



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
szczepionki VaxigripTetra  
we wskazaniu:**

czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca  
życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz  
od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia  
w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy  
wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są  
zawarte w szczepionce

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.10.2021

Data ukończenia: 8 lipca 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi Pasteur Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur Sp. z o.o. w 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:** Sanofi Pasteur Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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** nie dotyczy.

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

<b>AAAAI</b>	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
<b>AAP</b>	ang. American Academy of Pediatrics
<b>ACIP</b>	ang. Advisory Committee on Immunization Practices
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ARDS</b>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome)
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>Bd</b>	brak danych
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznych
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CUA</b>	analiza użyteczności-kosztów
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>ECDC</b>	ang. European Centre for Disease Prevention and Control
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GMT</b>	średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (ang. geometric mean titres)
<b>GMTR</b>	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA (miana przed i po szczepieniu)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAI</b>	ang. hemagglutination inhibition assay
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>ILI</b>	zachorowania grypopodobne (ang. Influenza-Like Syndrome)
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>JVCI</b>	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRLwP</b>	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NACI</b>	National Advisory Committee on Immunization
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NH</b>	półkula północna (ang. northern hemisphere)

<b>NICE</b>	ang. National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
<b>NPS</b>	Narodowy Program Szczepień
<b>OECD</b>	Organisation for Economic Cooperation and Development
<b>OPZG</b>	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POZ</b>	podstawowa opieka zdrowotna
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year)
<b>QIV</b>	czterowalentna szczepionka przeciwko grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine)
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk (ang. risk difference)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RT-PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcription-polymerase chain reaction)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>SH</b>	półkula południowa (ang. southern hemisphere)
<b>TIV</b>	trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine)
<b>UCZ</b>	Urzędowa Cena Zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPRL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WHO UMC</b>	WHO Uppsala Monitoring Centre

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	29
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	32
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>33</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3.	Komentarz Agencji .....	53
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>55</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	60
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>67</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	74
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	75
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.3.	Komentarz Agencji .....	76
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>77</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>79</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>92</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami 10.05.2021 r.  
PLR.4500.706.2021.RB

---

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108
  - Wnioskowane wskazanie:

Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.
- 

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:

- 50%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
- 
- [redacted]
- 
- [redacted]
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon, Francja

---

Wnioskodawca:

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.  
Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa  
Polska

---





### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>VaxigripTetra</b> , czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	J07BB02 Szczepionka przeciw grypie
<b>Substancja czynna</b>	<p><u>Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*:</u></p> <p>A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – podobny szczep (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909) 15 m krogramów HA**</p> <p>A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – podobny szczep (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208) 15 m krogramów HA**</p> <p>B/Washington/02/2019 – podobny szczep (B/Washington/02/2019, typ dziki) 15 m krogramów HA**</p> <p>B/Phuket/3073/2013 – podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki) 15 m krogramów HA**</p> <p style="text-align: right;">w dawce 0,5 ml</p> <p>* namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad ** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (dla Półkuli Północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2020/2021.</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.
<b>Dawkowanie</b>	<p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p><u>Dorośli:</u> jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9. lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.</li> <li>niemowlęta poniżej 6. miesięcy życia: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Domięśniowa, podskórna Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.

Źródło: ChPL VaxigripTetra na sezon 2020/2021, data dostępu 30.06.2021 r.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 14 listopada 2016 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,</li> <li>• bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL VaxigripTetra na sezon 2020/2021, data dostępu 30.06.2021 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy VaxigripTetra był przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku 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) oraz w 2020 roku we wskazaniu:

(zlecenie 184/2020 w BIP Agencji).

Zarówno Rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska RP wydane w powyższych sprawach były pozytywne.

W ocenie prezesa AOTMiT wyniki oceny immunogenności szczepionek czterowalentnych (QIV) w ramach analizowanych przeglądów wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia, szczepionki QIV skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: i jednego szczepu typu B.

Należy zauważyć, iż obecnie oceniana populacja była objęta oceną Agencji w 2020 r.

Ponadto ocenie Agencji podlegały dwie inne czterowalentne 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).
- Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat (zlecenie nr 162/2020).

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 przeciw grypie

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>VaxigripTetra</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2020 z dnia 5 października 2020 r.</b>	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra</b> , czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, (...), we wskazaniu:  w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u> Zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie może być szczególnie ważne w dobie panującej obecnie epidemii wirusa SARS-CoV-2.
<b>Rekomendacja nr 70/2020 z dnia 5 października 2020 r. Prezesa Agencji</b>	<b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra</b> , czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, (...) we wskazaniu:  w kategorii dostępności: lek

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie. Analiza wpływu na budżet wykazała obciążenie finansowe dla płatnika publicznego, którego rząd wielkości w ocenie Agencji może być nawet większy niż wykazany w analizie. Z tego względu można byłoby rozważyć zaimplementowanie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wyniki oceny immunogenności szczepionek czterowalentnych (QIV) i trójwalentnych (TIV) w ramach przeglądów Moa 2016 i Huang 2020 były zbliżone i wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych (Moa 2016), jak i dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia (Huang 2020), szczepionki QIV skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych. Wyniki obu przeglądów potwierdziły, że QIV, jak i TIV charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa, ale szczepionki QIV cechowały się istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu iniekcji. W badaniu Pepin 2019 wykazano przewagę VaxigripTetra względem placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny typ wirusa typu A i typu B, a także dla poszczególnych wirusów typu A (H1N1, H3N2) i wirusa typu B linii Yamagata, ale nie była istotnie statystycznie lepsza względem zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną wirusem typu B linii Victoria. Odnotowano również przewagę szczepionki nad placebo pod kątem analizowanych powłok związanych z grypą. Wyniki badań dotyczących immunogenności wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych, jak i w populacji dziecięcej obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazuje [redacted] VaxigripTetra w porównaniu z placebo, niezależnie od perspektywy obliczeń czy też faktu uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy mieć na uwadze, że obliczenia Agencji wykazują zmianę wnioskowania w przypadku wariantu bez RSS z perspektywy wspólnej. Zastrzeżenie budzi fakt, że konstrukcja przedstawionego modelu jest inna niż zalecana przez WHO oraz ISPOR, jak również fakt [redacted].</p> <p>[redacted] Analiza wpływu na budżet wykazała [redacted] obciążenie finansowe dla płatnika publicznego, którego rząd wielkości w ocenie Agencji może być nawet większy niż wykazany w analizie. Z tego względu można byłoby rozważyć zaimplementowanie dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka. Ponadto wzięto pod uwagę, że wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają szczepienia ochronne przeciwko wirusowi grypy, uznając je za najbardziej skuteczny sposób zapobiegania zachorowaniom na grypę, a tym samym zmniejszający ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, które również mogą generować koszty dla systemu ochrony zdrowia. Pozytywne podejście do refundacji szczepionki VaxigripTetra w analizowanej populacji prezentują również odnalezione rekomendacje refundacyjne. Z uwagi na powyższe w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej należy uznać za zasadne.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra</b>, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, (...), 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, 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 powłok pogrypowych oraz hospitalizacji).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 90/2017 z dnia 28 grudnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra</b>, 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, 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 trójwalentnymi wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie zwiększenia seroprotekcji i serokonwersji na korzyść wnioskowanej technologii medycznej. Niemniej jednak analizę tę 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.ż., które potwierdzają wyniki 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>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>
<b>Influvac Tetra</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra</b> (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 we wskazaniu: profilaktyka grypy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach wspólnej grupy limitowej, obejmującej szczepionki przeciw grypie na sezon 2020/2021, opracowane zgodnie z zaleceniami WHO i UE i dostępne w Polsce, zarówno czterowalentne, jak i trójwalentne i wydawanie ich za odpłatnością 50%, pod warunkiem rozszerzenia przedziału wiekowego zgodnie z ChPL, to jest na dorosłych i dzieci od 3 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Grupa wiekowa 18 – 64 lat nie jest grupą wysokiego ryzyka ciężkich konsekwencji infekcji grypowej.</p> <p>Aby zminimalizować ryzyko poważnych problemów diagnostyczno-leczniczych nałożenia się dużej częstości zachorowań na grypę z epidemią Covid-19, należy przeprowadzić akcję promocyjną i masowe szczepienia przeciw grypie traktując to jako zadanie priorytetowe dla systemu opieki zdrowotnej.</p> <p>Dla uzyskania wysokiego odsetka wyszczepień na grypę należy zadbać, aby szczepionka była możliwie tania dla pacjentów.</p> <p>Brak jest badań naukowych dowodzących, iż szczepionki 4-walentne cechują się lepszymi wynikami istotnych dla pacjenta punktów końcowych, niż szczepionki trójwalentne.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra</b>, 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, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac 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(...), 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>ryzyka mogą stanowić kryteria priorytetyzacji w dostępie do ocenianego świadczenia i definiować wskazania refundacyjne.</p> <p>Mając na uwadze potrzeby medyczne ww. grup, Rada Przejrzystości uznała za zasadne poszerzenie populacji docelowej dla Influvac Tetra przez zniesienie górnej granicy wiekowej. Niniejsze podejście jest słuszne także w ocenie Prezesa Agencji.</p> <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę Charakterystykę Produktu Leczniczego Influvac 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.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest skuteczniejsze i droższe. Powyższe porównanie wykazało, że oceniana technologia jest efektywna kosztowo jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Porównanie Influvac Tetra ze szczepionkami nier refundowanymi wykazało dodatkowe koszty 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.</p>
<b>Fluenz Tetra</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra,</b> szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa, aerozol do nosa, (...)), we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, w ramach nowej grupy limitowej, 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 do istniejącej grupy limitowej.</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 rekomendowanymi przez liczne towarzystwa naukowe. Zdaniem Rady, cena proponowanej szczepionki nie powinna odbiegać od ceny refundowanej szczepionki 4 - walentnej.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja nr 42/2019 z dnia 5 czerwca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra,</b> szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka lub 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>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.</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 ryzyka 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> <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 5,9 mln PLN</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>w ostatnim roku analizy). Parametrem, który może mieć szczególny wpływ na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego w związku z refundacją szczepionki, jest roczny poziom wyszczepialności. 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 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	247.0, Szczepionki przeciw grypie
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do czynnego uodpornienia dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane stanowi zawężenie względem wskazania zarejestrowanego obejmującego zapobieganie grypie u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia i dorosłych. Obecnie wnioskowana populacja obejmuje dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia oraz dzieci od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia.

W 2020 r. szczepionka była oceniana we [REDAKTOWANE] i otrzymała pozytywną opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości. Obecnie produkt VaxigripTetra jest dostępny w ramach refundacji dla części wnioskowanej wówczas populacji. Aktualnie VaxigripTetra jest refundowana w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa A oraz dwa podtypy wirusa B, które są zawarte w szczepionce w populacji osób powyżej 65. r.ż., profilaktyce grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 mies. życia do 60 mies. życia oraz u osób w wieku od 18. r.ż. do 65 r.ż. z grup ryzyka.

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra będzie ona dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy za odpłatnością 50%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

## Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu w ramach istniejącej grupy limitowej: 247.0, Szczepionki przeciw grypie, w której szczepionka VaxigripTetra jest już refundowana, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

## 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	+++	++	+
Rezerwuar zwierzęcy	tak	nie	nie
Rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Grypę sezonową wywołuje najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy typu 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, osób 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].

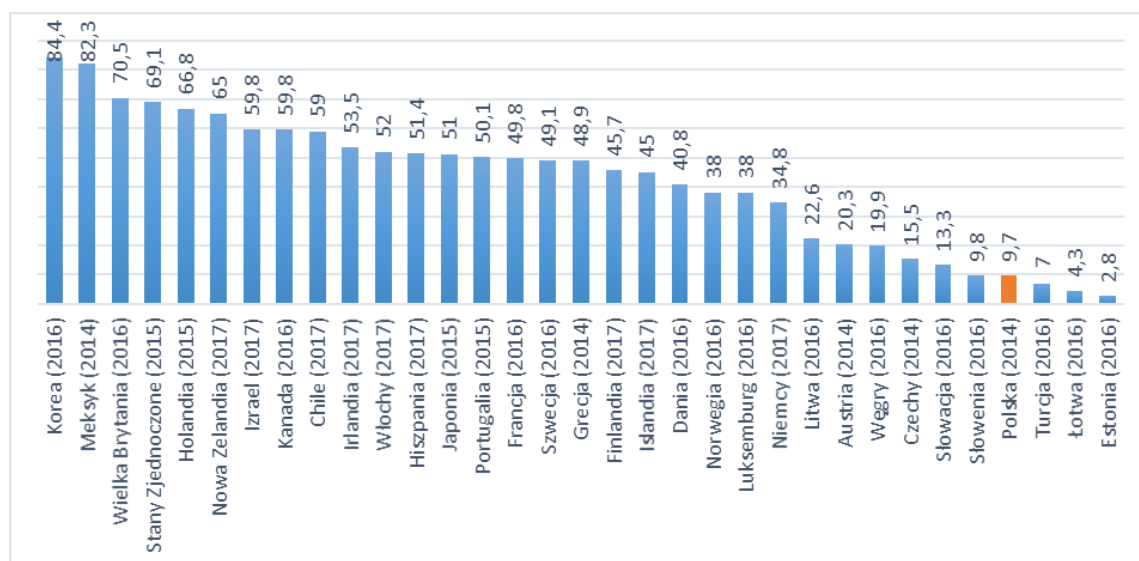
Zakażenie wirusem grypy jest przenoszony najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub ręce [Kuchar 2017].

