roku życia, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy społecznej (uwzględniając koszty pośrednie związane z absencją chorobową (absenteizm) i obniżoną wydajnością w pracy (prezenteizm). Wyników tej perspektywy nie przedstawiano w niniejszej AWA, są one dostępne w rozdz. 3.1.1 AWB wnioskodawcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący sezon 2020/2021 (począwszy od 1 września 2020 roku do sierpnia 2021 roku) i analogiczny sezon 2021/2022.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano wpływ na wydatki NFZ oraz świadczeniobiorców dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego – który stanowi przedłużenie na lata 2020-2022 stanu istniejącego, tj. odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją szczepionki Influvac Tetra w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.
- scenariusza nowego – który odpowiada sytuacji, w której szczepionka Influvac Tetra zostanie umieszczona w wykazie leków refundowanych we wskazaniu profilaktyki grypy sezonowej u osób w wieku 18-64 lata z poziomem odpłatności [redacted]. Założono, że w przypadku dostępności refundowanej szczepionki w tej grupie chorych, pewna grupa osób dotychczas nieszczepiących się, zdecyduje się na zaszczepienie.

Prognozę wskaźników wyszczepialności wyznaczono w oparciu o dane raportowane przez ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy.

Założono stopniowy wzrost poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej o 25% w ciągu 2 sezonów grypowych, zgodnie z trendem obserwowanym w grupie osób w wieku powyżej 65. roku życia po wprowadzeniu do refundacji szczepionki Vaxigrip Tetra. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego założenia, przyjmując 0% i 50% wzrost poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej w ciągu 2 lat analizy. W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że „wzrost poziomu zaszczepienia przeciw grypie będzie tym wyższy im starszej grupy wiekowej dotyczy. W związku z tym przyjęto, że poziom zaszczepienia będzie rósł liniowo w grupach wiekowych 18-19 lat oraz w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych od 20-24 lat aż do 60-64 lat.”

Na potrzeby opracowanych obliczeń wnioskodawca przyjął także, że „poziom zaszczepienia w pozostałych grupach wiekowych 0-17 lat i powyżej 65 lat w scenariuszu nowym będzie utrzymywał się na poziomie przyjętym w scenariuszu istniejącym”. Wg wnioskodawcy założenie to nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

Docelowe poziomy zaszczepienia w populacji polskiej w scenariuszu nowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Poziomy zaszczepienia przyjęte w scenariuszu nowym analizy wnioskodawcy

Przedział wiekowy	Liczebność populacji Polski	Poziom zaszczepienia	Liczba szczepień przeciw grypie
0-4	1 918 464	0,72%	13 813
5-9	1 950 146	1,20%	23 402
10-14	2 019 477	1,20%	24 234
15-17	1 060 619	1,48%	15 742
18-19	741 301	1,54%	11 440
20-24	2 029 469	1,60%	32 514
25-29	2 512 272	1,66%	41 729
30-34	2 914 653	2,3%	66 839
35-39	3 230 433	2,4%	76 618
40-44	3 033 129	2,5%	74 321
45-49	2 599 209	2,5%	65 730
50-54	2 267 202	3,3%	73 894
55-59	2 402 457	3,4%	80 661
60-64	2 756 726	3,5%	95 262
65-69	2 462 437	14,2%	349 666
70-74	1 754 662	14,2%	249 162
75-79	1 038 184	14,2%	147 422
80-84	879 615	14,2%	124 905
85-89	544 178	14,2%	77 273
90-94	215 430	14,2%	30 591
95-99	46 571	14,2%	6 613
100+	5 942	14,2%	844

Rozpowszechnienie refundowanego preparatu Influvac Tetra w populacji osób zaszczepionych przeciw grypie w grupie wiekowej 18-64 lat przyjęto w analizie podstawowej na poziomie 24% zgodnie z rozpowszechnieniem refundowanej szczepionki przeciw grypie (preparatu Vaxigrip Tetra) w grupie wiekowej 65-79 lat w roku 2018. W ramach analizy wrażliwości testowano wyższą wartość tego parametru, na poziomie 30%. Wnioskodawca zakłada stały odsetek osób korzystających ze szczepionki refundowanej w populacji docelowej, która poddaje się szczepieniu.

Wnioskodawca „biorąc pod uwagę cel analizy (oszacowanie zmiany wydatków płatnika publicznego związanej z wprowadzeniem refundacji preparatu Influvac Tetra w populacji docelowej)” zdecydował się pominąć udziały poszczególnych preparatów nier refundowanych w obrębie rozważanej populacji. Jednakże odsetek osób, które będą szczepione refundowaną szczepionką Influvac Tetra nie stanowią wyłącznie osoby, które nie szczepiły się do tej pory, co prowadzi do tego, że oceniana interwencja zgodnie z założeniami wnioskodawcy będzie przejmowała udziały szczepionek nier refundowanych.

Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca ocenił wpływ zmian kluczowych parametrów na wyniki analizy.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność parametrów takich jak:

- wyszczepialności w grupie 18-64 lat,
- odsetek szczepionych refundowanych w grupie 18-64 lat,
- skuteczność szczepionki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu grypy,
- źródło danych dot. liczby hospitalizacji i zgonów,
- koszt hospitalizacji,

- odsetek pacjentów przechodzących na zwolnienie lekarskie z powodu grypy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako dorosłych od 18 do 64 roku życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej. Oszacowania liczebności tej populacji wnioskodawca dokonał na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz danych raportowanych przez NIZP–PZH (Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy).

Według danych GUS liczebność populacji Polski w wieku 18-64 lat na koniec 2019 roku wynosiła 24 486 851 osób. W analizie wnioskodawcy przyjęto jednakową liczebność populacji docelowej na lata 2020-2022. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej poddawana szczepieniom w scenariuszu istniejącym wynosi 495 207 osób w sezonie grypowym 2020/2021 oraz 495 207 osób w sezonie grypowym 2021/2022. W scenariuszu nowym przyjęto odpowiednio 557 108 oraz 619 009 osób w obu kolejnych analizy.

Rozpowszechnienie preparatu Influvac Tetra finansowanego w ramach wykazu otwartego wśród osób z populacji docelowej zaszczepionych przeciw grypie dla scenariusza nowego wnioskodawcy przyjął na poziomie 24% (w ramach analizy wrażliwości testowano wartość tego parametru na poziomie 30%).

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Influvac Tetra w ramach refundacji wyniesie 133 706 osób w sezonie grypowym 2020/2021 oraz 148 562 osób w sezonie grypowym 2021/2022.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty zakupu preparatów Influvac Tetra,
- Koszty szczepionek poza systemem refundacji,
- Koszty podania szczepionek,
- Koszty leczenia grypy,
- Koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił również koszty pośrednie:

- Absenteizmu (nieobecności w pracy),
- Prezenteizmu (obniżonej efektywności w pracy)

Koszty te pominięto w niniejszej AWA ponieważ, jak zaznaczono na wstępie, zdecydowano się nie przedstawiać wyników analizy z perspektywy społecznej.

Koszty wnioskowanej technologii i szczepionek poza systemem refundacji

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Influvac Tetra, cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi [redacted]. Wnioskodawca przyjął, iż będzie on podlegał odpłatności w wysokości [redacted] limitu finansowania w ramach nowej grupy limitowej. W związku z czym w obliczeniach przyjęto, że koszt preparatu Influvac Tetra dla świadczeniodawcy (NFZ) będzie wynosił [redacted].

Tabela 29. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę Influvac Tetra

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta
Influvac Tetra, szczepionka przeciwko grypie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizowanej populacji docelowej, żadna z innych obecnie dostępnych na rynku szczepionek nie jest refundowana przez NFZ. Poniżej przedstawiono zestawienie innych szczepionek dostępnych na rynku oraz formy ich dystrybucji przygotowane przez wnioskodawcę.

