

## Rekomendacja nr 56/2020

z dnia 17 sierpnia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 amp. strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat, **pod warunkiem** kwalifikacji produktu do wspólnej grupy limitowej, uwzględniającej szczepionki czterowalentne i trójwalentne, obniżenia ceny produktu i zaproponowania instrumentu podziału ryzyka zgodnie z uwagami w niniejszej rekomendacji.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne i refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu i jednocześnie wzięcie pod uwagę kwestii ujętych poniżej w uzasadnieniu.

Analiza kliniczna na podstawie badania rejestracyjnego INFQ3001, porównującego immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką Influvac w populacji osób dorosłych, wykazała, że pod względem oceny średniej geometrycznej miana przeciwciał oznaczonego w teście zahamowania hemaglutynacji szczepionka 4-walentna w porównaniu ze szczepionkami 3-walentnymi (Influvac) wykazuje nie gorszą odpowiedź w stosunku do szczepów wirusa nieróżniących się pomiędzy szczepionkami (analiza non-inferiority) oraz lepszą odpowiedź w stosunku do szczepu B, nieobecnego w szczepionce trójwalentnej (analiza superiority). 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. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.

Warto zauważyć, że badanie INFQ3001 włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczyło szerszej populacji pacjentów – tj. od 18 r.ż., ale bez wskazania górnej granicy

wiekowej uczestników. Analizy przeprowadzono w populacji osób do 60 r.ż. włącznie (zawarte w dokumentacji wnioskodawcy) oraz od 61 r.ż. wzwyż. Wyniki w subpopulacji pacjentów starszych, niż wnioskowana, choć nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy, również wskazują na skuteczność ocenianej technologii.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Inluvac Tetra nie przewiduje górnej granicy wiekowej pacjentów, a dotychczas przeprowadzane analizy Agencji dot. ocenianego problemu zdrowotnego, jak również dostępne wytyczne kliniczne wskazują populację pacjentów starszych jako podstawową grupę wysokiego ryzyka poważnych powikłań pogrypowych, wymagającą szczepień w pierwszej kolejności. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, ryzyko powikłań wzrasta w populacji osób z chorobami przewlekłymi (m. in. układu oddechowego, sercowo naczyniowego, nerek, wątroby, układu nerwowego, chorobami metabolicznymi, poważną otyłością), a także w populacji z obniżoną odpornością z powodu choroby lub leczenia, po udarze mózgu oraz u pacjentów objętych szeroko pojętą opieką długoterminową. Przedstawione powyżej grupy ryzyka mogą stanowić kryteria priorytetyzacji w dostępie do ocenianego świadczenia i definiować wskazania refundacyjne.

Mając na uwadze potrzeby medyczne ww. grup, Rada Przejrzystości uznała za zasadne poszerzenie populacji docelowej dla Inluvac Tetra przez zniesienie górnej granicy wiekowej. Niniejsze podejście jest słuszne także w ocenie Prezesa Agencji.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę Charakterystykę Produktu Leczniczego Inluvac Tetra oraz wytyczne kliniczne, należy rozważyć rozszerzenie przedziału wiekowego populacji docelowej również w dół i objęcie wskazaniem refundacyjnym populację pediatryczną. Zgodnie z ChPL, możliwe jest stosowanie szczepionki w populacji od 3 roku życia (wskazanie przyjęte w oparciu o wyniki badania INFQ3002, w którym brały udział dzieci w wieku od 3 do 17 lat). Należy jednak podkreślić, że populacja pediatryczna i dowody niej dotyczące nie były przedmiotem niniejszej oceny i nie zostały ujęte we wniosku. Dokonanie zmian we wskazaniu refundacyjnym wywoła konsekwencje finansowe, wobec czego proponowane powyżej zmiany wymagają dodatkowej analizy w przedstawionej grupie wiekowej.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie szczepionki Inluvac Tetra u dorosłych pacjentów w miejsce braku szczepień jest [redacted]. Powyższe porównanie wykazało, że oceniana technologia [redacted].

[redacted] Porównanie Inluvac Tetra ze szczepionkami nier refundowanymi wykazało [redacted] po stronie płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, przy jednoczesnym spadku kosztów po stronie świadczeniobiorców. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika, którego wielkość jest trudna do wiarygodnego oszacowania ze względu na niepewność związaną z poziomem zaszczepienia populacji docelowej. Mając na uwadze powyższe wyniki, jak również dotychczasową średnią cenę ocenianego produktu, Prezes Agencji uważa za konieczne obniżenie kosztów szczepionki.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inluvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność to 50%, a kategoria dostępności refundacyjnej: dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11) jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

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

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny w 2017r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w 2018 r. 5 239 585 takich przypadków (NIZP-PZH 2019). Średnia zapadalność na 100 tys. ludności w ciągu roku 2017 wynosiła 36,20 przypadków, natomiast w 2018 r. 37,93 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2017 do 30 kwiecień 2018) zapadalność wyniosła 55,16 przypadków na 100 tys. ludności (NIZP-PZH 2019). W grupie wiekowej 0-4 lat liczba zachorowań/ i podejrzeń zachorowania na grypę w Polsce w 2018 wynosiła 1 161 314, a od 1 stycznia do 7 marca 2019 -338 779.