## 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.) (Rysunek 1) [OECD 2018].



Rysunek 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]

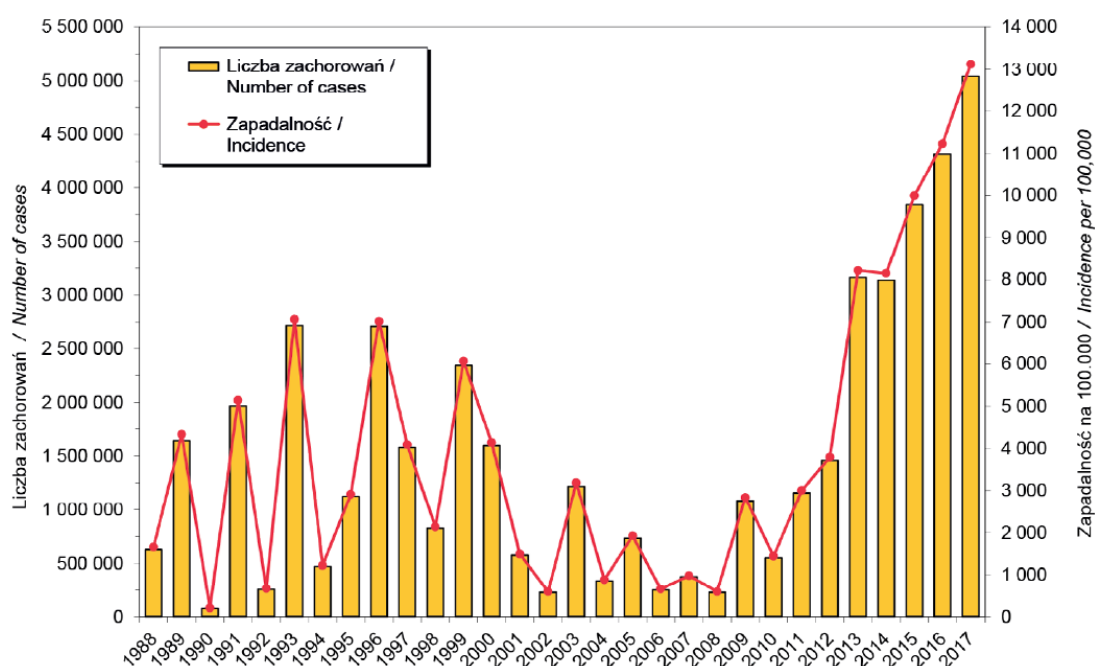
Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Dane te pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych



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 r.) – 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]

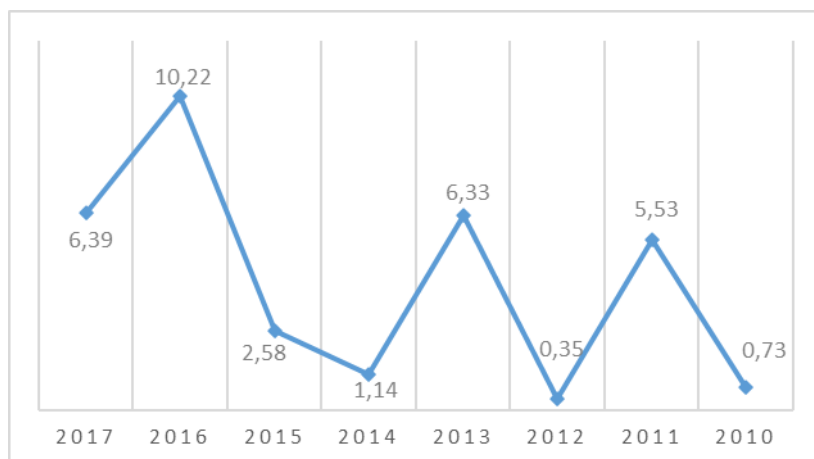
Zgodnie z najnowszym raportem NIZP-PZH, w 2017 r. zgłoszono największą od trzydziestu lat liczbę zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a z porady lekarskiej w tym zakresie skorzystało 5 043 491 osób (Rysunek 2), a w 2018 r. 5 239 585 osób. Analizując dane w zakresie zapadalności autorzy raportu 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. [Wojtyński 2018, NIZP-PZH 2020]



**Rysunek 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 podejrzewania 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 potwierdzoną 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. (Rysunek 3).



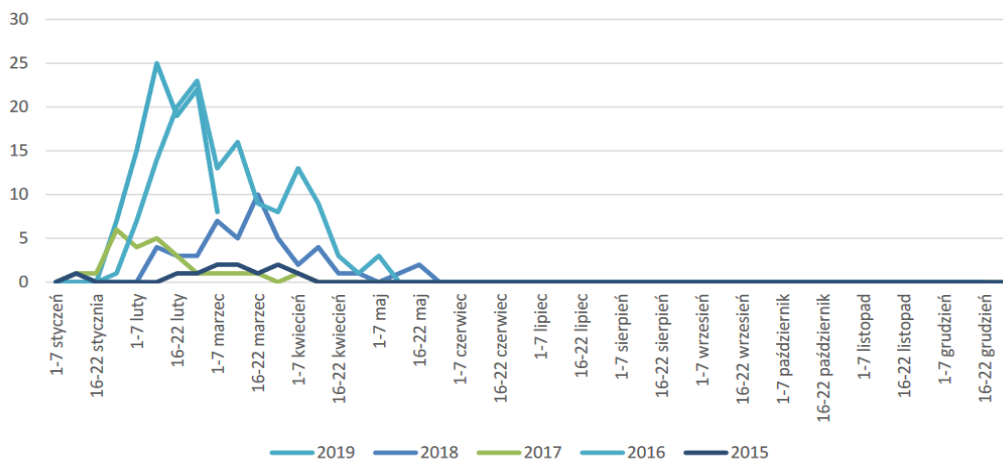
**Rysunek 3. Zapadalność (na 100 tys. osób) na grypę w Polsce w latach 2010-2017 (dot. przypadków potwierdzonych laboratoryjnie), na podstawie danych NIZP-PZH**

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 przyczyna zgonu może być odnotowywana jako jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia 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
<b>Ogółem</b>	<b>103</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>115</b>	<b>4</b>	<b>95</b>	<b>28</b>	<b>87</b>



**Rysunek 4. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (źródło: AWA nr OT.4330.10.2019)**

- **Epidemiologia grypy w sezonie 2020/2021**

W wyniku wprowadzenia obostrzeń epidemiologicznych (masek ochronnych, dezynfekcji rąk i dystansu) zapadalność na grypę w sezonie 2020/2021 była w Polsce o połowę mniejsza niż w sezonie poprzednim. Znacznie spadła liczba hospitalizacji. Nie odnotowano żadnego potwierdzonego przypadku śmierci z powodu grypy. Należy jednak pamiętać, że wirus grypy mutuje i co roku pojawiają się nowe szczepy. Nie należy więc lekceważyć zagrożenia, jakie może nieść za sobą ta choroba zakaźna [Flu&COVID-19 Meeting 2021].

### **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.

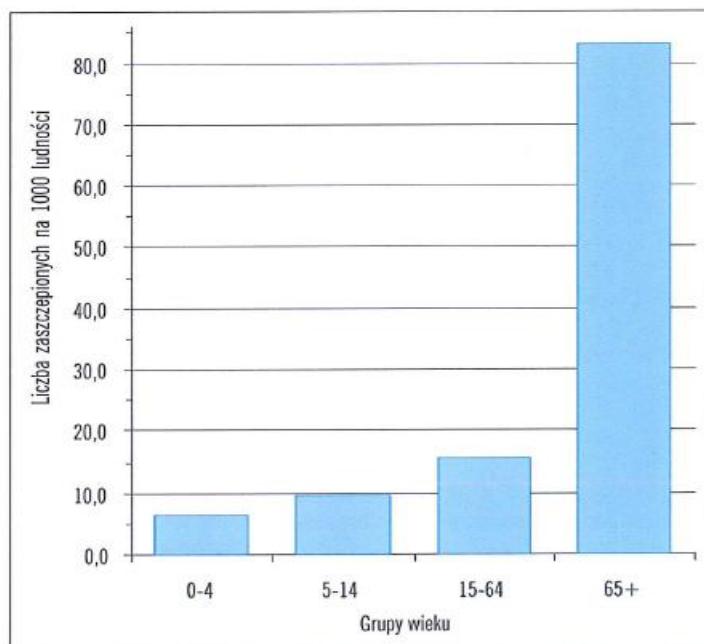
Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne są szczepionki trójwartentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B oraz szczepionki czterowalentne, które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

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego (opinia uzyskana w ramach prac nad raportem w 2020 r.) w roku 2018 najczęściej szczepiło się osób powyżej 65 roku życia (rysunek poniżej). Ponadto Konsultant Krajowy przytoczył dane NFZ, z których wynika, że „w sezonie 2019/2020, 291 968 pacjentów skorzystało z refundowanych szczepień przeciw grypie. To blisko 56 tys. więcej niż w ubiegłorocznym sezonie. Wśród zaszczepionych osób, aż 48% to seniorzy powyżej 75. roku życia.”



**Rysunek 5. Szczepienia przeciw grypie w 2018 r. według grup wieku (dane NIZP-PZH przekazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego)**

#### **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]

### **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  $\geq 65$  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/m<sup>2</sup>),
- 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. [Szczeklik 2018]

### **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. Do dnia zakończenia prac nad analizą nie otrzymano oszacowań przeprowadzonych przez ankietowanych ekspertów.

Populację wnioskowaną stanowią dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych GUS o strukturze ludności według wieku i płci w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Stan i struktura ludności według wieku i płci**

Rok	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba dzieci od 0. do 24. miesiąca życia	1 121 533	1 149 976	1 167 837	1 159 025	1 110 263
Liczba dzieci od ukończenia 60. miesiąca do 18. roku życia	5 015 155	5 024 501	5 018 789	5 030 242	5 051 403

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 21-23 czerwca 2021 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepień ochronnych przeciwko grypie przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLRwP) (<https://www.klrwp.pl/pl/>)
  - Państwowy Zakład Higieny Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (<https://szczepienia.pzh.gov.pl/>)
  - Ogólnopolski program zwalczania grypy (OPZG) (<https://opzg.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://cukrzyca.info.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) (<https://ptmr.info.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP) (<https://ptp.edu.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWakc) (<http://ptwakc.org.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (<https://www.cdc.gov/>)
  - American Academy of Emergency Medicine (AAEM) (<https://www.aaem.org/>)
  - American Academy of Pediatrics (AAP) (<https://www.aap.org/>)
  - Australian Government Department Of Health (<https://www.health.gov.au/>)
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/>)
  - Global Initiative for Asthma (<https://ginasthma.org/>)
  - Health and Safety Executive (HSE) (<https://www.hse.gov.uk/>)
  - Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JVCI) (<https://www.gov.uk/>)
  - Melbourne Vaccine Education Centre (MVCE) (<https://mvec.mcri.edu.au/>)
  - National Advisory Committee on Immunization (NACI) (<https://nccid.ca/>)
  - National Institute for Communicable Diseases (NICD) (<https://www.nicd.ac.za/>)
  - World Health Organization (WHO) (<https://www.who.int/>)

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Analiza stanowi aktualizację wytycznych z raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4330.15.2020 VaxigripTetra z 2020 r.

Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze publikacje z okresu ostatnich 3 lat. Opisano 14 dokumentów wytycznych w tym 7 rekomendacji polskich (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Pediatrii (PTP), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) i rekomendacje opracowane przez ekspertów FluForum 2019, FLU KOMPAS POZ – ADULTS 2020 oraz Flu&COVID-19 MEETING 2021), a także 7 rekomendacji organizacji zagranicznych i międzynarodowych (ACIP 2021, AAP 2021, Australian Government Department Of Health 2021, JVCI 2021/2022, NACI 2020/2021, Public Health England Green Book 2020, WHO 2021/2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2020/2021</b> <b>Flu&amp;COVID-19 MEETING 2021</b>	<b><u>Rekomendacje usprawniające realizację szczepień w sezonie 2021/2020</u></b> Uczestnicy spotkania Flu&COVID-19 MEETING 2021 z uwagi na obecną sytuację epidemiologiczną (szczepienia ochronne na grypę w dobie pandemii COVID-19) rekomendują rozszerzenie zakresu refundacji, a także dostępności do szczepień przeciw grypie w grupie dzieci <b>w wieku 6-24 m.ż. oraz 6-18 r.ż.</b>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2021</p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></p> <p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca coroczne szczepienie przeciw grypie <b>dzieci powyżej 6. miesiąca życia</b> i osób dorosłych. Zalecenie to stanowi jedno z najważniejszych rekomendacji dotyczących szczepień ochronnych u osób chorych na cukrzycę.</p> <p>Każde dziecko z cukrzycą powinno przejść wszystkie aktualnie zalecane szczepienia (C).</p> <p>W Polsce do szczepienia przeciwko grypie można stosować czterowalentne szczepionki podawane domięśniowo (wirus inaktywowany) lub donosowo (szczepionka żywa atenuowana).</p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>C Dowody potwierdzające ze słabo lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z randomizowanych badań klinicznych, z co najmniej jednym poważnym, trzema lub więcej mniejszymi wadami metodologicznymi, które mogą wpływać na uzyskane wyn ki.</li> <li>• Dowody z badań obserwacyjnych o wysokim potencjale błędów systematycznego (takie jak serie przypadków z porównaniem z historyczną grupą kontrolną)</li> <li>• Dowody z serii przypadków lub opisów przypadków</li> </ul> <p>Sprzeczność dowodów z wagą dowodów potwierdzających rekomendacje.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Oświadczenie o konflikcie interesów członków Grupy Roboczej jest dostępne na stronie internetowej: <a href="http://cukrzyca.info.pl">cukrzyca.info.pl</a></p>
<p>Polskie Towarzystwo Pediatriczne i Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii 2020</p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></p> <p>Polskie Towarzystwo Pediatriczne wraz z Konsultantem Krajowym w dziedzinie pediatrii w 2020 roku opublikowało rekomendacje dotyczące opieki ambulatoryjnej nad dziećmi w czasie pandemii COVID-19, wywołanej wirusem SARS-COV-2 odnosząc się jednocześnie do zaleceń w zakresie szczepień ochronnych przeciwko grypie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorzy rekomendacji zalecają szczepienia ochronne przeciwko grypie u dzieci z grup ryzyka, dla których istnieją szczególne wskazania zdrowotne do szczepienia.</li> <li>• Powołując się na zalecenia WHO i Amerykańskiej Akademii Pediatrii (APP) autorzy rekomendują prowadzenie szczepień ochronnych przeciwko grypie <b>u dzieci od 6. do 59 miesiąca życia oraz w grupach ryzyka do 18. roku życia.</b></li> <li>• Ponadto autorzy rekomendują poinformowanie o szczepieniach przeciwko grypie w nadchodzącym sezonie u dziecka i jego rodziny.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</p>
<p>Rekomendacje opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy</p> <p>FLU KOMPAS POZ – ADULTS 2020</p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></p> <p>Celem corocznych szczepień przeciw grypie jest zapobieganie poważnym następstwom zdrowotnym związanym z grypą i jej powikłaniami, w tym hospitalizacjom i zgonom.</p> <p>Szczepionka przeciw grypie jest rekomendowana corocznie wszystkim <b>osobom w wieku 6. miesięcy i starszym</b>, które nie mają przeciwwskazań do szczepień. Szczepienie powinno być oferowane w pierwszej kolejności pacjentom z grup, dla których szczepienia przeciw grypie są szczególnie zalecane.</p> <p>Autorzy rekomendacji powołując się na Canadian Immunization Guide zalecają szczepienia osobom obciążonym wysokim ryzykiem powikłań związanych z grypą lub hospitalizacją, a wśród nich dzieciom z następującymi przewlekłymi schorzeniami zdrowotnymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby serca lub płuc (w tym dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, POChP i astma oskrzelowa);</li> <li>• cukrzyca i inne choroby metaboliczne;</li> <li>• choroby nowotworowe, schorzenia układu odpornościowego (z powodu choroby podstawowej, terapii lub obu tych czynników);</li> <li>• choroby nerek;</li> <li>• niedokrwistość lub hemoglobinopatie;</li> <li>• zaburzenia neurologiczne lub neurorozwojowe (w tym choroby nerwowo-mięśniowe, naczyniowo-nerwowe, neurodegeneracyjne, wady rozwojowe układu nerwowego) oraz zaburzenia napadowe (w przypadku dzieci – drgawki gorączkowe i upośledzenie rozwoju), z wykluczeniem migreny i zaburzeń psychiatrycznych bez towarzyszących zaburzeń neurologicznych;</li> <li>• chorobowa otyłość (wskaźnik masy ciała BMI &gt; 40);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat leczone przez długi czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne ryzyko zespołu Reye'a związanego z grypą.</li> </ul> <p>Autorzy rekomendacji zalecają również szczepienia ochronne przeciwko grypie <b>u wszystkich dzieci w wieku 6 – 59 miesięcy</b>.</p> <p>Eksperti zwracają uwagę na zasadność szczepień u osób, które mogą przenieść grypę na pacjentów należących do grup wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>domownicy niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy (niemowlęta te są w wysokim stopniu zagrożone, a nie mogą otrzymać szczepionki przeciw grypie);</li> <li>wszystkie osoby w gospodarstwie domowym oczekującym na noworodka w sezonie grypowym;</li> <li>osoby sprawujące regularną opiekę nad dziećmi w wieku 6–59 miesięcy, zarówno w domu, jak i poza nim.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji  <u>Źródło finansowania:</u> Praca nie finansowana ze źródeł zewnętrznych.  <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</p>
<p><b>Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2019/2020</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</u></b></p> <p>Szczepienia przeciw grypie zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w związku z przesłankami klinicznymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekłe chorym dzieciom (<b>od ukończenia 6. miesiąca życia</b>) 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;</li> <li>dzieciom z grup ryzyka <b>od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia</b>, 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;</li> <li>dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</li> </ul> </li> <li>w związku z przesłankami epidemiologicznymi – <b>wszystkim osobom od ukończenia 6. miesiąca życia</b> do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowym dzieciom w wieku <b>od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia</b> (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku <b>od ukończenia 6. do ukończenia 60. miesiąca życia</b>);</li> <li>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); 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.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p><b>Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</u></b></p> <p>Wytyczne wymieniają cztery metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, stosowanie leków przeciwwirusowych, izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny. Eksperti stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. 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><u>Medyczne wskazania do szczepień:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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"> <li><b>dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat);</b></li> <li><b>chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia</b> (przewlekłe leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z nadciśnieniem płucnym).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Epidemiologiczne wskazania do szczepień:</u></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zdrowe dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia;</b></li> <li>• pracownicy opieki zdrowotnej: lekarze, pielęgniarki i pozostały personel zakładów opieki zdrowotnej;</li> <li>• osoby sprawujące opiekę domową nad dziećmi w wieku &lt;2lat (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. miesiąca życia.</li> </ul> <p>Dzieci od 6. miesiąca życia do 8. roku życia, szczepione przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu, wymagają podania dwóch dawek w odstępie co najmniej 4 tygodni. Szczepienie powinno rozpoczynać się na początku września, w sytuacji gdy jest to niemożliwe zaleca się podanie szczepionki także w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji. W przypadku dziecka szczepionego w przeszłości dwoma dawkami, w kolejnych sezonach podaje się tylko jedną dawkę szczepionki przeciw grypie.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia (I, A).</li> <li>• Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych (opisanych w niniejszych wytycznych) (I, A).</li> <li>• Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych (I, A)</li> <li>• Zalecane jest, aby lekarz rodzinny wykorzystał sprzyjające warunki w praktyce w celu zachęcenia pacjenta do szczepienia przeciwko grypie (I, A).</li> <li>• Zaleca się stosowanie różnorodnych metod informowania, przypominania i zachęcania pacjenta do szczepień (np. informacje pisemne i słowne w czasie wizyty w gabinecie lub w domu pacjenta, zaproszenia telefoniczne (I, A).</li> </ul> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> I - Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda jest korzystna, skuteczna i przydatna.</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u> A - Dane pochodzące z wielu badań z randomizacją lub z metaanaliz.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2021/2022 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></u></p> <p>W sezonie grypowym 2021/2022 szczepienia przeciwko grypie są rekomendowane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci z grup ryzyka w wielu 2-18 lat</b> Pierwszym wyborem jest atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV). W przypadku gdy, LAIV nie może zostać zastosowana, autorzy rekomendacji zalecają użycie (w następującej kolejności): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ szczepionki czterowalentnej wychodowanej w komórkach (QIVc) (pozbawiona białka jaja kurzego – osoby uczulone na białko jaja kurzego mogą być bezpiecznie szczepione, dotyczy to nawet osób, u których wcześniej wystąpiła reakcja anafilaktyczna)</li> <li>○ szczepionki czterowalentnej wychodowanej z wykorzystaniem jaj kurzych(QIVe)</li> </ul> </li> <li>• <b>dzieci z grup ryzyka poniżej 2. roku życia</b> U dzieci w grupie ryzyka poniżej 2. roku życia, zaleca się szczepionkę czterowalentną wyprodukowaną z wykorzystaniem kurzych jaj (QIVe). Jest to jedyna dostępna szczepionka przeciwko grypie przeznaczona dla dzieci poniżej 2. roku życia.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p><b>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2020/2021 (Kanada)</b></p>	<p><u><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></u></p> <p>Szczepieniem przeciwko grypie w sezonie zachorowań 2020-2021 należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań oraz hospitalizacji związanych z grypą, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dorosłych i <b>dzieci z następującymi przewlekłymi chorobami:</b> zaburzenia serca lub płuc, cukrzyca i inne choroby metaboliczne, nowotwór, stany obniżonej odporności, choroby nerek, niedokrwistość lub hemoglobinopatia, stany neurologiczne lub neurorozwojowe, chorobliwa otyłość, dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia leczone przez długi czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka zespołu Reye'a związanego z grypą;</li> <li>○ <b>wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy;</b></li> </ul> </li> <li>• osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na tych z grup wysokiego ryzyka, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pracowników służby zdrowia i innych placówek opieki medycznej i społecznej;</li> <li>○ dorosłych i dzieci mających kontakt w gospodarstwach domowych z osobami z grup ryzyka; <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przebywających z osobami z grupy ryzyka,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mających kontakt z dziećmi w wieku poniżej 6 miesięcy,</li> <li>▪ członków gospodarstwa domowego spodziewających się noworodka w okresie grypowym;</li> <li>○ osoby opiekujące się regularnie <b>dziećmi w wieku 0-59 miesięcy</b>, zarówno w domu, jak i poza nim;</li> </ul> <p>Szczepionki zalecane w poszczególnych grupach wiekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>od 6. do 23. miesiąca życia</b> – inaktywowane czterowalentne szczepionki przeciw grypie (IIV4) powinny być stosowane u niemowląt bez przeciwwskazań do szczepienia; jeśli szczepionka czterowalentna nie jest dostępna, powinna być stosowana dowolna szczepionka trójwalentna (IIV3);</li> <li>• <b>od 2 do 17 lat</b> – zarówno IIV4, jak i żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (LAIV4), powinny być stosowane u dzieci bez przeciwwskazań do szczepienia, w tym u dzieci z przewlekłymi schorzeniami bez upośledzenia odporności; jeśli powyższe szczepionki nie są dostępne powinny być stosowane szczepionki trójwalentne (IIV3); IIV4 może być stosowana u dzieci, u których przeciwwskazana jest szczepionka LAIV4.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji  <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszali konfliktu interesów</p>
<p><b>American Academy of Pediatrics (AAP) 2020/2021 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></p> <p>Szczepienia zalecane są dla dzieci oraz szczególnych grup osób dorosłych mających kontakt z dziećmi. AAP zaleca coroczne szczepienie przeciwko grypie wśród wszystkich dzieci w wieku <b>od 6. miesiąca życia</b>, włączając niemowlęta urodzone przed terminem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się szczepienia licencjonowanymi szczepionkami przeciwko grypie, odpowiednimi do wieku i stanu zdrowia. Wśród dzieci rekomendowane są inaktywowane szczepionki przeciw grypie (IIV) lub żywe szczepionki atenuowane (LAIV)(rekomendacje oparte na przeglądzie aktualnych dostępnych danych na temat skuteczności szczepionek).</li> <li>• AAP u dzieci bez przeciwwskazań do szczepień nie preferuje żadnej z dostępnych szczepionek przeciwko grypie nad innymi.</li> <li>• Pediatrzy powinni rekomendować preparat dostępny, aby osiągnąć najwyższą wszczepialność w danym sezonie.</li> <li>• <b>Dzieci od 6. do 35. miesiąca życia</b> mogą otrzymać dowolną szczepionkę, odpowiednią dla wieku, dostępną w tym sezonie, w dawce wskazanej dla szczepionki. Żaden produkt nie jest preferowany nad innym. <b>Dzieci w wieku 36 miesięcy (3 lat) i starsze</b> powinny otrzymać 0,5 ml dawki dowolnej dostępnej, odpowiedniej do wieku szczepionki inaktywowanej. Liczba zalecanych dawek szczepionki zależy od wieku dziecka w momencie podania pierwszej dawki oraz historii szczepień. <b>Dzieci od 6. miesiąca życia do 8 lat</b>, które otrzymują szczepionkę przeciw grypie po raz pierwszy lub które otrzymały tylko 1 dawkę, przed 1 lipca 2020 r. lub których historia szczepień jest nieznaną, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki przeciw grypie, najlepiej do końca października. Dzieci, które potrzebują tylko 1 dawki szczepionki, niezależnie od wieku, powinny również zostać zaszczepione do końca października.</li> <li>• Szczepienia przeciwko grypie rekomenduje się w dzieciom z grupy wysokiego ryzyka powikłań pogrypowych oraz osób z ich kontaktu (o ile nie ma przeciwwskazań).</li> <li>• Dzieci, które miały reakcję alergiczną po poprzedniej dawce jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie powinny być skonsultowane z alergologiem, aby ustalić, czy podanie kolejnej dawki szczepionki jest możliwe.</li> <li>• Dzieci z alergią na białko jaja kurzego mogą otrzymać szczepionkę przeciwko grypie bez dodatkowych środków ostrożności (poza przeciwwskazaniami dotyczącymi wszystkich szczepionek).</li> <li>• Ponadto eksperci APP zwracają szczególną uwagę na konieczność szczepień wszystkich osób mających kontakt z dziećmi, w tym również wśród pediatrów i innych pracowników ochrony zdrowia.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji  <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania  <u>Konflikt interesów:</u> Dr Munoz zgłosił konflikt interesów z BioCryst, European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID) i International Neonatal and Maternal Immunization Symposium (INMIS)</p>
<p><b>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2020 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</b></p> <p>Autorzy rekomendacji zalecają szczepienia przeciwko grypie <b>wszystkim osobom powyżej 6. miesiąca życia</b>, u których nie ma przeciwwskazań do szczepienia. Jest to szczególnie ważny aspekt w dobie pandemii COVID 19 mający na celu zmniejszenie obciążenia systemu opieki zdrowotnej.</p> <p>Podatność na grypę sezonową dotyczy osób w każdym wieku, ale szczepienia są szczególnie ważne u osób z grup podwyższonego ryzyka ciężkich powikłań lub hospitalizacji związanych z grypą. W sytuacji gdy dostępność szczepionek jest ograniczona, autorzy rekomendacji zalecają w pierwszej kolejności szczepienia osób z grup wysokiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci od 6. do 59. miesiąca życia,</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci poniżej 18. roku życia, przyjmujące leki zawierające aspirynę lub salicylany (ryzyko zespołu Reya po przechorowaniu grypy),</li> <li>• współdomowników oraz opiekunów osób z grup wysokiego ryzyka.</li> </ul> <p>Szczepienie jest najskuteczniejsze, jeśli zostanie wykonane do końca października, chociaż szczepionka podana w grudniu lub później jest prawdopodobnie równie skuteczna.</p> <p><b>Dzieci w wieku od 6. miesiąca do 8 lat</b>, nie szczepione dotychczas przeciw grypie, wymagają podania dwóch dawek szczepionki w odstępie 4 tygodni. Drugą dawkę można podać do końca października.</p> <p>U osób, które wymagają tylko jednej dawki szczepienia w danym sezonie grypowym, odporność będzie najlepsza przy szczepieniu we wrześniu lub październiku (szczególnie wśród osób starszych).</p> <p>Osoby z alergią na białko jaja kurzego, mogą otrzymać dowolną szczepionkę, Osoby z historią ciężkiej reakcji anafilaktycznej na białko jaja kurzego powinny być nadzorowane w placówce opieki zdrowotnej po zaszczepieniu.</p> <p>W sezonie grypowym 2020/2021 dostępne są inaktywowane szczepionki przeciw grypie, rekombinowane szczepionki przeciw grypie oraz LAIV. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie w standardowej i wysokiej dawce, bez adiuwantu, są dostępne w postaci czterowalentnej. Natomiast szczepionki inaktywowane z adiuwantem są dostępne w postaciach trójwalentnych i czterowalentnych. Rekombinowana szczepionka przeciw grypie i LAIV są dostępne w postaci czterowalentnej.</p> <p>LAIV można stosować donosowo u dzieci <b>w wieku co najmniej 2 lat</b> i u dorosłych do 49. roku życia (bez przeciwwskazań).</p> <p><u>Siła dowodów</u>: brak informacji  <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji  <u>Konflikt interesów</u>: Brak istotnych powiązań finansowych</p>
<p><b>Australian Government Department of Health 2021 (Australia)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</u></b></p> <p>Coroczne szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są dla <b>wszystkich ≥6. miesiąca życia</b>, w szczególności dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowląt i dzieci między 6. miesiącem, a 5. rokiem życia (ze względu na wysokie ryzyko hospitalizacji i wzrastającą zachorowalność po grypie, dotyczy to wszystkich dzieci, nie tylko tych z obciążeniami) (silne rekomendacje),</li> <li>• osób z obciążeniami, które zwiększają ryzyko zachorowania na grypę (także dzieci urodzone przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży)(silne rekomendacje),</li> <li>• pracowników służby zdrowia, opiekunów i domowników osób z grup wysokiego ryzyka (silne rekomendacje).</li> </ul> <p>Dzieciom w wieku <b>od 6. miesięcy do 9. roku życia</b>, które otrzymują szczepionkę pierwszy raz, zaleca się szczepienie dwoma dawkami w odstępie 4 tygodni, a następnie pojedynczą dawką każdego kolejnego roku.</p> <p><b>Osoby w wieku ≥9 lat</b> potrzebują co roku 1. dawki szczepionki, niezależnie od tego, czy kiedykolwiek wcześniej były szczepione przeciwko grypie.</p> <p>Typ szczepionki zależy od wieku. Osoby od 6. miesiąca życia do 65. roku życia powinny otrzymać standardową szczepionkę przeciwko grypie. U dzieci i dorosłych w wieku powyżej 9 lat rekomenduje się standardową lub komórkową szczepionkę przeciw grypie.</p> <p>Wśród stosowanych obecnie na rynku szczepionek Fluarix Tetra oraz VaxigripTetra przeznaczone są dla wszystkich powyżej 6. miesiąca życia, Influvac Tetra przeznaczony jest dla osób powyżej 3. roku życia.</p> <p><u>Siła dowodów</u>: brak informacji  <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji  <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p>
<p><b>Public Health England Green Book 2020 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</u></b></p> <p>Celem programu szczepień przeciwko grypie jest ochrona osób, które są najbardziej narażone na poważny przebieg choroby lub śmierć w przypadku zachorowania na grypę i ograniczenie transmisji zakażenia. Szczepienia powinny obejmować także służbę zdrowia, opiekunów i domowników osób z grup wysokiego ryzyka, tj. osoby, które mają bezpośredni kontakt z pacjentami, w celu ich ochrony i zmniejszenia rozprzestrzeniania się grypy.</p> <p>Według rekomendacji szczepionka na grypę powinna być oferowana przed rozpoczynającym się sezonem grypowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkim od 6. miesiąca życia z grupy ryzyka,</li> <li>• dzieciom nie będącym w grupie ryzyka, które kwalifikują się do szczepienia w ramach trwającego stopniowego rozszerzania programu szczepień dzieci w wieku od 2. do &lt; 17. roku życia.</li> </ul> <p>Stosowanie różnych schematów dawkowania szczepionki przeciw grypie u dzieci zależy od wieku dziecka, wskazań klinicznych, rodzaju oferowanej szczepionki i historii wcześniejszych szczepień przeciw grypie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Dzieci w wieku od 2. do 17. roku życia nie będące w grupie ryzyka</b> Rekomenduje się coroczne szczepienie pojedynczą dawką szczepionki LAIV (u osób bez przeciwwskazań), niezależnie od tego czy dziecko było szczepione wcześniej.</p> <p><b>Dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 2. roku życia z grupy ryzyka</b> Rekomenduje się szczepienia inaktywowaną czterowalentną szczepionką przeciwko grypie. Osobom, które nie były szczepione na grypę wcześniej zaleca się przyjęcie drugiej dawki po co najmniej 4 tygodniach.</p> <p><b>Dzieci w wieku od 2 do 17. roku życia z grupy ryzyka</b> Rekomenduje się szczepienia szczepionką LAIV (jeśli nie ma medycznych przeciwwskazań). U dzieci w wieku od 2 do 9. roku życia, które nigdy wcześniej nie były szczepione, zaleca się podanie drugiej dawki po co najmniej 4 tygodniach od pierwszego szczepienia. Jeśli szczepionka LAIV jest niedostępna i nie ma możliwości podania drugiej dawki (wygaśnięcie serii), można podać drugą dawkę inaktywowanej szczepionki przeciw grypie. Jeśli szczepionka LAIV jest przeciwwskazana należy podać odpowiednią czterowalentną inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie. Szczepionki czterowalentne zapewniają lepszą ochroną niż szczepionki trójwalentne.</p> <p><b>Dzieci urodzone przedwcześnie</b> Dzieci urodzone przedwcześnie, u których występują czynniki ryzyka, powinny być zaszczepione zgodnie z odpowiednim wiekiem metrykalnym. U dziecka należy rozważyć szczepienie przeciwko grypie po 6. miesiącu życia. Przytoczone przez autorów rekomendacji badania wskazują, że dwie dawki inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie są wymagane u dzieci, które nigdy wcześniej nie były szczepione. Szczepionka LAIV wykazuje wyższą skuteczność niż inaktywowana szczepionka przeciwko grypie. Badania potwierdzają również istotną skuteczność pojedynczej dawki LAIV u osób wcześniej nie szczepionych. <u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p><b>WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) 2020</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania dotyczące szczepień ochronnych</u></b> Dokument zawiera tymczasowe zalecenia strategicznej grupy doradczej ekspertów WHO SAGE w sprawie szczepień przeciwko grypie podczas pandemii COVID-19. Aktualne dane wskazują, że dzieci (szczególnie te poniżej 5. roku życia), nie są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Eksperti uznają jednak, że jest to grupa priorytetowa do szczepień przeciwko grypie ze względu na ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, w szczególności wśród dzieci od 6 miesięcy do 2 lat. <u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>