Tabela 30. Ceny i formy dystrybucji szczepionek przeciwko grypie nierfundowanych przez NFZ, źródło: AE wnioskodawcy

Dostęp do leku	Preparat	Koszt NFZ	Koszt Pacjenta – średnia (zakres)	Koszt z perspektywy NFZ i pacjenta (średnia)	Dodatkowe informacje
Sprzedaż apteczna	<i>Influvac</i>	0 zł	32,76 zł (21,24 zł– 44,28 zł)	32,76	Preparat praktycznie nie jest obecnie stosowany
	<i>Influvac Tetra</i>	0 zł	42,05 zł	42,05 zł	Zestawienie zidentyfikowanych cen w pliku obliczeniowym.
	<i>Vaxigrip Tetra</i>	0 zł	45,76 zł	45,76 zł	Cena określona na wykazie leków refundowanych
Preparaty kupione bezpośrednio w ośrodkach zdrowia	<i>Influvac</i>	0 zł	44,38 zł (30 zł–60 zł)	44,38 zł	Świadczeniobiorcy opłacają preparaty zakupione uprzednio przez ośrodki w hurtowniach. W tabeli przedstawiono wartość średnią z odnalezionych cenników. Cena szczepienia zawiera zwykle również świadczenie podania preparatu. Zestawienie cen w poszczególnych ośrodkach w pliku obliczeniowym.
	<i>Influvac Tetra /Vaxigrip Tetra*</i>	0 zł	47,75 zł (35 zł – 59 zł)	47,75 zł	
Preparaty udostępniane świadczeniobiorcom nieodpłatnie w ramach samorządowych programów polityki zdrowotnej	Dowolny preparat	0 zł**	0 zł	0 zł**	Preparaty są kupowane bezpośrednio przez samorządy w hurtowniach.
Preparaty udostępniane świadczeniobiorcom nieodpłatnie w ramach świadczeń finansowanych przez pracodawcę lub prywatnego ubezpieczyciela	Dowolny preparat	0 zł	0 zł***	0 zł***	

* w większości zidentyfikowanych cenników koszt podania preparatów *Vaxigrip Tetra* i *Influvac Tetra* był taki sam

** w rzeczywistości NFZ ma możliwość dofinansowania programów polityki zdrowotnej, a więc pośrednio może partycypować w kosztach szczepień udostępnianych w ramach tych programów, wydaje się jednak, że skala tego dofinansowania jest bardzo ograniczona;

*** w przypadku ubezpieczeń prywatnych koszt składki umożliwiającej zastosowanie szczepienia ponosi pacjent, pośrednio jest to więc świadczenie częściowo finansowane przez pacjenta.

Wnioskodawca wskazał, iż trudno jest oszacować realny średni koszt szczepionki nierfundowanej przez NFZ w populacji docelowej z powodu braku rozkładu zużycia szczepionek między poszczególnymi opcjami dostępu do tego świadczenia. Zatem jako średni koszt szczepienia bez refundacji aptecznej w populacji docelowej przyjęto 42,05 zł, czyli średnią cenę rynkową szczepionki *Influvac Tetra* w sprzedaży aptecznej.

Koszt podania szczepionek

Koszt podania szczepionek przyjęto jako koszt wizyty u lekarza POZ związanej z wydaniem recepty na produkt leczniczy oraz koszt podania samego preparatu. Ponieważ podanie będzie się odbywać w ramach świadczenia podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), które są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną, zarówno jeden jak i drugi koszt wnioskodawca przyjął na poziomie 0 zł. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku szczepionek dystrybuowanych z pominięciem apteki, świadczenie podania szczepienia jest już uwzględnione w opłacie za szczepienie.

Koszty leczenia grypy

Liczbę zachorowań i hospitalizacji w scenariuszu nowym oszacowano wykorzystując dane dotyczące skuteczności opisane w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Dzienną zapadalność na grypę określono w analizie wnioskodawcy na podstawie danych dla sezonu grupowego 2018/2019. Wnioskodawca pominął sezon 2019/2020 tłumacząc, iż znaczny spadek „liczby rejestrowanych zachorowań na grypę w roku 2020 był najprawdopodobniej związany z wystąpieniem pandemii wirusa SARS-

CoV-2, która z jednej strony wpłynęła na izolację społeczną, co mogło skutkować ograniczeniem transmisji wirusa grypy, z drugiej strony natomiast wpłynęła na utrudnienia w dostępie do POZ, a zatem mogła się przyczynić do zmniejszenia liczby wykrytych i zareportowanych przypadków grypy w tym okresie”.

Na podstawie danych NIZP-PZH wyznaczono odsetek laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy (42%), który następnie zastosowano do wyznaczenia rzeczywistej zachorowalności na grype z podziałem na grupy wiekowe. Na podstawie tych danych wyznaczono liczbę zachorowań na grype w 5-letnich grupach wiekowych, ze względu na różnice w odsetku zaszczepionych osób w poszczególnych grupach. W analizie wnioskodawcy przyjęto, że wyniki w scenariuszu istniejącym odpowiadają sytuacji przy aktualnym poziomie wyszczepienia, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują aktualnie szczepionki czterowalentne.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną przez wnioskodawcę liczbę zachorowań na grype w poszczególnych grupach wiekowych w scenariuszu istniejącym i nowym.

Tabela 31. Liczba zachorowań na grype w poszczególnych grupach wiekowych

Przedział wiekowy	Liczba zachorowań na grype w scenariuszu istniejącym	Liczba zachorowań na grype w scenariuszu nowym Sezon 2020/2021	Liczba zachorowań na grype w scenariuszu nowym Sezon 2021/2022
0-4	471 206	471 206	471 206
5-9	198 604	198 604	198 604
10-14	205 664	205 664	205 664
15-17	36 124	36 124	36 124
18-19	25 248	25 244	25 239
20-24	69 122	69 098	69 073
25-29	85 566	85 521	85 476
30-34	99 270	99 177	99 084
35-39	110 026	109 897	109 768
40-44	103 306	103 160	103 015
45-49	88 527	88 381	88 236
50-54	77 219	77 037	76 856
55-59	81 826	81 609	81 393
60-64	93 892	93 616	93 340
65-69	65 705	65 705	65 705
70-74	46 820	46 820	46 820
75-79	27 702	27 702	27 702
80-84	23 471	23 471	23 471
85-89	14 520	14 520	14 520
90-94	5 748	5 748	5 748
95-99	1 243	1 243	1 243
100+	159	159	159
Razem	1 930 964	1 929 706	1 928 446

Podobnie jak w przypadku zapadalności, liczba hospitalizacji związanych z grypą (lub jej podejrzeniem) i liczba zgonów z powodu grypy w kolejnych latach analizy określone zostały na podstawie danych NIZP-PZH za sezon 2018/2019. W analizie nie uwzględniono ewentualnego wpływu szczepień na liczbę zgonów.

Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł danych o strukturze wiekowej pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy w Polsce w analizie uwzględnił dane z publikacji Cromer 2014, dotyczące pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych w Anglii w trakcie 8 sezonów epidemiologicznych. Dane te

skompilował z liczebnościami poszczególnych grup wiekowych w Polsce w celu oszacowania liczby hospitalizacji w tych grupach wiekowych w Polsce.

Analogicznie jak dla prawdopodobieństwa wystąpienia grypy, określono również prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu grypy w trakcie danego sezonu dla osoby niezaszczepionej (0,02%) i zaszczepionej (0,01%). Liczbę hospitalizacji w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczba hospitalizacji w scenariuszu istniejącym i nowym

Przedział wiekowy	Liczba hospitalizacji w scenariuszu istniejącym	Liczba hospitalizacji w scenariuszu nowym Sezon 2020/2021	Liczba hospitalizacji w scenariuszu nowym sezon 2021/2022
0-4	2 513	2 513	2 513
5-9	531	531	531
10-14	550	550	550
15-17	165	165	165
18-19	115	115	115
20-24	316	316	315
25-29	391	391	390
30-34	453	453	453
35-39	502	502	501
40-44	472	471	471
45-49	740	739	738
50-54	645	644	643
55-59	684	682	681
60-64	785	783	781
65-69	3 076	3 076	3 076
70-74	2 192	2 192	2 192
75-79	1 297	1 297	1 297
80-84	1 099	1 099	1 099
85-89	680	680	680
90-94	269	269	269
95-99	58	58	58
100+	7	7	7
Razem	17 542	17 534	17 527

W analizie wnioskodawcy założono, że preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy („leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła oraz mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym”) są dostępne bez recepty i nie stanowią kosztu z perspektywy NFZ i w scenariuszu podstawowym analizy nie zostały uwzględnione.