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

## Alternatywna technologia medyczna

W analizach wnioskodawcy za komparatory przyjęto placebo (brak działania) lub inną dowolną inaktywowaną szczepionkę. Podejście to jest zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

Obecnie w populacji docelowej nie ma w pełni refundowanej szczepionki przeciw grypie. Jedyna refundowana szczepionka Vaxigrip Tetra, 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, Flucelvax Tetra, Vaxigrip Tetra oraz szczepionki 3-walentne inaktywowane (Influvac, Preflucel).

## Opis wnioskowanego świadczenia

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 trójwartentna 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Influvac Tetra jest zalecany w profilaktyce grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne INFQ3001 (Van de Witte 2018; badanie rejestracyjne), które dotyczyło porównania immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Influvac Tetra (QIV, ang. quadrivalent influenza vaccine - czterowalentna szczepionka przeciw grypie) ze szczepionką Influvac (TIV, ang. trivalent influenza vaccine - trójwalentna szczepionka przeciw grypie; ze szczepem B linii Victoria lub ze szczepem B linii Yamagata) w populacji osób dorosłych. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w okresie 7 i 22 dni, dodatkowo bezpieczeństwo (poważne działania niepożądane oraz nowe choroby przewlekłe) - do 183 dni. Liczba pacjentów wynosiła: Grupa QIV – 1538, Grupa TIV(Vic) – 221, Grupa TIV (Yam) – 221 osób. Ocena jakości badania INFQ3001 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration wykazała niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

### Skuteczność kliniczna

W badaniu INFQ3001 pod względem oceny średniej geometrycznej miana przeciwciał oznaczonego w teście zahamowania hemaglutynacji wykazano, że szczepionka 4-walentna Influvac 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.

### Bezpieczeństwo

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 niski i porównywalny w obu grupach.

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.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Influvac Tetra, 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 trójwalentną 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 działania niepożądane po zaszczepieniu to ból w miejscu zaszczepienia.

Do bardzo często występujących ( $\geq 1/10$ ) zdarzeń niepożądanych należą: ból głowy, uczucie zmęczenia, reakcja miejscowa: ból.

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Influvac Tetra.

#### *Ograniczenia*

- Badanie RCT INFQ3001 nie oceniało klinicznie istotnych punktów końcowych. 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.
- Uczestnicząca w badaniu INFQ3001 populacja jest szersza niż wnioskowana (w badaniu brały udział również osoby w wieku 65+), aczkolwiek przedstawiono wyniki dla subpopulacji w wieku 18-60 lat – zbliżonej, choć nie w pełni zgodnej z populacją wnioskowaną.
- Czas obserwacji w badaniu INFQ3001 w zakresie skuteczności jest krótki (7 i 22 dni) i służył do oceny immunogenności szczepionek.
- Porównanie zostało przeprowadzone z jedną szczepionką trójwalentną - Influvac, natomiast na rynku są dostępne szczepionki 4-walentne i inna szczepionka trójwalentna - Preflucel, czyli porównanie zostało przeprowadzone tylko z jednym z dostępnych komparatorów. W analizie klinicznej nie rozważano porównania pośredniego immunogenności i bezpieczeństwa względem innych szczepionek.
- Nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników dotyczących bezpieczeństwa.
- Nie przedstawiono wyników badań dot. skuteczności praktycznej ocenianego preparatu. W kryteriach włączenia były uwzględnione badania randomizowane i badania porównawcze, jednak nie odniesiono się do wyników wyszukiwania w tym zakresie.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

W ramach analizy ekonomicznej oceniono efektywność kosztową refundacji aptecznej produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób w wieku od 18 do 64 lat względem:

- braku szczepień – zastosowano technikę kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA)
- innych dowolnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie dostępnych na rynku (Influvac Tetra i Vaxigrip Tetra) – zastosowano technikę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie (przy czym odstąpiono od prezentacji wyników z perspektywy społecznej w niniejszej rekomendacji).