Skróty: IIV3 – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (ang. Trivalent inactivated influenza vaccine), IIV4 – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (ang. Quadrivalent inactivated influenza vaccine), LAIV – (ang. Live attenuated egg-cultured intranasal influenza vaccine) żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, LAIV4 – czterowalentna atenuowana szczepionka przeciwko grypie (ang. Quadrivalent live attenuated influenza vaccine), QIVc – (ang. Cell-cultured quadrivalent inactivated influenza vaccine) inaktywowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie wychodowana w komórkach, QIVe – (ang. Egg-cultured quadrivalent inactivated influenza vaccine) inaktywowana czterowalentna szczepionka przeciw grypie wychodowana z jaj

Wszystkie najnowsze wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przeciw grypie potwierdzają zasadność prowadzenia szczepień ochronnych w profilaktyce grypy.

Polskie wytyczne zalecają szczepienia przeciw grypie u dzieci powyżej 6. miesiąca życia. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP), ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2019/2020 (FluForum2019) i 2020/2021 (Flu&Covid-19 Meeting 2021) oraz eksperci Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (Flu Kompas POZ – Adults) rekomendują szczepienia przeciwko grypie ze szczególnym uwzględnieniem dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 59-60 miesiąca życia. Ponadto u osób z grup wysokiego ryzyka (narażonych na ciężkie powikłania pogrypowe) eksperci PTP, KLRwP oraz uczestnicy Flu Kompas POZ – Adults zalecają szczepienia także wśród dzieci z grup ryzyka do 18. roku życia. 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 według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Uczestnicy ostatniego spotkania Flu&COVID-19 MEETING 2021 z uwagi na obecną sytuację epidemiologiczną (szczepienia ochronne na grypę w dobie pandemii COVID-19) rekomendują szczepienia przeciw grypie u wszystkich dzieci w wieku 6-24 m.ż. oraz 6-18 r.ż.

W odnalezionych wytycznych: brytyjskich, kanadyjskich, amerykańskich oraz australijskich (NACI, APP, ACIP, Australian Government Department of Health 2021) rekomenduje się szczepienia ochronne przeciw grypie w populacji dzieci od 6. miesiąca życia ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 59. miesiąca życia. Rekomendowane są także szczepienia dzieci poniżej 18. roku życia z grupy ryzyka (NACI, ACIP, Public Health England Green Book 2020). Wytyczne brytyjskie JCVI 2021 rekomendują szczepienia przeciwko grypie u wszystkich dzieci z grup ryzyka, a Public Health England Green Book 2020 u dzieci niebędących w grupie ryzyka w ramach trwającego stopniowego rozszerzania programu szczepień dzieci w wieku od 2 lat do 17. roku życia.

Wśród dostępnych szczepionek wyróżnia się szczepionki czterowalentne wychodowane w komórkach (QIVc) i czterowalentne wychodowane z wykorzystaniem kurzych jaj (QIVe) oraz atenuowaną szczepionkę przeciwko grypie (LAIV). VaxigripTetra należy do szczepionek czterowalentnych (QIVe) i jest wymieniana w australijskich wytycznych z 2021 r. jako jedna ze szczepionek obecnie dostępnych na rynku dla osób powyżej 6. miesiąca życia. Zastosowanie czterowalentnych szczepionek wyprodukowanych z kurzych jaj zostało opisane również w brytyjskich wytycznych (JCVI 2021, Public Health England Green Book 2020). JCVI rekomenduje szczepionkę QIVe u dzieci z grup ryzyka poniżej 2. roku życia oraz w grupie dzieci od 2. do 18. roku życia jako terapia III wyboru. Public Health England Green Book 2020 rekomenduje szczepienia inaktywowaną czterowalentną szczepionką przeciw grypie u dzieci od 6. miesiąca do 2. roku życia z grup ryzyka oraz w sytuacji gdy przeciwwskazane jest zastosowanie szczepionki LAIV. ACIP, AAP, NACI w sezonie 2020/2021 rekomendują stosowanie inaktywowanych szczepionek czterowalentnych nie wskazując konkretnego preparatu. Polskie wytyczne PTD 2021 oraz KLRwP 2019 w ogólnych zaleceniach rekomendują stosowanie szczepionek czterowalentnych.

Dzieciom w wieku od 6. miesięcy do 9. roku życia, nieszczepionym dotychczas przeciwko grypie, zaleca się szczepienie dwoma dawkami w odstępie 4. tygodni, a następnie pojedynczą dawką w każdym kolejnym sezonie grypowym (KLRwP 2019, Australian Government Department of Health, ACIP 2020, AAP 2020/2021).

Dodatkowo Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 r. (nie przedstawione w tabeli) rekomenduje szczepienia przeciwko grypie szczepionką inaktywowaną u dzieci po ukończeniu 6. miesiąca życia lub szczepionką LAIV (żywa, donosowa) u dzieci od ukończenia 24. miesiąca życia do ukończenia 18. lat. Wśród szczepionek potencjalnie dostępnych na polskim rynku wymienia Influvac Tetra, VaxigripTetra, Fluenz Tetra oraz Fluarix Tetra. W opublikowanym komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 (nie przedstawione w tabeli), zaleca się szczepienia przeciw grypie wszystkim osobom z grup ryzyka od ukończenia 6. miesiąca życia oraz w związku z przesłankami epidemiologicznymi, 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).

Światowa Organizacja Zdrowia w 2020 r. zarekomendowała szczepienia ochronne przeciwko grypie w dobie pandemii COVID-19. Według ekspertów powinny one obejmować dzieci od 6. miesiąca życia do 2. roku życia ze względu na ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i powikłań pogrypowych w tej grupie wiekowej. Według Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego szczepienia ochronne, są szczególnie istotne, zwłaszcza w obecnej sytuacji epidemiologicznej, gdy na całym świecie, sezon grypowy występuje jednocześnie z pandemią COVID-19. W 5 odnalezionych wytycznych wskazano na duże znaczenie szczepień na grypę w związku z pandemią COVID-19.

### 3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W ramach prac nad analizą wystąpiono o opinię do ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano odpowiedzi na temat stosowania szczepionki VaxigripTetra w ocenianym wskazaniu.

W 2020 r. w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dotyczącą VaxigripTetra we wskazaniu: czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży otrzymano opinię 1 eksperta klinicznego. W opinii dr. Jarosława Pinkasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego, „*szczepienia przeciw grypie są najtańszą i najskuteczniejszą strategią zapobiegania grypie. Szczepienia zapobiegają zachorowaniom w grupie 40-70% zdrowych osób poniżej 65. roku życia. Skuteczność szczepionki zależy od sezonu grypowego*”. Opinię eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej [AWA OT.4330.15.2020].