W analizie podstawowej koszt szpitalnego leczenia grypy przyjęto w ramach grup JGP: *D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe* oraz *S57 Inne choroby wirusowe*. Średnią wycenę hospitalizacji w tych grupach określono w oparciu o dane opublikowane na stronie Statystyk NFZ na 4 224,41 zł. Maksymalną testowaną w analizie wrażliwości wartość tych kosztów (12 624,20 zł.) zaczerpnięto z publikacji Kovacs 2014 (ocena obciążenia społeczno-ekonomicznego grypy w populacji osób starszych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, m in. Polski), którą skorygowano o indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii zdrowie.

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty leczenia grypy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszty leczenia grypy uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Scenariusz	NFZ
Koszty leczenia grypy w warunkach POZ	
Analiza podstawowa	0 zł
Koszty leczenia grypy w szpitalu	
Analiza podstawowa	4 224,41 zł
Wariant minimalny	1 300,05 zł
Wariant maksymalny	12 624,20 zł

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	24 486 851	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	133 706	148 562

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (wariant podstawowy)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
	2020/2021	2021/2022
Scenariusz istniejący		
Influvac Tetra (refundowana)	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy		
Influvac Tetra (refundowana)	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne		
Influvac Tetra (refundowana)	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe szczepionki	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacje	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Influvac Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane [REDACTED] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantie podstawowym kolejno [REDACTED]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (wariant podstawowy)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
	2020/2021	2021/2022
Scenariusz istniejący		
Influvac Tetra (refundowana)	■	■
Pozostałe szczepionki	■	■
Hospitalizacje	■	■
Razem	■	■
Scenariusz nowy		
Influvac Tetra (refundowana)	■	■
Pozostałe szczepionki	■	■
Hospitalizacje	■	■
Razem	■	■
Wydatki inkrementalne		
Influvac Tetra (refundowana)	■	■
Pozostałe szczepionki	■	■
Hospitalizacje	■	■
Razem	■	■

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Influvac Tetra ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece, prognozowane [redacted] z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców) wyniosą w wariantcie podstawowym kolejno [redacted]

Warianty skrajne analizy (minimalny i maksymalny) wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Rozpowszechnienie preparatu Influvac Tetra dla scenariusza nowego wnioskodawca przyjął zgodnie z rozpowszechnieniem refundowanej szczepionki przeciw grypie (preparatu Vaxigrip Tetra) w grupie wiekowej 65-79 lat w roku 2018 na poziomie 24%. Parametr ten był testowany w ramach AW (30%). Należy jednak wziąć pod uwagę, że nadchodzącym sezonie więcej osób niż zwykle może wykazać chęć zaszczepienia przeciw grypie ze względu na panującą pandemię wirusa SARS-CoV-2. Tym samym może wzrosnąć odsetek osób szczepionych ogółem, ale także odsetek osób szczepionych refundowaną szczepionką Influvac Tetra.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	AWB przeprowadzono w horyzoncie pierwszych dwóch jednorocznych sezonów grypowych, tj. 2020/2021 2021/2022. Jednakże warto zauważyć, że

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		przyjęta długość horyzontu może być niewystarczająca do odnotowania równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Obecnie w Polsce dopuszczone do obrotu są również inne szczepionki przeciw grypie: <i>Influvac Tetra</i> , <i>Fluarix Tetra</i> , <i>Flucelvax Tetra</i> , <i>Influvac i Vaxigrip Tetra</i> . Żadna ze szczepionek nie jest obecnie finansowana przez NFZ w ocenianej populacji. Wnioskodawca jako koszt szczepienia bez refundacji aptecznej w populacji docelowej przyjął koszt rynkowy preparatu Influvac Tetra w sprzedaży aptecznej. Nie był w stanie wycenić realnej średniej wartości tego kosztu ze względu na fakt, iż „nie jest znany rozkład zużycia pomiędzy poszczególne opcje dostępu do tego świadczenia oraz preparaty”.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie pominięto udziały poszczególnych preparatów nierefundowanych stosowanych w obrębie rozważanej populacji. Jednocześnie konstrukcja modelu powoduje, że część udziałów szczepionek nierefundowanych przez NFZ jest przejmowana przez wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB porównano koszty i efekty zdrowotne związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Influvac Tetra w zdefiniowanej populacji docelowej z brakiem finansowania przez NFZ szczepień przeciw grypie w tej populacji. Wśród komparatorów nierefundowanych analizowanych z perspektywy wspólnej nie uwzględniono kosztów i udziałów szczepionek 3 i 4-walentnych inaktywowanych przeciw grypie, stosowanych przez pacjentów poza systemem refundacji płatnika publicznego. Uwzględniono natomiast koszt rynkowy nierefundowanej szczepionki Influvac Tetra i zastosowano go do całej grupy szczepionek nierefundowanych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zaproponowane przez wnioskodawcę dostawy szczepionek przedstawione we wniosku są bliskie pokrycia zapotrzebowania oszacowanego w AWB. Jednakże w opinii analityków Agencji oszacowane w AWB zapotrzebowanie na szczepionkę Influvac Tetra jest znacznie niedoszacowane.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany pacjentom za odpłatnością
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskowane jest włączenie szczepionki do nowej grupy limitowej. W ocenie analityków Agencji w przypadku szczepionek przeciw grypie powołanie się na różnice we wskazaniach refundacyjnych w celu utworzenia osobnych grup limitowych, nie jest wystarczające. Zastrzeżenia te szerzej przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy:

- Średnie poziomy zaszczepienia przeciw grypie w poszczególnych grupach wiekowych w ostatnich latach w Polsce zaczerpnięto z informacji opublikowanych przez Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Wykorzystane wartości to estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz danych dostępnych na stronie PZH. Ograniczenia tych szacunków mają wpływ na wyniki opracowanych analiz.