#### Influvac Tetra vs brak szczepień (CUA)

Przedstawiono dwa warianty tej analizy – populacyjny, w którym oprócz kohorty populacji docelowej uwzględniono populację ogólną (2 letni horyzont czasowy) oraz wariant, w którym rozpatrywano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej (1 roczny horyzont czasowy) – przedstawiony poniżej.

Analiza wykazała, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest

Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi: [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Oznacza to, że technologia [redacted]

Wartość progowa ceny zbytu netto szczepionki, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: [redacted]
- z perspektywy wspólnej: [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla porównania wnioskowanej interwencji z brakiem szczepień. Największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęta wartość utraty QALY związanego z epizodem grypy. [redacted]

### Influvac Tetra vs szczepionki nier refundowane (CMA)

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 nier refundowanych 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].

Cena zbytu netto za opakowanie Influvac Tetra, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania analizowanej interwencji a komparatorem jest równa zero wynosi z perspektywy wspólnej [redacted].

Dla porównania szczepionki Influvac Tetra ze szczepionkami nier refundowanymi nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

#### *Ograniczenia*

- Istotnym ograniczeniem analizy jest przedstawienie przez wnioskodawcę uproszczonej analizy opłacalności, która nie zawiera elementów modelowania (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 (ang. 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].
- Znaczącym ograniczeniem 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.
- Z uwagi na uproszczenie analizy, w oszacowaniu skumulowanej liczby QALY utraconych z powodu grypy wnioskodawca uwzględnił jedynie spadek użyteczności stanu zdrowia w trakcie epizodu grypy, zaś pominął 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.
- W analizach ograniczono się jedynie do wskazania szczepionki trójwalentnej Influvac oraz dwóch szczepionek czterowalencych (poza szczepionką Influvac Tetra): Vaxigrip Tetra

i Fluarix Tetra, podczas gdy do obrotu w Polsce dopuszczona jest również szczepionka czterowalentna Flucelvax Tetra.

- Wątpliwości budzi sposób określenia przez wnioskodawcę 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.
- Zidentyfikowano kilka braków w analizie, powodujących niespełnienie 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. Dotyczyły one m.in. braku przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia oraz braku probabilistycznej analizy wrażliwości.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

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

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

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji preparatu 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, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy społecznej, przy czym odstąpiono od ich prezentacji w niniejszej rekomendacji. Liczebność pacjentów, którzy otrzymają szczepionkę Influvac Tetra oszacowano na 133 706 osób w pierwszym roku oraz 148 562 w drugim roku.

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

[redacted]

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

#### Ograniczenia

- Wątpliwości budzi oszacowana liczebność populacji. 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. Zwiększenie tego parametru było testowane w ramach analizy wrażliwości. 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. 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. Bardzo prawdopodobne, że ta tendencja obejmie też osoby młodsze, szczególnie w obecnej sytuacji epidemicznej w Polsce.
- Obecnie w Polsce dopuszczone do obrotu są również inne szczepionki przeciw grypie: Influvac Tetra, Fluarix Tetra, Flucelvax Tetra, Influvac i Vaxigrip Tetra. 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”. 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.
- 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. 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. Z uwagi na fakt, że przeznaczeniem obu szczepionek jest zapobieganie zachorowaniom na grypę oraz podobną skuteczność obu szczepionek (oba produkty stanowią szczepionki 4-walentne inaktywowane) bardziej zasadne byłoby

umieszczenie obu produktów w jednej grupie limitowej. Do powyższego wniosku przychyliła się również Rada Przejrzystości w swoim stanowisku.

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

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka, jednak należy podkreślić, że

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne krajowe i 7 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki grypy, autorstwa:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019)
- Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2019/2020
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020)
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2019) - Stany Zjednoczone
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2020/2021 - Wielka Brytania
- National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2019/2020 - Kanada
- World Health Organization (WHO) 2019/2020 - świat
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2018) - Stany Zjednoczone
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) - Wielka Brytania

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC 2020) - Europa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono. 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.

Eksperti 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.

Eksperti 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, wydaną przez Haute Autorité de Santé (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 (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 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  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

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.

Komitet ubolewa nad brakiem dowodów klinicznych dotyczących stosowania szczepionki Influvac Tetra u dzieci w wieku poniżej 3 lat, w przeciwieństwie do innych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek. Podkreśla rozbieżności między różnymi dostępnymi szczepionkami pod względem grupy wiekowej i potencjalne ryzyko niewłaściwego użycia związane z tą różnicą.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Influvac [REDACTED]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.07.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.724.2020), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszona 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Influvac Tetra (Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy)) inaktywowana we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Influvac Tetra (Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy)) inaktywowana we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 - 64 lat.
2. Raport nr OT.4330.14.2020. Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Influvac Tetra we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 7.08.2020 r.