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. Jarosław Pinkas Konsultant Krajowy w dziedzinie zdrowia publicznego
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Istotna rola personelu medycznego, który stanowi źródło fachowej wiedzy. Wizyta jest dla pacjenta możliwością uzyskania profesjonalnej porady oraz informacji na temat korzyści płynących ze szczepień. Propagowanie tej wiedzy jest ważnym elementem w profilaktyce chorób, którym można zapobiegać poprzez szczepienia.</i>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Na pierwszy plan wysuwa się problem dostępności szczepionki na rynku. Ponadto obecna cena preparatu nadal jest dla niektórych grup zbyt wysoka.  Barierą bardzo często jest świadomość społeczeństwa. Brak rzetelnych informacji powoduje strach oraz niechęć przed szczepieniami.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekle chore dzieci (od ukończenia 6 m.ż.) i dorośli, szczególnie chorujący na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurozwojowe;</li> <li>• dzieci z grup ryzyka od ukończenia 6 m.ż. do ukończenia 18 r.ż., szczególnie zakażone 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 przewlekle salicylanami;</li> <li>• dzieci z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</li> </ul> <p><i>Wszystkie osoby od ukończenia 6. miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci 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);</li> <li>• osoby mające bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6. miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień).</li> <li>• pracownicy ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna.</li> </ul>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z przeciwwskazaniami do szczepień</li> <li>• osoby negatywnie nastawione do szczepień, które nie wykonują szczepień, co skutkuje zwiększonym ryzykiem zachorowania (grupa tzw. antyszczepionkowców)</li> </ul>
Uwagi	<i>Szczepienia przeciw grypie chronią przed powikłaniami pogrypowymi, które mogą pozostawić zdrowotne konsekwencje do końca życia, np. konieczność przejścia na rentę inwalidzką, a nawet zakończyć się zgonem z powodu zaostrzenia istniejących lub pojawienia się nowych chorób przewlekłych, szczególnie ze strony układu oddechowego, krążenia, nefrologiczne, neurologiczne, za strony ośrodkowego układu nerwowego, schorzenia naczyniowe mózgu, psychiatryczne, poronienia, jak również zakończyć się zgonem ciężarnej kobiety. Powikłania pogrypowe mogą dotknąć wszystkich bez względu na wiek.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Polsce w sezonie 2020/2021 dostępne są następujące szczepionki przeciw grypie:

- Influvac Tetra – szczepionka przeciw grypie, inaktywowana, podjednostkowa zawierająca oczyszczone antygeny powierzchniowe 4. wirusów grypy przygotowana w postaci zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowo lub podskórnie, dawka: 0,5 ml. Influvac Tetra zarejestrowana jest w profilaktyce grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3. lat;
- VaxigripTetra – szczepionka przeciw grypie inaktywowana, zawierająca jako antygeny rozszczepiony wirion uzyskany z 4. wirusów grypy, przygotowana w postaci zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowo lub podskórnie, dawka: 0,5 ml. VaxigripTetra zarejestrowana jest do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce: czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży;
- Fluarix Tetra – szczepionka przeciw grypie inaktywowana, zawierająca jako antygeny rozszczepiony wirion uzyskany z 4. wirusów grypy, przygotowana w postaci zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowo lub podskórnie, dawka: 0,5 ml. Fluarix Tetra jest zarejestrowany do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwie linie wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce;
- Fluenz Tetra – szczepionka przeciw grypie żywa. Antygenami są atenuowane (osłabione) wirusy grypy wielokrotnie pasażowane w ten sposób, aby rozmnażały się tylko w niższej temperaturze około 25°C (cold-adapted), co powoduje, że replikują się w jamie nosowej, a nie replikują w płucach; przygotowana do podawania donosowo; dawka 0,2 ml (po 0,1 ml do każdej dziurki nosa). Fluenz Tetra jest wskazana do zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24. miesięcy do poniżej 18. lat.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- produkt leczniczy VaxigripTetra refundowany we wskazaniach:
  - 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;
  - Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24. miesiąca życia do ukończonego 60. miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego);
- produkt leczniczy Fluenz Tetra refundowany we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24. miesiąca życia do ukończonego 60. miesiąca życia;
- produkt leczniczy Influvac Tetra refundowany we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 11. Szczepionki przeciwko grypie refundowane w Polsce

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
<b>VaxigripTetra</b> , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	41,04	43,09	48,14	50%	27,47
<b>InfluvacTetra</b> , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	37,80	39,69	48,14	50%	24,07
<b>FluenzTetra</b> , aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	1 aplikator 0,2 ml	247.1, Szczepionki przeciw grypie - postać donosowa	79,12	83,08	95,73	50%	47,87

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Podgrupa wiekowa	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia	Brak szczepienia (placebo)	<i>W podgrupie wiekowej od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia VaxigripTetra jest jedyną szczepionką możliwą do zastosowania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rzeczywiście dostępną na terenie Polski, jako komparator dla ocenianej interwencji należy przyjąć brak szczepienia (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia).</i>	Zdaniem analityków Agencji wybór placebo (braku szczepienia) jest zasadny. VaxigripTetra stanowi jedyną szczepionkę zarejestrowaną w podgrupie wiekowej dzieci od 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia.
Dzieci od ukończenia 60. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia	Brak szczepienia (placebo) lub komparator dodatkowy: Influvac Tetra (nierefundowana)	<i>Dla podgrupy wiekowej od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia, biorąc pod uwagę niską wyszczepialność u dzieci, jako główny komparator w pierwszej kolejności również należy wskazać brak szczepienia (lub placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia). Dodatkowo można uwzględnić inną dostępną szczepionkę inaktywowaną Influvac Tetra (nieobjęta refundacją), która może być zastępowana refundowaną szczepionką VaxigripTetra.</i>  <i>Fluenz Tetra należy do szczepionek żywych, atenuowanych, o podaniu donosowym i stanowi wygodną, ale równocześnie dwukrotnie droższą formę szczepienia przeciwko grypie. Można przyjąć, że osoby, które dotychczas dokonywały zakupu Fluenz Tetra za około 95 zł celem bezbolesnego ich podania u dziecka (zamiast wybrania iniekcji szczepionki inaktywowanej za około 45-47 zł) nadal będą ją wybierały, nawet jeżeli pojawi się refundacja VaxigripTetra.</i>	Wybór komparatora w postaci placebo (braku szczepienia) uznano za zasadny. Biorąc pod uwagę niską wyszczepialność dzieci, jako główny komparator w pierwszej kolejności należy wskazać brak szczepienia (placebo). Z uwagi na obecność na rynku, również innej nie objętej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, szczepionki przeciw grypie – Influvac Tetra, zarejestrowanej dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, w opinii analityków może ona być zastępowana refundowaną szczepionką VaxigripTetra.  Zdaniem analityków Agencji pominięcie szczepionki Fluenz Tetra w wyborze komparatorów jest słuszne. Fluenz Tetra jest szczepionką o podaniu donosowym, jej aplikacja nie wymaga iniekcji, z tego względu należy przypuszczać, iż opiekunowie szczepionych dzieci bez względu na refundację i cenę preparatu nadal będą preferować stosowanie Fluenz Tetra w formie donosowej).



## 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 była ocena skuteczności immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja	VaxigripTetra – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Czterowalentne inaktywowane szczepionki o innej nazwie handlowej lub brak możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki atenuowane, szczepionki trójwalentne	-
Komparator <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia (TIV – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie – jako wspólny komparator w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z Influvac-Tetra – w populacji od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia).</li> <li>Influvac Tetra – w populacji od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia. (porównanie pośrednie: badania RCT bezpośrednio porównujące z TIV lub placebo)</li> </ul>	Niezgodny z kryteriami włączenia	-
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>jakość życia;</li> <li>immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (GMT);</li> <li>stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR);</li> <li>odsetek serokonwersji;</li> <li>odsetek seroprotekcji;</li> </ul> </li> <li>zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki	Punkty końcowe obrane w analizie wnioskodawcy stanowią punkty końcowe wymieniane w Wytycznych EMA 2018 „Guideline on clinical evaluation of vaccines”, jako wykorzystywane w badaniach porównawczych dotyczących immunogenności.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry pacjentów w formie pełnotekstowej <u>Porównanie pośrednie</u> : badania z randomizacją porównujące Influvac Tetra z TIV lub placebo	Opisy przypadków i serii przypadków Badania nieopublikowane w pełnym tekście	-
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim. Nie zastosowano ograniczeń czasowych.	-	-

\* Dopuszczano próby z szerszą populacją (także osób dorosłych), gdzie przedstawiono osobne wyniki dla dzieci i młodzieży w wieku do 18. roku życia. Dopuszczano próby ogólnie dotyczące populacji dzieci, bez szczegółowych kryteriów wiekowych warunkowanych aktualnymi zasadami refundacyjnymi w Polsce. Nie włączano badań, w których oceniano bierne uodparnianie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

^ W przypadku badań dla VaxigripTetra nie wymagano obecności grupy kontrolnej. Ze względu na specyficzne kryteria refundacyjne w polskich warunkach w przypadku Influvac Tetra dopuszczano badania prowadzone w szerszej wiekowej populacji dzieci, zgodnej z zapisami rejestracyjnymi dla tej szczepionki (tj. w wieku od 3 lat), wyjątek ten uwzględniono także w porównaniu pośrednim.

Skróty: EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), FDA – Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA, GMTR – stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu, ILI – zachorowania grypopodobne, TIV – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine), QIV – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (ang. Quadrivalent Influenza Vaccine)

Przeprowadzono również przegląd systematyczny badań wtórnych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra. Włączano badania pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Kwalifikowano tylko opracowania opublikowane w trakcie ostatnich 10 lat.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) – lata 2019-2021). Skontaktowano się również z producentem szczepionki w celu identyfikacji nieopublikowanych badań.

Wyszukiwanie przeprowadzono 16 marca 2021 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu z pomocą osoby trzeciej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy – Huang 2020, w którym przeprowadzono metaanalizę danych dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do trójwalentnych szczepionek przeciw grypie (TIV) w populacji dzieci i młodzieży. Wnioskodawca przedstawił skrótowo wyniki dwóch publikacji, w których nie przeprowadzono przeglądu systematycznego – Gresset-Bourgeois 2018 i Montomoli 2018 (ocena szczepionki VaxigripTetra).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych do analizy wnioskodawcy włączono RCT Pepin 2019 (opisane w publikacjach Pepin 2019 i Pepin 2019a) – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do placebo w grupie dzieci w wieku 6-35 miesięcy.

W ramach wyszukiwania odnaleziono również badania kliniczne oceniające wyłącznie immunogenność i bezpieczeństwo:

- Ojeda 2019 – RCT oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania standardowej formuły szczepionki VaxigripTetra (przygotowanej do pojedynczego podania) z formułą umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką w wyróżnionych grupach wiekowych: 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat;
- Lu 2016 – wielośrodkowe badanie III fazy bez randomizacji, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra u dzieci w wieku 9-17 lat;
- Gandhi-Banga 2019, Chabanon 2021 i Serradell 2020 – badania bez randomizacji opisujące bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi w grupach wiekowych 3-5 lat, 6-12 lat, 13-17 lat (Gandhi-Banga 2019), 6 mies.-6 lat, 6-13 lat, 13-18 lat (Chabanon 2021) i 6 mies.-5 lat, 6-12 lat i 13-17 lat (Serradell 2020).

W ramach analizy skuteczności praktycznej do opracowania włączono publikację Stuurman 2020 przedstawiającą wyniki projektu DRIVE, którego celem była ocena rocznej skuteczności szczepionek przeciw grypie (w tym VaxigripTetra).

Ze względu na fakt, iż wnioskodawca w ramach przeglądu nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących szczepionkę VaxigripTetra ze szczepionką Influvac Tetra, do analizy wnioskodawcy włączono badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – szczepionki trójwalentne. W tym celu do analizy włączono publikacje:

- Cadorna-Carlos 2015 i Pepin 2016 – RCT oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do szczepionki trójwalentnej w grupach wiekowych dzieci 3-8 lat (Pepin 2016) i 9-17 lat i w grupie dorosłych 18-60 lat (Cadorna-Carlos 2015);
- Vesikari 2020 – RCT oceniający immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Influvac Tetra w porównaniu z szczepionką trójwalentną w grupie wiekowej dzieci od 3 do 17 lat.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż badania: Pepin 2019, Ojeda 2019, Lu 2016, Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016, Vesikari 2020 oraz przegląd systematyczny Huang 2020 były oceniane w ramach raportu AWA nr OT.4330.15.2020 dot. wniosku o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra we wskazaniu:

W ramach niniejszego wniosku analizę kliniczną rozszerzono o badania dotyczące skuteczności praktycznej VaxigripTetra, bezpieczeństwa na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej i porównania pośredniego między wnioskowaną interwencją, a szczepionką Influvac Tetra.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania Pepin 2019, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (VaxigripTetra) w porównaniu z placebo oraz immunogenność i bezpieczeństwo w porównaniu ze szczepionkami trójwartnymi.

W ramach niniejszej analizy nie przedstawiono charakterystyki i szczegółowych wyników badań dotyczących analizy immunogenności szczepionki VaxigripTetra. Z uwagi na fakt, że wyniki przeglądu systematycznego Huang 2020 dotyczą szczepionek czterowalentnych ogółem, a nie wyłącznie szczepionki VaxigripTetra zostaną zaprezentowane w sposób skrótowy. Ponadto ze względu na ograniczenia metodologiczne (brak przeglądu systematycznego) nie zostaną przedstawione wyniki opracowań Gresset-Bourgeois 2018 i Montomoli 2018.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy w ramach analizy immunogenności i bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 8.4 i 8.5, natomiast badania dotyczące stosowania szczepionki VaxigripTetra w rzeczywistej praktyce klinicznej w rozdziałach 6 i 7.