- Dostępne dane dotyczące poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej analizy nie obejmują informacji o sposobie zróżnicowania tego parametru w zależności od wieku. W związku z tym w obliczeniach przyjęto częściowo arbitralne założenia dotyczące spodziewanych różnic w poziomie zaszczepienia przeciw grypie w poszczególnych grupach wiekowych.
- Liczba zachorowań na grypę, a także hospitalizacji i zgonów z powodu grypy określona została w oparciu o dane PZH dla sezonu 2018/2019. Mając na uwadze naturalną zmienność parametrów epidemicznych należy mieć na uwadze, że rzeczywista liczba zachorowań, hospitalizacji i zgonów będzie istotnie różnić się od prognozowanych wartości. Ryzyko błędu prognozy jest ponadto wysokie ze względu na fakt, że przebieg trwającego sezonu zachorowań na grypę (2019/2020) znacząco różni się od przebiegu poprzednich sezonów, co może dotyczyć także kolejnego sezonu 2020/2021. Należy przy tym podkreślić, że choć ograniczenie to ma istotny wpływ na bezwzględne wyniki w kategoriach kosztów leczenia grypy w obu rozważanych scenariuszach, pozostaje bez wpływu na ocenę kosztów wprowadzenia refundacji preparatu Influvac Tetra® i ma ograniczony wpływ na oszczędności związane z redukcją kosztów leczenia grypy indukowane tą refundacją.
- Liczba hospitalizacji i zgonów z powodu grypy uwzględniona w analizie jest najprawdopodobniej wyraźnie niedoszacowana – dane NIZP-PZH publikowane w odniesieniu do liczby hospitalizacji lub zgonów mają bardzo ograniczoną wiarygodność, ze względu na fakt, że w wielu przypadkach jako przyczyny hospitalizacji lub zgonu wskazuje się jednostki chorobowe, które stanowią powikłania pogrypowe lub chorobę podstawową zaostrzoną w przebiegu grypy. Fakt zaniżenia powyższych statystyk został w analizie ekonomicznej dla preparatu Vaxigrip Tetra potwierdzony opinią Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii. Należy podkreślić, że w świetle opisanych ograniczeń danych NIZP-PZH ich uwzględnienie w obliczeniach analiz stanowi rozwiązanie konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem parametrów ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu grypy zaczerpniętych z analizy ekonomicznej dla preparatu Vaxigrip Tetra i przeskalowane odpowiednio dla poszczególnych grup wiekowych uwzględnionych w niniejszej analizie.
- Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Influvac Tetra® określony został w oparciu o trend wzrostowy poziomu zaszczepienia w grupie osób w wieku powyżej 65. roku życia obserwowany w latach 2017-2018. Prognoza tego elementu obarczona jest dużą niepewnością, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla szerokiego zakresu zmienności tego parametru. Z jednej strony, ze względu na niewielką skłonność do stosowania szczepionek w populacji docelowej i jednocześnie wyraźnie szerszy zakres działań promujących szczepienia w grupie wiekowej 65+ (rekomendacje ekspertów, wprowadzenie refundacji preparatu Vaxigrip Tetra, liczne programy samorządowe), można oceniać, że ekstrapolacja trendu wzrostowego z populacji osób w wieku 65+ na zużycie w populacji docelowej jest rozwiązaniem konserwatywnym, z drugiej jednak strony, skrajnie niski wyjściowy poziom zaszczepienia w populacji docelowej sprawia, że oszacowany bezwzględny wzrost liczby zaszczepionych osób w scenariuszu nowym jest bardzo ograniczony.
- Odsetek refundowanych szczepień w populacji docelowej określono w oparciu o estymowany odsetek refundowanych szczepień przeciw grypie w populacji osób starszych (65+). Podobnie jak w przypadku prognozowanego odsetka liczby osób zaszczepionych, estymacja tego parametru, choć oparta na najlepszych zidentyfikowanych źródłach obarczona jest istotną niepewnością. W szczególności należy zwrócić uwagę, że dostęp osób w wieku 65+ do bezpłatnych szczepień dostępnych w ramach programów samorządowych, poza systemem refundacji, jest znacznie szerszy niż w przypadku populacji osób w wieku 18-64 lat. Równocześnie jednak część osób w grupie docelowej ma dostęp do takich programów lub do szczepień finansowanych przez pracodawcę lub dostępnych w ramach prywatnego ubezpieczenia zdrowotnego. Zauważyć przy tym należy, że choć dostęp do bezpłatnych szczepień poza systemem refundacji może być istotnie wyższy w grupie wiekowej 65+, co oznacza, że ekstrapolowany z populacji 65+ na populację 18-64 popyt na szczepienia refundowane może być zaniżony, to równocześnie – wrażliwość cenowa w grupie wiekowej 18-64 jest znacznie mniejsza niż w grupie 65+, co oznacza, że oczekiwany udział szczepień refundowanych powinien być mniejszy niż w populacji osób w grupie wiekowej 65+. Wpływ ewentualnego niedoszacowania udziału szczepień refundowanych w populacji docelowej testowany był w analizie wrażliwości.
- W analizie pominięto wpływ zwiększenia poziomu zaszczepienia na ryzyko zachorowania na grypę w populacji osób nieszczepionych. Ze względu na relatywnie niski odsetek osób zaszczepionych, wydaje się, że pośredni wpływ na ograniczenie transmisji wirusa w populacji nieszczepionej w związku ze zmianą poziomu zaszczepienia można uznać za pomijalny.
- W analizie uwzględniono parametry skuteczności szczepień zaczerpnięte z analizy klinicznej – ze względu na różnice w definicji zachorowania na grypę stosowaną w badaniach klinicznych (konieczność laboratoryjnego lub wyłącznie klinicznego potwierdzenia grypy) oraz charakterystyce uwzględnionej populacji (osoby zdrowe lub osoby z populacji ogólnej, tj. z uwzględnieniem osób z chorobami współistniejącymi), faktyczna

skuteczność szczepień przeciw grypie w kontekście analizowanych parametrów w populacji docelowej może być inna. Należy też zwrócić uwagę, że skuteczność szczepienia zmienna między sezonami i warunkowana rozpowszechnieniem konkretnych szczepów wirusa w danym sezonie.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy stanowią osoby dorosłe w wieku od 18 do 64 lat, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej (czyli ok. 24 mln osób na rok). Według założeń wnioskodawcy obecnie rocznie w tej populacji szczepi się ok. 0,5 mln osób. W analizowanej populacji brak jest obecnie szczepionek refundowanych. Część osób z populacji docelowej korzysta ze szczepień za pośrednictwem programów samorządowych dedykowanych mieszkańcom określonego obszaru lub coraz bardziej rozpowszechnionych prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych.

Wnioskodawca założył wzrost poziomu zaszczepienia w populacji docelowej o 12,5% w każdym z 2 kolejnych lat analizy, biorąc pod uwagę analogiczny wzrost w grupie powyżej 65 r.ż. po wprowadzeniu do refundacji szczepionki Vaxigrip Tetra w tej grupie wiekowej. Przyjęcie powyższego założenia skutkuje zwiększeniem liczby zaszczepionych osób o ok. 62 tys. w I roku analizy i o ok. 124 tys. w II roku analizy. Zdaniem analityków wzrost ten może być jeszcze większy ze względu na panującą obecnie pandemię wirusa SARS-Cov-2, która może skłonić wiele osób do zaszczepienia się przeciw grypie. Należy zwrócić uwagę, że jest to parametr bardzo mocno wpływający na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zwiększenie poziomu zaszczepienia o 25% w każdym z dwóch kolejnych lat analizy, co

Większą świadomość znaczenia szczepienia przeciw grypie można już zaobserwować w populacji 65+. Jak wynika z danych NFZ w sezonie 2019/2020 56 tys. więcej osób w wieku 65+ zaszczepiło się przeciw grypie niż w sezonie rok wcześniej.³ Bardzo prawdopodobne, że ta tendencja obejmie też osoby młodsze, szczególnie w obecnej sytuacji epidemicznej w Polsce.

Ponadto w ocenie analityków Agencji oprócz przyjętego niskiego poziomu wyszczepialności populacji docelowej w przypadku refundacji szczepionki Influvac Tetra, zaniżony wydaje się również udział refundowanej szczepionki w populacji docelowej, który wnioskodawca oszacował na 24%. Z danych wnioskodawcy wynika, że w sezonie 2020/2021 zostanie zrefundowanych 134 tys. szczepionek Influvac Tetra, w sezonie 2021/2022 ok. 150 tys. szczepionek Influvac Tetra w populacji docelowej.

W modelu wnioskodawcy ponadto nie uwzględniono kosztów szczepionek obecnie nierefundowanych przez NFZ w ocenianej populacji. Jak zwrócono uwagę w analizie wnioskodawcy, świadczeniobiorcy mają możliwość skorzystania z tych szczepionek za pomocą różnych form dystrybucji. Na potrzeby analizy wnioskodawca przyjął, że koszt szczepienia poza refundacją apteczną w populacji docelowej odpowiada kosztowi rynkowemu preparatu Influvac Tetra w sprzedaży aptecznej, co jednak jest obciążone niepewnością i stanowi ograniczenie AWB. W ramach szacowania odsetka osób szczepionych obecnie i w przypadku objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra przeciw grypie z populacji docelowej oraz w ramach szacowania kosztów z perspektywy wspólnej, należałoby rozważyć również dane sprzedażowe dla szczepionek zarejestrowanych w analizowanej populacji.

Dodatkowo dane dotyczące skuteczności użyte w AWB nie dotyczą bezpośrednio wnioskowanego leku, a szczepień szczepionkami inaktywowanymi ogólnie i są sprzeczne względem poziomu redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu grypy u osób szczepionych. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca przyjął dużą efektywność rzeczywistą szczepionki w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy u osób w wieku 16-64 r.ż., czego nie potwierdza jeden z przeglądów systematycznych na które się powołał.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność następujących parametrów wpływających na wyniki AWB z perspektywy NFZ i wspólnej:

- wariant A: wzrost poziomu zaszczepienia w grupie wiekowej 18-64 lat,
- wariant B: udział szczepionek refundowanych w grupie wiekowej 18-64 lat,
- wariant C: skuteczność szczepionki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu grypy,
- wariant D: źródło danych dot. liczby hospitalizacji i zgonów,
- wariant E: koszt hospitalizacji,
- wariant G: odsetek pacjentów korzystających ze zwolnienia lekarskiego z powodu grypy,

³ <http://opzg.pl/aktualnosci/23-wiecej-pacjentow-zrealizowalo-recepte-na-refundowana-szczepionke/161>

Zakres zmiany wartości tych parametrów w AW przedstawiono w tabeli poniżej. Warianty „0” przedstawiają wartości parametrów przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy.

Tabela 38. Założenia modelu testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2020/2021	2021/2022
Wzrost poziomu zaszczepienia w grupie wiekowej 18-64 lat	Wariant A0	12,5%	25,0%
	Wariant A1	0,0%	0,0%
	Wariant A2	25,0%	50,0%
Udział szczepionek refundowanych w grupie wiekowej 18-64 lat	Wariant B0	24,0%	24,0%
	Wariant B1	30,0%	30,0%
Skuteczność szczepionki w odniesieniu do hospitalizacji	Wariant C0	51,0%	
	Wariant C1	43,0%	
Źródło danych dot. liczby hospitalizacji i zgonów	Wariant D0	Na podstawie danych PZH i badania Cromer 2014	
	Wariant D1	Na podstawie danych europejskich z CUA <i>Vaxigrip Tetra</i>	
Koszt hospitalizacji	Wariant E0	4 224,41 zł	
	Wariant E1	1 300,05 zł	
	Wariant E2	12 624,20 zł	

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców).

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa płatnika publicznego [PLN]

Wariant	Kategoria	Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2020/2021	2021/2022
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
A1	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
A2	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
B1	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
C1	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
D1	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
E1	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■
	Wydatki całkowite płatnika	■	■
E2	Wydatki na preparat Influvac Tetra	■	■

Wariant	Kategoria	Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2020/2021	2021/2022
	Wydatki całkowite płatnika		

Największy wpływ na wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego ma:

- zwiększenie do 30% udziału szczepionek refundowanych w grupie wiekowej 18-64 lat –
- przyjęcie braku wzrostu poziomu zaszczepienia w populacji docelowej –

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa wspólna [PLN]

Wariant	Kategoria	Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		2020/2021	2021/2022
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
A1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
A2	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
B1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
C1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
D1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
E1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
E2	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		
G1	Wydatki na preparat Influvac Tetra		
	Wydatki z perspektywy płatnika i pacjentów		

Największy wpływ na wyniki AWB z perspektywy wspólnej ma:

- zwiększenie do 25% w I roku i 50% w II roku poziomu zaszczepienia w populacji docelowej –
- przyjęcie braku wzrostu poziomu zaszczepienia w populacji docelowej –

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób dorosłych w wieku od 18. do 64. roku życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych, prognozowane [redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą w wariantcie podstawowym [redacted]. Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców) [redacted].

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki AWB ma zwiększenie udziału szczepionki refundowanej oraz zwiększenie poziomu wyszczepienia w populacji docelowej. [redacted]

Parametrem, który cechuje się dużą niepewnością, jest zakładany wzrost wyszczepialności w przypadku objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra. Wnioskodawca na bazie danych z lat 2018/2019 opublikowanych przez Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy oszacował, że liczebność osób z populacji docelowej (24 mln osób rocznie) szczepiącej się przeciw grypie wynosi ok. 0,5 mln osób rocznie. Wnioskodawca założył 25% wzrost poziomu zaszczepienia tej populacji w ciągu 2 lat analizy, biorąc pod uwagę wzrost wyszczepialności w grupie powyżej 65 r.ż. po wprowadzeniu do refundacji szczepionki przeciw grypie w tej grupie wiekowej. Przyjęte założenia przełożyły się na wzrost wyszczepialności osób w wieku 18-64 lata o ok. 62 tys. nowych osób szczepiących się w I roku analizy i o ok. 124 tys. w II roku analizy. Wartości te wydają się zaniżone.

Ponadto w ocenie analityków Agencji oprócz przyjętego niskiego poziomu wyszczepialności populacji docelowej w przypadku refundacji szczepionki Influvac Tetra, zaniżony wydaje się również udział refundowanej szczepionki w populacji docelowej, który wnioskodawca oszacował na 24%. Z danych wnioskodawcy wynika, że w sezonie 2020/2021 zostanie zrefundowanych 134 tys. szczepionek Influvac Tetra w populacji docelowej, a w sezonie 2021/2022 ok. 150 tys.

Niepewność powyższych szacunków polega na dynamicznie zmieniającej się w tym roku sytuacji epidemicznej w Polsce, która może spowodować większy, niż zakładany, wzrost poziomu zaszczepienia przeciw grypie. Analitycy Agencji zwracają również uwagę, iż aby dokładniej oszacować odsetek osób szczepionych obecnie i w przypadku objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra, wnioskodawca powinien rozważyć wykorzystanie danych sprzedażowych dla obecnych na polskim rynku szczepionek zarejestrowanych w analizowanej populacji.

Ograniczeniem analizy jest również arbitralne przyjęcie przez wnioskodawcę średniego kosztu szczepienia nier refundowanymi preparatami w populacji docelowej na poziomie rynkowego kosztu preparatu Influvac Tetra w sprzedaży aptecznej. Wnioskodawca nie był w stanie wycenić realnego kosztu tego świadczenia z powodu braku wiedzy o wykorzystywanych nier refundowanych preparatach i rozkładzie ich zużycia, co jednak powoduje dodatkową niepewność przedstawionych wyników analizy.

7. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Influvac Tetra (inaktywowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 – 64 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Influvac Tetra, influenza vaccine i IIV.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Influvac Tetra

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2018 /HAS 2019 (Francja)</p>	<p>W dokumencie z 2018 r. HAS rekomendował włączenie szczepionki Influvac Tetra na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i na użytek szpitali.</p> <p>Komitet uznał, że rzeczywista korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania szczepionki Influvac Tetra jest istotna. Jednocześnie podano, że Influvac Tetra nie przynosi klinicznej wartości dodanej (poziom V wg. ASMR) w porównaniu z dostępnymi szczepionkami trójwartymi w zapobieganiu grypie, w populacji dla której rekomendowane jest szczepienie przeciw grypie tj. osoby powyżej 65 r.ż. i osoby z grup ryzyka, w tym: kobiety w ciąży, osoby powyżej 6 m.ż. z chorobami predysponującymi do wystąpienia ciężkich powikłań grypy, osoby z BMI ≥ 40 kg/m².</p> <p>W dokumencie z 2019 r., który uwzględniał rozszerzenie wskazania rejestracyjnego produktu Influvac Tetra o dzieci w wieku od 3 r.ż. do 17 r.ż., wskazano, że szczepienie przeciwko grypie jest ważne i zalecane u dzieci od 3 do 17 r.ż. Podano również, że wobec braku danych dotyczących skuteczności klinicznej, Komitet uważa, że Influvac Tetra nie poprawia rzeczywistych korzyści (ASMR V) u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie, w porównaniu z innymi dostępnymi szczepionkami inaktywowanymi wskazanymi w tej populacji.</p> <p>Komitet ubolewa nad brakiem dowodów klinicznych dotyczących stosowania szczepionki Influvac Tetra u dzieci w wieku poniżej 3 lat, w przeciwieństwie do innych czterowalencyjnych inaktywowanych szczepionek. Podkreśla rozbieżności między różnymi dostępnymi szczepionkami pod względem grupy wiekowej i potencjalne ryzyko niewłaściwego użycia związane z tą różnicą.</p>

HAS - Haute Autorité de Santé

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Influvac Tetra [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bulgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Estonia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łotwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 20.05.2019 r.]. Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Influvac Tetra

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.07.2020, znak PLR.4500.724.2020, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352 ,

we wskazaniu: „Profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat”.

Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11) jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Jednym z rodzajów grypy jest grypa sezonowa, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia).

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Szczyt zachorowań w Polsce ma zwykle miejsce między styczniem a marcem. Wskazuje się jednak na możliwość zaniżenia ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza.

Zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2017 r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w 2018 r. zgłoszono 5 239 585 takich przypadków. Na podstawie danych NIZP-PZH średnia zapadalność na grypę (zachorowania i podejrzenia zachorowania) 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.