**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania Pepin 2019 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Pepin 2019 (Pepin 2019a)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe (Ameryka Łacińska, Azja, Afryka, Europa), randomizowane badanie kliniczne z pojedynczą ślepą próbą (zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe) w ramieniu QIV i ramieniu placebo oraz bez zaślepienia dla ramion z szczepionką trójwartną TIV-Vic i TIV-Mas* <u>Hipoteza:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>superiority – skuteczność kliniczna</li> <li>non-inferiority – analiza immunogenności</li> </ul> <u>Interwencja:</u> szczepionka czterowalentna (QIV) zawierająca szczepy: sezony SH 2014 i NH 2014/2015: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/7/2009 (H1N1)</li> <li>A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> <li>B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata)</li> </ul> sezony SH 2015 i NH 2015/2016: <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/7/2009 (H1N1)</li> <li>A/South Australia/55/2014 (H3N2)</li> <li>B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> <li>B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)</li> </ul> podana dwa razy w odstępie 28 dni (domięśniowo lub głęboko podskórnie) <u>Komparator (grupa 1):</u> placebo (preparat soli fizjologicznej) <u>Komparator (grupa 2):</u> szczepionka trójwartna (TIV-Vic) zawierająca szczepy: sezon NH 2014/2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/7/2009 (H1N1)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy,</li> <li>dzieci w wieku &lt; 24 miesięcy musiały być urodzone w <math>\geq 37</math> tygodniu ciąży lub mieć urodzeniową masę ciała <math>\geq 2,5</math>kg,</li> <li>dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy na podstawie opinii rodziców lub opiekunów;</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostra choroba lub zakażenie, o nasileniu umiarkowanym lub poważnym (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math>) w dniu szczepienia,</li> <li>choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV,</li> <li>stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepiliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki na 3 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność szczepionki<sup>A&amp;</sup> w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B,</li> <li>skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce;</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu RT-PCR) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce),</li> <li>skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w hodowli wirusa) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce),</li> <li>skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez poszczególne szczepy wirusa,</li> <li>dodatkowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę: skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> <p><b>Komparator (grupa 3):</b> szczepionka trójwalentna (TIV-Mas) zawierająca szczepy: sezon NH 2014/2015</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/7/2009 (H1N1)</li> <li>A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>B/Massachusetts/02/2012</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do końca października (Azja i Afryka) lub kwietnia (Europa i Ameryka Łacińska) następującego po zaszczepieniu (koniec sezonu grypowego)</li> </ul> <p>Próbki krwi pobierano 28 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki</p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania;</li> <li>ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo</li> </ul>	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa QIV: 2721 Grupa placebo: 2715 Grupa TIV-Vic: 183 Grupa TIV-Mas: 186</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w miesiącach (SD):</u></p> <p>Grupa QIV: 19,7 (8,4) Grupa placebo: 19,8 (8,4) Grupa TIV-Vic: 19,7 (8,4) Grupa TIV-Mas: 19,3 (8,1)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>Grupa QIV: 2559 (94,0%) Grupa placebo: 2570 (94,7%) Grupa TIV-Vic: 173 (94,5%) Grupa TIV-Mas: 179 (96,2%)</p>	<p>rodzica i zastosowaniem antybiotyków,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność szczepionki,</li> <li>bezpieczeństwo<sup>§</sup>.</li> </ul>

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine)

\* badanie było zaślepienie dla badacza oceniającego punkty końcowe oraz rodziców opiekunów dziecka w grupach QIV i PBO (osoba podająca szczepionkę nie była zaślepiena). W pozostałych wyróżnionych grupach (IIV3-1, IIV3-2) nie zastosowano zaślepienia.

<sup>^</sup> Skuteczność szczepionki określano wzorem  $VE = 100\% \times (1 - [\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}] / [\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO}])$ .

<sup>&</sup> Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania.

<sup>§</sup> ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. Przewidywanych i nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych nie oceniano w kohorcie pacjentów z Republiki Dominikany w sezonie grypowym 2014/2015 na półkuli północnej, z Filipin w sezonie grypowym 2015 na półkuli południowej oraz z Włoch, Hiszpanii i Rumunii w sezonie grypowym 2015/2016 na półkuli północnej.

Do porównania pośredniego czterowalentnych, inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie: VaxigripTetra oraz InfluvacTetra włączono badania: Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016 oraz Vesikari 2020. RCT Cadorna-Carlos 2015 przeprowadzono w 10 ośrodkach (6 w Australii i 4 na Filipinach). W badaniu brało udział łącznie 855 pacjentów w wieku od 9 do 60 lat. W próbie RCT Pepin 2016 udział wzięło 1242 pacjentów w wieku 3-8 lat. Badanie zostało przeprowadzone w 22 ośrodkach (4 w Polsce, 11 w Finlandii, 4 w Meksyku, 3 w Tajwanie). Celem obu badań była ocena immunogenności i bezpieczeństwa stosowania czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do szczepionki trójwalentnej.

Badanie Vesikari 2020 zostało przeprowadzone w 28 ośrodkach (Estonia, Finlandia, Niemcy, Węgry, Litwa, Polska). W badaniu udział wzięło 1200 pacjentów wieku od 3 do 17 lat. Celem badania była ocena immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Influvac Tetra w porównaniu z szczepionką trójwalentną.

W zakresie badań włączonych do porównania pośredniego szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra wnioskodawca wskazał, iż nie stwierdzono różnic w kryteriach włączenia czy charakterystykach wyjściowych pacjentów, które mogłyby świadczyć o heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania Pepin 2019 za pomocą skali Jadad (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, poza oceną ryzyka związanego z zaślepieniem badaczy i pacjentów. Wnioskodawca ocenił powyższe ryzyko jako niskie, natomiast zdaniem analityków Agencji ryzyko to jest niejasne w związku z brakiem zaślepienia osób podających szczepionkę.

W części dotyczącej kompletności wyników ryzyko popełnienia błędu oceniono na niejasne ze względu na analizę *per protocol* dla skuteczności leczenia.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie Pepin 2019

Oceniany element	Pepin 2019
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie/niejasne*
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niejasne
Selektywne raportowanie	niskie

\*w ocenie Agencji

Ryzyko błędu systematycznego badań Vesikari 2020, Cadorna-Carlos 2015 i Pepin 2016 według narzędzia Cochrane Collaboration oceniono na niskie we wszystkich domenach. Zdaniem analityków Agencji w badaniu Pepin 2016 istnieje niejasne ryzyko popełnienia błędu w domenie selektywne raportowanie ze względu na błąd syntezy wyników dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Jakość metodologiczną przeglądu systematycznego Huang 2020 oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2.

Jakość badań wykorzystanych w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra oceniono za pomocą skali NICE. Badanie Lu 2016 na 6/8 punktów, badanie Ojeda 2019 na 8/8.

Jakość badań wykorzystanych w ocenie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w rzeczywistej praktyce klinicznej oceniono za pomocą skali NICE. Badanie Gandhi-Banga 2019 otrzymało 7/8 punktów, badanie Chabanon 2021 otrzymało 8/8 punktów, badanie Serradell 2020 otrzymało 7/8 punktów.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 15):

- W badaniu Pepin 2019 ocenę prowadzono na rozległym obszarze geograficznym i przez okres dłuższy niż jeden sezon grypowy, co powodowało ograniczenie w postaci większej zmienności szczepów wirusa grypy. Badacze raportowali, że wykazano istotnie mniejszą skuteczność szczepionki QIV przeciw szczepowi B/Victoria w porównaniu do pozostałych zastosowanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu oceny skuteczności szczepionki przeciw szczepowi B/Victoria. Badanie to obejmowało bardzo dużą populację (N = 2721), dzięki czemu wyniki dotyczące pozostałych szczepów można było uznać za istotne;
- W próbie Ojeda 2019 przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w podgrupach dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat. Podgrupa dzieci 3-8 lat była znacznie mniejsza od pozostałych, co stanowiło ograniczenie;
- W badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej ograniczenie stanowiła mała liczba analizowanych przypadków wśród dzieci i młodzieży – autorzy projektu DRIVE zaznaczyli, że z powodu niewystarczającej liczby analizowanych przypadków nie można uzyskać miarodajnych wyników pod względem poszczególnych grup wiekowych czy ze względu na rodzaj szczepionki (dotyczyło to badań typu TND), z kolei w trzech analizowanych badaniach obserwacyjnych przedstawiających wyniki rozszerzonego nadzoru bezpieczeństwa szczepionki na gripę łącznie uzyskano zwrotnie 49 kart raportu bezpieczeństwa dla dzieci i młodzieży (spośród około 3000 rozdysponowanych w całej szczepionej populacji w 3 sezonach);
- W badaniu Vesikari 2020, uwzględnionym w porównaniu pośrednim i oceniającym szczepionkę Influvac Tetra, uwzględniono dzieci w wieku 3-17 lat, natomiast w dwóch badaniach uwzględnionych po stronie szczepionki VaxigripTetra: Cadorna-Carlos 2015 oraz Pepin 2016, oceniano odpowiednio dzieci w wieku 9-17 lat oraz 3-8 lat – oba badania łącznie odpowiadały więc populacji badania Vesikari 2020, co wskazuje

że metaanaliza obu badań mogła odzwierciedlać efekt w podobnej populacji, niemniej jednak wyniki mogą być obciążone błędem w przypadku wykorzystania w porównaniu pośrednim danych tylko jednego z tych badań (co miało miejsce w przypadku oceny immunogenności szczepionek względem szczepu B/Yamagata);

- W badaniu Cadorna-Carlos 2015, uwzględnionym w porównaniu pośrednim po stronie szczepionki VaxigripTetra konieczne było odczytanie części danych dla immunogenności oraz bezpieczeństwa z wykresu zamieszczonego w publikacji, podobnie w badaniu Vesikari 2020 (ocena Inluvac Tetra) konieczne było odczytanie z wykresu części danych dotyczących bezpieczeństwa; w obu przypadkach konieczność ekstrakcji danych z wykresu zmniejszała dokładność uzyskanych wyników, co mogło stanowić pewne ograniczenie dalszej analizy tych danych (konieczność odczytania niektórych danych z wykresu dotyczyła także badania Ojeda 2019, które nie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono wyłącznie jedno badanie RCT, którego celem była ocena skuteczności klinicznej szczepionki VaxigripTetra. Badanie to przeprowadzono w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. Nie odnaleziono innych badań oceniających skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji w populacji dzieci starszych.
- Ograniczeniem badania Pepin 2019 jest fakt, że większość populacji badanej (ok. 55%) stanowiły dzieci rasy azjatyckiej. Rasa biała stanowiła ok. 19% badanej populacji.
- Ograniczenie badania Pepin 2016 stanowi błąd syntezy wyników dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych (powtórzona nazwa SAEs z różnymi wartościami liczbowymi).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 15 AKL wnioskodawcy):**

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT (Pepin 2019), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do braku leczenia (placebo) i zostało ono przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. Nie odnaleziono innych badań, które prezentowałyby takie dane w szerszej populacji, obejmującej starsze dzieci i młodzież. Należy jednak spodziewać się, że szczepienie będzie podobnie skuteczne w każdej grupie pacjentów uwzględniając przeprowadzoną szeroką ocenę immunogenności w poszczególnych grupach wiekowych. Ogólnie, wykazanie efektywności szczepienia w grupie małych dzieci jest utrudnione, więc wyniki badania wskazujące na korzyść preparatu VaxigripTetra powinny się utrzymywać w populacji starszych dzieci, a nawet można oczekiwać wyższej skuteczności szczepionki. W grupie małych dzieci szczególnie istotna jest także ocena bezpieczeństwa, tak więc wybór podgrupy wiekowej dla oceny jest uzasadniony. Należy mieć również na uwadze, że skuteczność kliniczna szczepienia w całej populacji pacjentów została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią w zasadzie ulepszenie preparatów trójwalentnych, zapewniające lepsze dopasowanie względem krążących szczepów wirusa typu B;
- W większości odnalezionych badań czterowalentna szczepionka inaktywowana VaxigripTetra oceniana była tylko pod kątem immunogenności i bezpieczeństwa (brak oceny skuteczności klinicznej), ale jak wspomniano odnaleziono także wiarygodne badanie z randomizacją w grupie najmłodszych dzieci oraz badania oceniające efektywność szczepionki oraz bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących szczepionkę VaxigripTetra ze szczepionką Inluvac Tetra, wybraną jako komparator w niniejszej analizie, przez co konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, którym dla tych porównań była szczepionka trójwalentna;
- W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne spełniające przyjęte kryteria włączenia do porównania pośredniego, które oceniało szczepionkę Inluvac Tetra – było więc to kluczowe dla porównania pośredniego badanie, warunkujące zakres przeprowadzanych analiz, co może powodować ograniczenie wynikające z braku możliwości weryfikacji wyników tego badania względem innych badań porównujących Inluvac Tetra ze szczepionkami trójwalentnymi;
- Z uwagi na dane dostępne w badaniu po stronie szczepionki Inluvac Tetra, w porównaniu pośrednim szczepionek VaxigripTetra oraz InluvacTetra możliwa była ocena immunogenności w zakresie zmian średniej geometrycznej miana przeciwciał oraz ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych, co ograniczało możliwość wnioskowania o wzajemnej efektywności szczepionek w szerszym zakresie.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych dot. skuteczności praktycznej szczepionki VaxigripTetra względem wirusa grypy typu B z raportu DRIVE (dane pochodzące z aktualizacji danych badania Stuurman 2020 na sezon grypowy 2019/2020). Wynik dla skuteczności szczepionki przeciwko wirusowi grypy typu B zaprezentowano jako wynik VE dla wirusa grypy typu A.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badania Pepin 2019, natomiast wyniki dotyczące porównania z dodatkowym komparatorem – Influvac Tetra (porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator) oraz wyniki skuteczności praktycznej zaprezentowano w sposób skrótowy.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

**4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Skuteczność kliniczna szczepionki VaxigripTetra**

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6. do 35. miesiąca życia wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki. Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, grypy potwierdzonej w badaniu RT-PCR, jak i grypy potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

Analiza przypadków wirusa grypy potwierdzonych laboratoryjnie wykazała, że szczepionka VaxigripTetra była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez: dowolny typ wirusa typu A, typ A(H1N1), typ A(H3N2), dowolny wirus grypy typu B oraz typ B linii Yamagata, ale nie była istotnie statystycznie lepsza względem zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną wirusem typu B linii Victoria. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa – wyniki badania Pepin 2019**

Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		Skuteczność szczepionki (VE) % (97%CI)
	n	%	n	%	
<b>Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez:</b>					
dowolny wirus grypy typu A lub B	120	4,8	245	9,8	<b>50,98 (37,36; 61,86)</b>
szczonek wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24	1,0	76	3,1	<b>68,40 (47,07; 81,92)</b>
<b>Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez:</b>					
dowolny wirus grypy typu A lub B	118	4,7	243	9,8	<b>51,40 (39,20; 61,33)</b>
szczonek wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24	1,0	76	3,1	<b>68,40 (49,42; 80,91)</b>
<b>Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez:</b>					
dowolny wirus grypy typu A lub B	91	3,7	214	8,6	<b>57,44 (45,36; 67,07)</b>
szczonek wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22	0,9	74	3,0	<b>70,25 (51,56; 82,40)</b>
<b>Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez:</b>					
dowolny wirus grypy typu A	65	2,6	147	5,9	<b>55,75 (40,35; 67,47)</b>
typ A(H1N1)	11	0,4	44	1,8	<b>74,98 (50,77; 88,35)</b>
typ A(H3N2)	53	2,1	103	4,1	<b>48,50 (27,59; 63,75)</b>



Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		Skuteczność szczepionki (VE) % (97%CI)
	n	%	n	%	
dowolny wirus grypy typu B	58	2,3	106	4,3	<b>45,24 (23,88; 60,94)</b>
typ B (linia Victoria)	12	0,5	20	0,8	39,95 (-28,98; 73,24)
typ B (linia Yamagata)	26	1,0	63	2,5	<b>58,70 (33,81; 74,90)</b>

Skróty: RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcription-polymerase chain reaction)

W badaniu oceniono również skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie w podziale na grupy wiekowe. Analiza wyników wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra nad placebo w zakresie zapobiegania zachorowaniu na grypę w przypadku podgrup starszych niż 11 mies. życia. Natomiast w grupie wiekowej 6-11 miesięcy, gdzie względna skuteczność szczepionki wynosiła 35,06% (95% CI: -3,23; 59,68) dla grypy spowodowanej przez dowolny wirus typu A lub B i 43,63% (95% CI: -87,30; 85,16) dla szczepów wirusa grypy podobnych do właściwych dla szczepionki, nie zaobserwowano różnic IS.

**Tabela 17 Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w poszczególnych podgrupach wiekowych**

Grupa wiekowa	VaxigripTetra		Placebo		Skuteczność szczepionki (VE) % (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B</b>					
6-11 miesięcy	32 (5,87%)	545	50 (9,04%)	553	35,06 (-3,23; 59,68)
12-23 miesięcy	43 (3,87%)	1111	116 (10,50%)	1105	<b>63,13 (47,26; 76,64)</b>
6-23 miesięcy	75 (4,53%)	1656	166 (10,01%)	1658	<b>54,76 (40,24; 66,03)</b>
24-35 miesięcy	47 (5,06%)	928	89 (9,54%)	933	<b>46,91 (23,57; 63,53)</b>
<b>Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki</b>					
6-11 miesięcy	5 (0,92%)	545	9 (1,63%)	553	43,63 (-87,30; 85,16)
12-23 miesięcy	9 (0,81%)	1111	46 (4,16%)	1105	<b>80,54 (59,76; 91,63)</b>
6-23 miesięcy	14 (0,85%)	1656	55 (3,32%)	1658	<b>74,51 (53,55; 86,91)</b>
24-35 miesięcy	12 (1,29%)	928	30 (3,22%)	933	<b>59,78 (19,11; 81,25)</b>

W badaniu Pepin 2019 wykazano ponadto, że szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia grypy związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, związanej z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, związanej z wizytą w szpitalu oraz związanej z zastosowaniem antybiotyków. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z inną chorobą, wizytą w szpitalu, zastosowaniem antybiotyków – wyniki badania Pepin 2019**

Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		RR <sup>A</sup> , % (95% CI)
	N	%	n	%	
Grypa związana z ostrym zapaleniem ucha środkowego	5	0,2	16	0,6	<b>31,28 (8,96; 89,34)</b>
Grypa związana z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5	0,2	23	0,9	<b>21,76 (6,46; 58,51)</b>
Grypa związana z wizytą w szpitalu*	59	2,3	145	5,6	<b>40,80 (29,62; 55,59)</b>
Grypa związana z zastosowaniem antybiotyków	43	1,7	110	4,2	<b>39,20 (26,89; 56,24)</b>

<sup>A</sup>wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) oszacowano w badaniu wg wzoru:  $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO})$

\*wizyta w szpitalu zdefiniowana jako: wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu (ang. *outpatient hospitalization*) i hospitalizacja pacjenta

Analiza danych z badania Pepin 2019 uwzględniająca formulację szczepionki oraz sezon grypowy wskazała na istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo dla obu formulacji szczepionki oraz we wszystkich wyróżnionych sezonach grypowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki – wyniki badania Pepin 2019**

Preparat VaxigripTetra	Sezon grypowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		Skuteczność szczepionki (VE) % (95%CI)
		n	%	n	%	
VaxigripTetra preparat 1*	SH 2014	61	5,2	104	8,9	<b>41,20 (18,57; 57,85)</b>
	NH 2014/2015	14	2,9	35	7,1	<b>59,59 (22,97; 79,92)</b>
	Ogółem	75	4,5	139	8,4	<b>45,78 (27,70; 59,62)</b>
VaxigripTetra preparat 2*	SH 2015	19	3,9	44	9,0	<b>56,55 (24,02; 76,04)</b>
	NH 2015/2016	26	7,6	62	18,5	<b>59,16 (34,47; 75,21)</b>
	Ogółem	45	5,4	106	12,8	<b>57,85 (39,73; 70,95)</b>

\* formulacja szczepionki VaxigripTetra różniła się w poszczególnych sezonach grypowych (szczegóły w Tabeli 142)

Skróty: SH – półkula południowa (ang. southern hemisphere), NH – półkula północna (ang. northern hemisphere)

W populacji pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki szczepionka VaxigripTetra była istotnie skuteczniejsza niż placebo w przypadku dowolnego wirusa grypy typu A lub B (VE = 52,03% (95% CI: 38,88; 65,26) oraz w przypadku szczepów wirusa podobnych do właściwych dla szczepionki (VE = 69,33% (95% CI: 49,79; 81,99). Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 20 Skuteczność szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki – Pepin 2019**

Punkt końcowy	VaxigripTetra (N = 2489)	Placebo (N = 2491)	Skuteczność szczepionki VE % (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Grypa spowodowana przez dowolny wirus grypy typu A lub B	122 (4,72%)	255 (9,84%)	<b>52,03 (38,88; 65,26)</b>
Grypa spowodowana przez szczepy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	26 (1,01%)	85 (3,28%)	<b>69,33 (49,79; 81,99)</b>

### **Immunogenność szczepionki VaxigripTetra**

Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT), stosunek średniego miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR), odsetek serokonwersji oraz odsetek seroprotekcji

Do oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra w badaniach: Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016 i Pepin 2019 wykorzystano ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także parametr GMTR (ang. *geometric mean titer ratio*), czyli stosunek wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej. Oceniono również odsetek serokonwersji oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję. Odsetek serokonwersji definiowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepieniem ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu. Odsetek seroprotekcji definiowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40. Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. *hemagglutination inhibition assay*).

W ocenianych badaniach szczepionka VaxigripTetra zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy. Najmniejszy wzrost miana odnotowano w badaniu Lu 2016 (GMTR 2-5), a największy, pomijając badania Pepin 2019, w badaniu Ojeda 2019 (GMTR 33 względem szczepu B/Yamagata). W badaniu Pepin 2019 odnotowano wyraźnie większy od pozostałych badań wzrost miana przeciwciał – wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275. Wynikać to może z faktu, że dzieci szczepione w ramach tego badania otrzymały dwie dawki szczepionki (w 6 z 8 pozostałych badań wszystkie osoby otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki), a ocenę prowadzono po dłuższym czasie od szczepienia niż w pozostałych badaniach (po 56 dniach). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci najniższy odsetek serokonwersji odnotowano w badaniu Liu 2016 – 20% względem antygeny A/H3N2 i 24% względem antygeny A/H1N1. W pozostałych badaniach odsetki

serokonwersji były znacznie wyższe i wynosiły w badaniu Ojeda 2019 92,2% dla antygenu B/Victoria oraz 91,9% dla antygenu A/H1N1, w populacji dzieci 3-8 lat, a w badaniu Pepin 2019 wynosiły powyżej 88% dla każdego szczepu. Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu był wysoki i wynosił około 99%-100%.

**Tabela 21. Ocena immunogenności szczepionki VaxigripTetra**

Badanie	Wiek osób uwzględnionych w badaniach	Antygeny uwzględnione w szczepionce	GMT po szczepieniu	GMTR	Odsetek serokonwersji	Odsetek seroprotekcji
Cadorna-Carlos 2015	9-17 lat rasa azjatycka – 67% rasa biała – 33%	A/H1N1: A/California/07/2009	Bd	12,0	77,7	98,8
		A/H3N2: A/Victoria/210/2009	Bd	7,5	61,8	100,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	Bd	23,4	83,8	99,4
		B/Yamagata: B/Florida/04/2006	Bd	19,4	84,8	99,4
Lu 2016	9-17 lat rasa azjatycka – 100%	A/H1N1: A/California/7/2009	589	2,3	24,0	100,0
		A/H3N2: A/Texas/50/2012	782	2,1	20,0	99,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	856	4,6	48,0	100,0
		B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012	1654	3,3	39,0	100,0
Ojeda 2019	dzieci 6-35 mies. rasa – bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015	243,4	23,6	79,0	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	284,0	26,3	88,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	192,7	25,9	88,1	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	246,5	32,7	90,1	bd
	dzieci 3-8 lat rasa – bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015	658,6	14,2	91,9	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	1074,8	12,3	72,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	506,6	24,6	92,2	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	1084,3	19,7	84,0	bd
	dzieci 9-17 lat rasa – bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015	1304,4	5,2	54,4	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	1254,4	4,9	49,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	1768,0	11,4	73,9	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	1429,0	7,4	60,9	bd
Pepin 2016	3-8 lat rasa mieszana – 47,6% rasa biała – 36,0%	A/H1N1: A/California/7/2009	1304,4	5,2	65,7	98,7
		A/H3N2: A/Texas/50/2012	1254,4	4,9	64,8	99,8
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	1768,0	11,4	84,8	98,7
		B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012	1429,0	7,4	88,5	99,4
Pepin 2019	6-35 miesięcy rasa biała – 19%	<u>sezon 2014/2015 (wyniki tylko dla Europy):</u>				
		A/H1N1:A/California/7/2009	609	34,9	87,0	bd
		A/H3N2:A/Texas/50/2012	740	63,4	96,6	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	511	92,5	97,3	bd
		B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012	783	110	96,6	bd
		<u>sezon NH 2015/2016 (wyniki tylko dla Europy):</u>				
		A/H1N1: A/California/7/2009	698	53,6	92,6	bd
		A/H3N2: A/SouthAustralia/55/2014	517	36,9	97,0	bd
		B/Victoria B/Brisbane/60/2008	622	122	100,0	bd

Badanie	Wiek osób uwzględnionych w badaniach	Antygeny uwzględnione w szczepionce	GMT po szczepieniu	GMTR	Odsetek serokonwersji	Odsetek seroprotekcji
		B/Yamagata B/Phuket/3073/2013	838	76,8	99,3	bd

Skróty: GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA (miana przed i po szczepieniu)

### **VaxigripTetra vs Influvac Tetra – porównanie pośrednie**

#### **Immunogenność**

Porównanie pośrednie szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra przeprowadzono na podstawie badań: Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016 i Vesikari 2020. Ocenę skuteczności szczepionek w ramach porównania pośredniego oparto na analizie oceny stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu.

Do oceny immunogenności w badaniach szczepionki VaxigripTetra wykorzystano ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał GMT ocenianej 21-29 dni po podaniu szczepionki. Wyniki obliczeń stosunku miana przeciwciał przeciwko określonemu szczepowi w grupie otrzymującej szczepionkę czterowalentną przedstawiono w stosunku do miana przeciwciał GMTR w grupie otrzymującej szczepionkę trójwalentną dla danego szczepu wirusa.

W ramach poszczególnych porównań, zarówno szczepionki VaxigripTetra oraz InfluvacTetra były nie mniej efektywne niż szczepionka trójwalentna, zarówno dla ocenianych szczepów wirusa typu A, jak i szczepów wirusa typu B. Porównanie pośrednie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wykazało, że szczepionka VaxigripTetra jest nie mniej skuteczna, niż szczepionka Influvac Tetra, gdyż w porównaniu pośrednim wykazano brak IS różnic w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej przeciw rozpatrywanym antygenom (GMTR wyniosło 0,95 (95% CI: 0,78; 1,15) i 0,93 (95% CI: (0,77; 1,13) dla szczepów A, oraz 1,15 (95% CI: 0,87; 1,51) i 0,95 (95% CI: 0,72; 1,26) dla szczepów B).

**Tabela 22 Wyniki porównania pośredniego dla średniej geometrycznej miana przeciwciał – VaxigripTetra vs InfluvacTetra, Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016, Vesikari 2020**

Szczep	Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	InfluvacTetra vs TIV	QIV/TIV GMTR (95% CI)*
A/H1N1	<b>0,84 (0,74; 0,95), p = 0,0079</b>	0,88 (0,77; 1,02)	0,95 (0,78; 1,15)
A/H3N2	0,90 (0,79; 1,02), p = 0,1064	0,96 (0,84; 1,11)	0,93 (0,77; 1,13)
B/Victoria	0,96 (0,79; 1,16), p = 0,6577	0,83 (0,68; 1,02)	1,15 (0,87; 1,51)
B/Yamagata	-	1,02 (0,84; 1,23)	0,95 (0,72; 1,26)

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Skróty: GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał, GMTR – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA (miana przed i po szczepieniu)

### **Skuteczność praktyczna szczepionki VaxigripTetra**

W ramach oceny skuteczności szczepionki VaxigripTetra w rzeczywistej praktyce klinicznej włączona została publikacja Stuurman 2020, prezentująca wyniki projektu DRIVE, którego celem było stworzenie sieci jednostek prywatno-publicznych. Projekt stwarza możliwość corocznej oceny skuteczności konkretnych szczepionek przeciw grypie. W publikacji przedstawiono wyniki badań kliniczno-kontrolnych typu TND (ang. test-negative design) przeprowadzonych w 6 krajach Europy (Austria, Finlandia, Hiszpania, Rumunia, Wielka Brytania i Włochy) podczas sezonu grypowego 2018/2019. Dane pozyskano z rejestrów medycznych oraz kart szczepień. Dodatkowo przedstawiono wyniki zależne od wieku uzyskane w ramach populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Finlandii. Szczegóły publikacji zostały opisane w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

Na podstawie przeprowadzonego badania skuteczność szczepionki VaxigripTetra względem jakiegokolwiek wirusa grypy dla sezonu 2018/2019 oszacowano na 54% (95% CI: 43%; 62%) wśród dzieci w grupie wiekowej od 6 miesięcy do 6 lat.