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, zgony z powodu grypy lub jej powikłań najczęściej odnotowuje się w populacjach osób starszych (40-64 lat oraz powyżej 65 r.ż.). W sumie, w latach 2009-2016 odnotowano 460 zgonów z powodu grypy, z czego najwięcej w roku 2013 (115 przypadków) oraz 2016 (103 przypadki). Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce ciężko jest oszacować. W opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej.

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

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dla osób dorosłych w Polsce dostępne są szczepionki trójwartentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. **W przypadku szczepień przeciwko grypie istotne jest, aby w szczepionkach stosowanych w danym sezonie grypowym szczepy wirusa grypy były zgodne z zaleceniami opracowanymi w Europejskiej Agencji Leków na podstawie badań WHO.**

Aby zmniejszyć zapadalność na grypę, a tym samym ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, ważne jest uzyskanie wysokiego poziomu wyszczepialności, który wg niektórych źródeł powinien wynosić co najmniej 75% w grupach ryzyka oraz wśród pracowników ochrony zdrowia. Wyniki badań oceniających wpływ kampanii społecznych na poziom wyszczepialności społeczeństwa wskazują, że doniesienia medialne tj. telewizyjne czy prasowe promujące szczepienia oraz zwiększające świadomość na temat szczepień zdają się przyczyniać do zwiększenia poziomu wyszczepienia osób dorosłych. Dlatego jak podkreślają autorzy badań Yoo 2010 i Shropshire 2013, aby uzyskać szerszy zasięg szczepień przeciw grypie należy zadbać o **zintegrowane**

podejście informujące o szczepieniach, w tym wykorzystujące środki masowego przekazu, celem promowania szczepień i zwiększania wiedzy na ich temat.

Zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie może być szczególnie ważne w dobie panującej obecnie epidemii wirusa SARS-CoV-2. Nakładająca się epidemia wirusa SARS-CoV-2 oraz wirusa grypy może stanowić ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Doniesienia z badań obserwacyjnych sugerują, że **szczepienie przeciw grypie może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby COVID-19**. Badacze ze Stanów Zjednoczonych wykazali, że szczepienie przeciw grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Natomiast wyniki analizy danych z Brazylii wskazały, pacjenci którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności zastosowania leczenia na oddziale intensywnej terapii (95%CI: 0,86; 0,99), 18% mniejszą szansę konieczności zastosowania inwazyjnego wspomaganego oddychania (95%CI: 0,74, 0,88) oraz o 17% mniejszą szansę zgonu (95%CI: 0,75; 0,89). Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe publikacji są przedrukami (preprint) i nie były jeszcze poddane ocenie.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy za komparatory przyjęto placebo (brak działania) lub inną dowolną inaktywowaną szczepionkę. Wybór komparatorów analitycy Agencji uznali za zasadny.

Obecnie w populacji docelowej nie ma refundowanej szczepionki przeciw grypie. Jedyna refundowana szczepionka VaxigripTetra, jest dostępna z odpłatnością 50% dla osób powyżej 65 r.ż.

Wśród zarejestrowanych do stosowania m.in. w populacji wnioskowanej szczepionek przeciw grypie w Polsce są: szczepionki 4-walentne inaktywowane (Influvac Tetra, Fluarix Tetra, Flucelvac Tetra, Vaxigrip Tetra oraz szczepionki 3-walentne inaktywowane (Influvac, Preflucel).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne INFQ3001 (publikacja Van de Witte 2018), które dotyczyło porównania immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką Influvac w populacji osób dorosłych. Ponadto wnioskodawca odnalazł i opisał 14 opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ochronnych przeciw grypie (różnymi szczepionkami) w populacji osób dorosłych oraz w grupach ryzyka. W żadnym z przeglądów nie wyszczególniono wyników dla szczepionki Influvac Tetra.

W badaniu INFQ3001 pod względem oceny średniej geometrycznej miana przeciwciał oznaczonego w teście zahamowania hemaglutynacji wykazano, że szczepionka 4-walentna Influva Tetra w porównaniu ze szczepionkami 3-walentnymi (Influvac) wykazuje:

- nie gorszą odpowiedź w stosunku do szczepów wirusa nieróżniących się pomiędzy szczepionkami (analiza non-inferiority),
- lepszą odpowiedź w stosunku do szczepu B, nieobecnego w szczepionce trójwalentnej (analiza superiority).

Powyższe wyniki były spójne w całej badanej populacji oraz w podgrupie osób w wieku 18-60 lat.

Ponadto w powyższym badaniu dla wszystkich czterech analizowanych szczepów wirusa grypy, odsetek osób w wieku 18-60 lat, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce 4-walentnej mieścił się w zakresie od 91% do 98%, serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70%, a średnie geometryczne wzrostu miana zwiększyły się 6,3–11,4-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu INFQ3001 lokalne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów w wieku 18-60 lat miały podobny charakter w grupie szczepionych szczepionką 4-walentną i szczepionkami 3-walentnymi. Najczęściej w grupie szczepionych szczepionką 4-walentną i 3-walentną, w 7 dniowym okresie obserwacji, raportowano ból w miejscu podania (24,9% vs 18,5%) oraz ból głowy (12,4% vs 13,1%). Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.

W okresie do 22 dnia od szczepienia znaczny odsetek pacjentów (>95%) zaszczepionych nie doświadczył żadnego zdarzenia niepożądanego. Odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych związanych ze szczepieniem był bardzo niski w obu grupach. Dłuższa obserwacja pacjentów (do 183 dni po szczepieniu) wskazała na korzystny profil bezpieczeństwa obu szczepionek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca dokonał porównania szczepionki Influvac Tetra z brakiem szczepień oraz stosowaniem szczepionek nierefundowanych.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy za pomocą techniki zbliżonej do analizy kosztów użyteczności wskazują, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest [REDAKTOWANE]. Wartość ICUR wyznaczona z perspektywy NFZ znajduje się [REDAKTOWANE] obowiązującego progu opłacalności (147 024 PLN), co oznacza, że stosowanie tej technologii można uznać za [REDAKTOWANE].

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej szczepionka Influvac Tetra będzie wiązała się [REDAKTOWANE] po stronie płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANE] za szczepionkę w porównaniu do [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania szczepionek nierefundowanych. Zgodnie z zaproponowanymi warunkami szczepionka Influvac Tetra jest [REDAKTOWANE] od szczepionek nierefundowanych z perspektywy wspólnej, przy czym należy zauważyć, że [REDAKTOWANE] z tej perspektywy jest związany z [REDAKTOWANE] – objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra będzie się natomiast wiązało z [REDAKTOWANE] po stronie świadczeniobiorcy o [REDAKTOWANE].

Należy zauważyć, że koszt uwzględniony w analizie wnioskodawcy jako koszt zakupu szczepionki nierefundowanej stanowi w rzeczywistości średni koszt rynkowy ocenianej szczepionki Influvac Tetra. W związku z tym, powyższe wyniki świadczą o tym, że zaproponowana w ramach wniosku refundacyjnego cena zbytu netto prowadzi do osiągnięcia ceny [REDAKTOWANE] od średniej ceny rynkowej.

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Influvac Tetra **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W przypadku porównania z brakiem szczepienia wartość progowa ceny zbytu netto szczepionki, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi: [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Oszacowana cena progowa z perspektywy płatnika publicznego jest [REDAKTOWANE] od zaproponowanej o [REDAKTOWANE], natomiast cena progowa z perspektywy wspólnej jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej o [REDAKTOWANE].

W przypadku porównania wnioskowanej interwencji ze stosowaniem szczepionek nierefundowanych oszacowano cenę zbytu netto szczepionki Influvac Tetra, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero zamiast oszacowań ceny progowej. Obliczona w ten sposób cena zbytu netto ocenianej szczepionki z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE]. Cena oszacowana z perspektywy wspólnej jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej.

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna, zwłaszcza w przypadku porównania z brakiem szczepienia ma charakter bardzo uproszczony, który nie pozwala w pełni ocenić konsekwencji zdrowotnych i finansowych objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji docelowej. Jednocześnie jednak część przyjętych założeń i uproszczeń ma charakter konserwatywny.

Podkreślenia wymaga szereg zaniedbań obecnych w przedłożonej analizie pod względem spełnienia wymagań stawianym analizom farmakoekonomicznym przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych i Wytyczne HTA z 2016 r., zwłaszcza nieprzeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności, które zgodnie z wynikami analizy wrażliwości mają największy wpływ na wyniki porównania wnioskowanej interwencji z brakiem szczepień, [REDAKTOWANE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie jej pacjentom za odpłatnością [REDAKTOWANE].

Wyniki AWB wykazały, iż podjęcie decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych, będzie się wiązało [REDAKTOWANE] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie podstawowym [REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców) [REDAKTOWANE].

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki AWB ma zwiększenie udziału szczepionki refundowanej oraz zwiększenie poziomu wyszczepienia w populacji docelowej. [REDAKTOWANE].

Jednocześnie wartości przyjęte przez wnioskodawcę dla obu powyższych parametrów cechują się dużą niepewnością.

Oszacowana liczebność osób z populacji docelowej szczepiącej się przeciw grypie w AWB wyniosła ok. 0,5 mln osób rocznie z ok. 24 mln osób z populacji docelowej. Wnioskodawca założył 25% wzrost poziomu zaszczepienia tej populacji w ciągu 2 lat analizy. Przyjęte założenia przełożyły się na wzrost wyszczepialności osób w wieku 18-64 lata o ok. 62 tys. nowych osób szczepiących się w I roku analizy i o ok. 124 tys. w II roku analizy. Zdaniem analityków wzrost ten może być zdecydowanie większy ze względu na panującą obecnie epidemię wirusa SARS-Cov-2, która może skłonić wiele osób do zaszczepienia się przeciw grypie. Większą świadomość znaczenia szczepienia przeciw grypie można już zaobserwować w populacji 65+. Jak wynika z danych NFZ w sezonie 2019/2020 56 tys. więcej osób w wieku 65+ zaszczepiło się przeciw grypie niż w sezonie rok wcześniej.⁴ Bardzo prawdopodobne, że ta tendencja obejmie też osoby młodsze, szczególnie w obecnej sytuacji epidemicznej w Polsce.

Ponadto w ocenie analityków Agencji oprócz przyjętego niskiego poziomu wyszczepialności populacji docelowej w przypadku refundacji szczepionki Influvac Tetra, zaniżony wydaje się również udział refundowanej szczepionki w populacji docelowej, który wnioskodawca oszacował na 24%. Z danych wnioskodawcy wynika, że w sezonie 2020/2021 zostanie zrefundowanych 134 tys. szczepionek Influvac Tetra w populacji docelowej, a w sezonie 2021/2022 ok. 150 tys. szczepionek. Wartości te w obecnej sytuacji epidemicznej wydają się znacznie zaniżone.

W modelu wnioskodawcy ponadto nie uwzględniono kosztów szczepionek obecnie nier refundowanych przez NFZ w ocenianej populacji. Na potrzeby analizy wnioskodawca przyjął, że koszt szczepienia poza refundacją apteczną w populacji docelowej odpowiada kosztowi rynkowemu preparatu Influvac Tetra w sprzedaży aptecznej, co stanowi ograniczenie AWB. Ponadto należy również zwrócić uwagę, że dane dotyczące skuteczności rzeczywistej szczepionki użyte w AWB nie dotyczą bezpośrednio wnioskowanego leku, a szczepień szczepionkami inaktywowanymi ogólnie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną przygotowaną przez HAS. W dokumencie z 2018 r. HAS rekomendował włączenie szczepionki Influvac Tetra na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i na użytek szpitali. Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionki Influvac Tetra jest istotna. Jednocześnie podano, że Influvac Tetra **nie przynosi klinicznej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi szczepionkami trójwalentnymi** w zapobieganiu grypie, w populacji dla której rekomendowane jest szczepienie przeciw grypie tj. osoby powyżej 65 r.ż. i osoby z grup ryzyka, w tym: kobiety w ciąży, osoby powyżej 6 m.ż. z chorobami predysponującymi do wystąpienia ciężkich powikłań grypy, osoby z BMI ≥ 40 kg/m². W dokumencie z 2019 r., który uwzględniał rozszerzenie wskazania rejestracyjnego produktu Influvac Tetra o dzieci w wieku od 3 r.ż. do 17 r.ż., wskazano, że szczepienie przeciwko grypie jest ważne i zalecane u dzieci od 3 do 17 r.ż.

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z zaleceniami WHO 4-walentne szczepionki przeciw grypie, które są produkowane z wykorzystaniem wirusów grypy namnażanych na zarodkach jaj kurzych, w sezonie epidemicznym 2020/2021 powinny zawierać antygeny szczepów spokrewnionych ze szczepami:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09,
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2),
- B/Washington/02/2019 (linia Victoria),
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata).

Szczepionka 3-walentna, która zawiera w składzie jedną linię wirusa grypy typu B, powinna zawierać w składzie antygeny szczepu spokrewnionego ze szczepem B/Washington/02/2019 (linia Victoria).

⁴ <http://opzg.pl/aktualnosci/23-wiecej-pacjentow-zrealizowalo-recepte-na-refundowana-szczepionke/161>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>1. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza kliniczna zawiera wyłącznie przegląd systematyczny badań wtórnych, w tym do którego nie odnaleziono dowodów dotyczących porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami w analizowanej populacji, tym samym nie można wnioskować na podstawie przedstawionych dowodów o skuteczności i bezpieczeństwie szczepionki Influvac Tetra. W takim przypadku niezbędne jest przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań pierwotnych.</p>	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań pierwotnych.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Z uwagi na dostępność na rynku innych szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych do stosowania w populacji osób dorosłych oraz fakt, iż część osób kupuje obecnie z własnych środków szczepionki alternatywne dla Influvac Tetra, należy szczepionki inaktywowane 3 i 4-walentne uwzględnić jako komparatory w analizie klinicznej.</p>	TAK	Inne inaktywowane szczepionki 3 i 4 walentne przyjęto za komparator podczas wyszukiwania badań pierwotnych.
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (AWB)		
<p>Ze względu na uwagi przytoczone powyżej tj. w części dotyczącej analizy klinicznej przedłożona analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet nie stanowią wystarczającego źródła do oceny opłacalności oraz konsekwencji finansowanych związanych z objęciem refundacją szczepionki Influvac Tetra. W ramach powyższych analiz pominięto wiele istotnych aspektów wskazanych w Rozporządzeniu, w tym m.in. konieczność przeprowadzenia oszacowań z perspektywy wspólnej.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	?	Wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet o oszacowania z perspektywy wspólnej. Niemniej przedłożona analiza ekonomiczna, zwłaszcza w zakresie porównania z brakiem szczepień została przeprowadzona w sposób bardzo uproszczony i nie spełnia części z wymagań określonych w rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych. Szczegóły zostały opisane w rozdziale 5 AWA.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ocenę zgodności analiz względem wytycznych HTA przeprowadzono w ramach komentarzy analitycznych w treści AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. (2016) Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 34(35):4092–4102.
- Van de Witte 2018** van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. (2018) A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 36(40):6030–6038.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACIP 2019** Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2019-20 Summary of Recommendations. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm> [dostęp z 23.07.2020]
- ACoG 2018** <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/04/influenza-vaccination-during-pregnancy> [dostęp z 23.07.2020]
- ECDC 2020** <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/risk-groups> [dostęp z 23.07.2020]
- HAS 2018** https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere [data dostępu 27.07.2020 r.]
- HAS 2019** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084029/fr/influvac-tetra [data dostępu 27.07.2020 r.]
- JCVI 2020** Arghittu, A., Dettori, M., Azara, A., Gentili, D., Serra, A., Contu, B., & Castiglia, P. (2020). Flu Vaccination Attitudes, Behaviours, and Knowledge among Health Workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 3185.
- KLR 2019** Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Wytyczne kolegium lekarzy rodzinnych w Polsce: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Pozyskano z: <https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/p> [dostęp z: 23.07.2020]
- Komunikat GIS** Komunikat głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. http://dzienn.kmz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 [data dostępu: 06.08.2020 r.]
- NACI 2020** Zhao, L., Young, K., & Gemmill, I. (2019). Influenza: An update: Summary of the NACI Seasonal Influenza Vaccine Statement for 2019–2020. *Canada Communicable Disease Report*, 45(6), 149.
- NICE 2018** <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103/chapter/Recommendations> [dostęp z 23.07.2020]
- PTD 2020** Araszkiewicz, A., Bandurska-Stankiewicz, E., Budzyński, A., Cypryk, K., Czech, A., Czupryniak, L. & Gajewska, D. (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020—Stanowisko PTD. *Diabetologia Praktyczna*, 6(1), 1-106.
- RPE 2019** Flu forum – doroczna debata ekspertów (2019). Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020. Pozyskano z: <http://ptwalc.org.pl/2019/09/30/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/> [dostęp z: 23.07.2020]
- WHO 2019** mondiale de la Santé, O., & World Health Organization. (2019). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 southern hemisphere influenza season—Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2020 dans l'hémisphère Sud. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 94(42), 473-484.

Pozostałe publikacje

- AE Vaxigrip Tetra** Vaxigrip Tetra. Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grupie. Analiza ekonomiczna http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/AW/137_AW_OT_4330_1_VaxigripTetra_AE_2017.12.08.pdf [dostęp: 06.08.2020 r.]
- AOTMiT 2019** Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej. AOTMiT http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_gryp_y.pdf. [dostęp z 23.07.2020]
- AWA nr OT.4330.10.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Fluencx Tetra we wskazaniu „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”. maj 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/065/AWA/65_AWA_OT_4330_10_2019_Fluencx_Tetra_2019.05.24.pdf [data dostępu 06.08.2020 r.]
- Bekkat-Berkani 2016** Bekkat-Berkani R, Ray R, Chandrasekaran V, et al, Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines, VOL. 15, NO. 2, 201–214, Expert Review of Vaccines, 2016.
- ChPL Influvac Tetra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang.WHO) (dla półkuli północnej) i zaleceniami UE na sezon 2019/2020. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37540-c> [data dostępu: 06.08.2020 r.]
- Clements 2015** Clements KM, Meier G, McGarry LJ, Pruttivarasin N, Misurski DA. (2014) Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination with quadrivalent inactivated vaccine in the United States. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10(5):1171–1180.

Cromer 2015	Cromer D, Hoek AJ van, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. (2014) The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. <i>Journal of Infection</i> 68(4):363–371.
Demicheli 2018	Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al., Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269.
Dolk 2016	Dolk C, Eichner M, Welte R, et al., Cost-Utility of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccine in Germany, Using an Individual-Based Dynamic Transmission Model, <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016; 34(12): 1299–1308.
Dymek-Skoczyńska 2012	Dymek-Skoczyńska A, Stanisławska J, Drozd E, Talarska D, Szczepienia przeciw grypie u osób w wieku podeszłym – czynniki determinujące decyzję pacjentów, <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 1, 21–25.
Fink 2020	Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. 29.06.2020 https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505 [data dostępu 03.08.2020]
GUS 2020	Prognoza ludności Polski http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx [dostęp z 30.08.2020]
Hollmann 2013	Hollmann M. et al.; Impact of Influenza on Health-Related Quality of Life among Confirmed (H1N1)2009 Patients; <i>PLoS ONE</i> 2013 8(3): e60477
Iuliano 2018	Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., ... & Wu, P. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. <i>The Lancet</i> , 391(10127), 1285-1300.
ISPOR 2018	Mauskopf J. et al.; ISPOR Task Force Report, Economic Analysis of Vaccination Programs; <i>Value in Health</i> 21 (2018) 1133-1149
Kovács 2014	Kovács G, Kovács G, Kaló Z, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Kyncl J, Csohan A, Csohan A, Pistol A, Pistol A, Leleka M, Leleka M, Kipshakbaev R, i in. (2014) Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> 10(2):428–440.
Kuchar 2017	Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. Grypa. W: XI, Choroby zakaźne. D. Wybrane choroby wirusowe, <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2017: 2363-2369
Newall 2018	Newall A. et al.; WHO guide on the economic evaluation of influenza vaccination; <i>Influenza Other Respi Viruses</i> . 2018;12:211–219.
NIZP-PZH 2020	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Szczepionka przeciwko grypie. Pozyskano z: http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/ , [dostęp z dn. 23.07.2020]
Makowiec-Dyrda 2016	Makowiec-Dyrda, M., & Tomasz, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. <i>Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce</i> .
Meier 2015	Meier G., Gregg M., Poulsen Nautrup B. (2015) Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccination in at-risk adults and the elderly: An updated analysis in the UK. <i>J. Med. Econ.</i> 18(9):746–761
Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka	Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka, ogólnopolski program zwalczania grypy, Kraków 2019.
MPZ 2018	Ministerstwo Zdrowia. (2018). Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób zakaźnych (z wyłączeniem HIV i WZW). Pozyskano z: http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob-2018/ , [dostęp z 23.07.2020]
OECD 2018	Organisation for Economic Cooperation and Development. (2018). Influenza vaccination rates. Pozyskano z: https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm , [dostęp z 23.07.2020]
Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy . Szczepienia w aptekach. http://opzg.pl/aktualnosci/szczepienia-w-aptkach/125 [Dostęp: 06.08 2020 r.]
Podsumowanie sezonu grypowego 2019/2020	Podsumowanie sezonu grypowego 2019/2020. http://www.ptchp.org/index.php/aktualnosci-i-ogloszenia/432-biezacy-raport-zachorowan-na-grype-2 [dostęp 06.08.2020 r.]
Pradas Velasco 2009	Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárate M. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. <i>Gac Sanit.</i> 2009 Mar-Apr;23(2):104-8.
Raport AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej, Warszawa, kwiecień 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_grypy.pdf [data dostępu 06.08.2020 r.]
Rekomendacja nr 90/2017	Rekomendacja nr 90/2017 z dnia 28.12.2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 90/2017 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/REK/RP_VaxiGrip_90_2017_KW.pdf [data dostępu 06.08.2020]
Rekomendacja nr 42/2019	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”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/065/REK/RP_42_2019_Fluenz-Tetra_KW.pdf [data dostępu 06.08.2020]

- Rondy 2017** Rondy M, El Omeiri N, Thompson M, et al., Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies, *J Infect* 2017 Nov;75(5):381-394.
- Shropshire 2013** Shropshire A, M, Brent-Hotchkiss R, Andrews U, K, Mass Media Campaign Impacts Influenza Vaccine Obtainment of University Students, *Journal of American College Health*, vol. 61, no. 8, 2013.
- Stanowisko RP nr 163/2017** 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/SRP/U_50_560_stanowisko_163_VaxigripTetra_art_35.pdf [data dostępu 06.08.2020]
- Stanowisko RP nr 44/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 03.06.2019 r. 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/065/SRP/U_21_190_190603_s_44_FLUENZ_TETRA_w_ref_zacz.pdf [data dostępu 06.08.2020]
- Szczekliak 2018** Szczekliak A. (2018). Interna Szczekliak 2018. Medycyna Praktyczna.
- WHO 2009** World Health Organization. (2009). Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10, X Rewizja, Tom I. Pozyskano z: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tom1_56a8f5a554a18.pdf, [dostęp z 23.07.2020]
- WHO 2018** World Health Organization. (2018). Influenza (Seasonal). Fact sheets. Pozyskano z: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)), [dostęp z 23.07.2020]
- Wojtyniak 2018** Wojtyniak B., Goryński P. (2018). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
- Wytyczne EMA** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines. Non-clinical and Clinical Module. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf [dostęp z 30.08.2020]
- Yoo 2010** Yoo B-K, Holland M, L, Bhattacharya J, et al., Effects of Mass Media Coverage on Timing and Annual Receipt of Influenza Vaccination among Medicare Elderly, *HSR: Health Services Research* 45:5, Part I (October 2010).
- Zachorowania na grypę w Polsce** Zachorowania na grypę w Polsce: <http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [data dostępu 06.08.2020 r.]
- Zanettini 2020** Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. 24.06.2020 <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817> [dostęp z 03.08.2020]

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu zdrowotnego. Influvac tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób dorosłych w wieku 18. do 64. roku życia.
[REDACTED]
Wersja 2.0. Kraków – lipiec 2020
- Zał. 2. Analiza wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej. Influvac tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób dorosłych w wieku 18. do 64. roku życia.
[REDACTED] Wersja 2.0.
Kraków – lipiec 2020