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił aktualizację danych dotyczących efektywności szczepionki VaxigripTetra w sezonie 2019/2020 odnalezionych na stronie internetowej projektu DRIVE. W fińskim populacyjnym badaniu kohortowym skuteczność szczepionki VaxigripTetra wyniosła 70,6% (95% CI: 56,1%;

80,4%) względem jakiegokolwiek wirusa grypy, 70,6% (95% CI: 54,3%; 81,0%) względem wirusa grypy typu A i 64,4% (95% CI: 11,6%; 85,6%) względem wirusa grypy typu B.

W sezonie grypowym 2019/2020 stwierdzono istotną skuteczność szczepionki VaxigripTetra względem jakiegokolwiek wirusa grypy, gdzie VE wyniosła 61% (95% CI: 38%; 77%), względem wirusa grypy typu A 54% (95% CI: 20%; 75%), a względem wirusa grypy typu B 63% (95% CI: 28%; 84%).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania RCT Pepin 2019 – VaxigripTetra vs placebo**

W badaniu wykazano, że stosowanie szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie większym o 29% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu oraz z większym o 42% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych ( $<30$  min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 28$  dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 180$  dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Analizę danych z badania Pepin 2019 dotyczących bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem – Pepin 2019**

Oceniane zdarzenie	VaxigripTetra		Placebo		RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
	n/N	%	n/N	%		
<b>Natychmiastowe spodziewane* (unsolicited) zdarzenia niepożądane (&lt; 30 min), w tym</b>	1/1614	<0,1	2/1612	0,1	0,50 (0,05; 5,51) p=0,57	0,00 (0,00; 0,00) p=0,56
– związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1	1/1612	<0,1	1,00 (0,06; 15,98) p=1,00	0,00 (0,00; 0,00) p=1,00
<b>Spodziewana* (solicited) reakcja występująca <math>\leq 7</math> dni po szczepieniu, w tym</b>	1017/1592	63,9	921/1595	57,7	<b>1,29 (1,12; 1,49)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> <b>p&lt;0,01</b>
– występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9	508/1593	31,9	<b>1,42 (1,23; 1,64)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>0,08 (0,05; 0,11)</b> <b>p&lt;0,01</b>
– ogólnoustrojowa	772/1592	48,5	741/1595	46,5	1,09 (0,94; 1,25) p=0,25	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,25
<b>Niespodziewane* (unsolicited) zdarzenie niepożądane występujące <math>\leq 28</math> dni po szczepieniu, w tym</b>	1044/1614	64,7	1079/1612	66,9	0,90 (0,78; 1,05) p=0,18	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,18
– związane ze szczepieniem	91/1614	5,6	96/1612	6,0	0,94 (0,70; 1,27) p=0,70	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,70
– prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2	0/1612	0,0	7,00 (0,36; 135,71) p=0,20	0,00 (0,00; 0,00) p=0,13
<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące <math>\leq 180</math> dni po szczepieniu</b>	68/1614	4,2	78/1612	4,8	0,87 (0,62; 1,21) p=0,39	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,39
<b>Zgon**</b>	4/1614	0,2	1/1612	<0,1	4,00 (0,45; 35,85) p=0,22	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,18
<b>Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania^</b>	29/2718	1,1	31/2711	1,1	0,93 (0,56; 1,55) p = 0,79	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,79

\*spodziewane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a niespodziewane były stwierdzane przez badacza;

\*\*zaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem

^^w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń

Analizę danych dot. bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w badaniach Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019 i Pepin 2016 przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono dla zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 10\%$  uczestników badania.

Najczęstszym spośród przewidywanych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji był ból (54,10% pacjentów w badaniu Cadorna-Carlos 2015, 56,0% w badaniu Lu 2016, oraz 56,5% w badaniu Pepin 2016). Wśród przewidywanych zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych najczęściej występował: ból głowy (30% pacjentów w badaniu Cadorna-Carlos 2015, 8% w badaniu Lu 2016 i 25,7% w badaniu Pepin 2016), złe samopoczucie (22,19% w badaniu Cadorna-Carlos 2015, 15,0% w badaniu Lu 2016 i 30,7% w badaniu Pepin 2016) i ból stawów (24,62% pacjentów w badaniu Cadorna-Carlos 2015, 45% w badaniu Lu 2016 i 28,5% w badaniu Pepin 2016).

Ponadto u pacjentów w podgrupie wiekowej 6-35 mies. badania Ojeda 2019 odnotowano drażliwość i nietypowy płacz, a w podgrupie wiekowej 3-8 lat i 9-17 lat ból mięśni.

Niespodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 18% pacjentów w badaniach Cadorna-Carlos 2015, u 41,5% w badaniu Pepin 2016. W próbie Ojeda 2019 częstość nieciężkich nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych wynosiła w poszczególnych podgrupach wiekowych 13,1%, 32,1% i 43,1%, natomiast w badaniu Lu 2016 takie zdarzenia odnotowano u 17% osób. i 3,3% pacjentów w próbie Pepin 2016. W badaniu Lu 2016 nie odnotowano nieprzewidywanych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, a w próbie Ojeda 2019 uznano za takie 1 przypadek wystąpienia nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta (0,3%) w badaniu Cadorna-Carlos 2015 i u 10 pacjentów (1,1%) w badaniu Pepin 2016. W badaniach Lu 2016 oraz Ojeda 2019 nie odnotowano ciężkich AEs. Zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania udziału w badaniu odnotowano jedynie w badaniu Pepin 2016 (małopłytkowość).

**Tabela 24 Ocena bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane – Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016**

Badanie AEs	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesiące	3-8 lat	9-17 lat	
SAEs	1 <sup>^</sup> /329 (0,3%)	0/100 (0,0%*)	0/58 (0,0%)	0/28 (0,0%)	0/61 (0,0%)	10/884 (1,1%) <sup>^^</sup>
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0/329 (0%)	0/329 (0%)	0/58 (0,0%)	0/28 (0,0%)	0/61 (0,0%)	1/884 (0,1%)
Spodziewane zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	219 <sup>*</sup> /329 (66,6%)	-	32/54 (59,3%)	19/27 (70,4%)	50/61 (82,0%)	622/882 (70,5%) <sup>\$\$\$</sup>
Jakiegokolwiek AEs w miejscu iniekcji	189 <sup>*</sup> /329 (57,33%)	57/100 (57,0%) <sup>^^</sup>	26/54 (48,1%)	16/27 (59,3%)	42/61 (68,9%)	550/882 (62,4%) <sup>§</sup> ; w stopniu 3.: 5,7%
- ból w miejscu iniekcji	178 <sup>*</sup> /329 (54,10%)	56/100 (56,0%)	-	-	-	498/882 (56,5%) <sup>§</sup>
- rumień w miejscu iniekcji	37 <sup>*</sup> /329 (11,25%)	6/100 (6,0%)	-	-	-	180/882 (20,4%) <sup>§</sup>
- obrzęk w miejscu iniekcji	43 <sup>*</sup> /329 (13,07%)	4/100 (4,0%)	-	-	-	181/882 (20,5%) <sup>§</sup>
Jakiegokolwiek AEs ogólnoustrojowe	144 <sup>*</sup> /329 (43,65%)	48/100 (48,0%) <sup>^^</sup>	25/54 (46,3%)	15/27 (55,6%)	35/61 (57,4%)	431/882 (48,9%) <sup>§</sup> ; w stopniu 3.: 4,2%
- gorączka	10 <sup>*</sup> /329 (3,04%)	0/100 (0,0%)	-	-	-	74/879 (8,4%) <sup>§</sup>
- ból głowy	99 <sup>*</sup> /329 (30,09%)	8/100 (8,0%)	-	-	-	227/882 (25,7%) <sup>§</sup>
- złe samopoczucie	73 <sup>*</sup> /329 (22,19%)	15/100 (15,0%) <sup>^^</sup>	-	-	-	271/882 (30,7%) <sup>§</sup>
- ból stawów	81 <sup>*</sup> /329 (24,62%)	45/100 (45,0%) <sup>^^</sup>	-	-	-	251/882 (28,5%) <sup>§</sup>
- dreszcze	14 <sup>*</sup> /329 (4,26%)	3/100 (3,0%)	-	-	-	99/882 (11,2% [95% CI: 9,2; 13,5]) <sup>§</sup>
Nieprzewidywane zdarzenia niepożądane ( <i>unsolicited reactions</i> )	58 <sup>*</sup> /329 (17,6%)	-	-	-	-	367/884 (41,5%); w stopniu 3.: 2,0%
- Natychmiastowe	0/329 (0%) (podczas 30 minut)	-	0/58 (0,0%)	0/28 (0,0%)	1 <sup>###</sup> /61 (1,6%) (podczas 30 minut)	1/884 (0,1%); związane z leczeniem: 0,1% (łagodne, zimne poty, zawroty głowy i błądność)

Badanie AEs	Cadorna-Carlos 2015	Lu 2016	Ojeda 2019			Pepin 2016
			6-35 miesiące	3-8 lat	9-17 lat	
- Nieciężkie	-	17/100 (17,0%)***	25/58 (43,1%)	9/28 (32,1%)	8/61 (13,1%)	367/884 (41,5%); w stopniu 3.: 2,0%
o zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	10*/100 (10,0%)				63*/884 (7,1%)

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

\*\* żadne nieprzewidywane zdarzenie niepożądane nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

## w niemal wszystkich przypadkach przewidywane zdarzenia niepożądane raportowano w stopniu lekkim w ciągu 3 dni po podaniu szczepienia, trwały one  $\leq$  3 dni;

### nudności, które ustąpiły w ciągu 1 dnia, żadne inne nieprzewidywane zdarzenie niepożądane nie zostało uznane przez badaczy za związane ze szczepionką;

^ zdarzenie nie zostało uznane za związane ze szczepieniem;

^^ raportowano po jednym przypadku złego samopoczucia i bólu stawów w 3. stopniu nasilenia, które wystąpiły u tego samego pacjenta; oba AEs ustąpiły w ciągu 1 dnia. Pozostałe AEs ogólnoustrojowe i AEs w miejscu iniekcji raportowano jako lekkie (mild) lub umiarkowane (moderate);

^^^ w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące SAEs raportowanych w ciągu 28 dni od podania szczepienia; drugi wynik wskazywał na wystąpienia SAEs u 0,5% pacjentów;

§ AEs odnotowane w ciągu 7 dni od podania szczepionki;

& AEs raportowane po 7 dniach od podania szczepionki.

## **Bezpieczeństwo VaxigripTetra vs InfluvacTetra – porównanie pośrednie**

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra opracowano na podstawie badań: Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016 i Vesikari 2020.

Odnotowano brak różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki czterowalentnej w porównaniu do szczepionek trójwalentnych, oraz między szczepionką VaxigripTetra, a Influvac Tetra.

**Tabela 25 Analiza bezpieczeństwa – wyniki porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, VaxigripTetra vs InfluvacTetra.**

Porównanie**	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>SAEs</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,19 (0,20; 6,98), p = 0,8451	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6051
Influvac Tetra vs TIV	0,99 (0,18; 5,40), p = 0,9931	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9931
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	1,20 (0,10; 13,89)	0,00 (-0,01; 0,01)
<b>SAEs</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,20 (0,37; 3,91), p = 0,7651	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,6017
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	1,21 (0,15; 9,51)	0,00 (-0,01; 0,02)

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

\*\* w publikacji przedstawiono dwie różne wartości dotyczące SAEs, z tego względu przedstawiono wyniki dla dwóch wariantów wyników

Skróty: SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events), RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk), RD – różnica ryzyk (ang. Risk Difference)

### Reakcje ogólnoustrojowe i miejscowe odczyny poszczepienne występujące do 7 dni po szczepieniu

Porównanie pośrednie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wskazało na podobny profil bezpieczeństwa obu szczepionek. Nie wykazano różnic w ryzyku pojawienia się ogólnoustrojowych reakcji w ciągu 7 dni po szczepieniu oraz miejscowych odczynów poszczepiennych.



**Tabela 26 Analiza bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od szczepienia – porównanie pośrednie VaxigripTetra vs InfluvacTetra**

Porównanie	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Gorączka</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	0,71 (0,19; 2,68), p = 0,6172	-0,01 (-0,09; 0,06), p = 0,7503
InfluvacTetra vs TIV	1,61 (0,86; 3,01), p = 0,1388	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,1658
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	0,44 (0,10; 1,92)	-0,03 (-0,11; 0,05)
<b>Ból głowy</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	<b>1,33 (1,07; 1,65), p = 0,0107</b>	<b>0,07 (0,02; 0,11), p = 0,0060</b>
InfluvacTetra vs TIV	1,15 (0,92; 1,43), p = 0,2228	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2324
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	1,16 (0,85; 1,58)	0,03 (-0,03; 0,10)
<b>Złe samopoczucie</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,11 (0,93; 1,34), p = 0,2541	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2397
InfluvacTetra vs TIV	1,22 (0,91; 1,64), p = 0,1818	0,03 (-0,01; 0,07), p = 0,1951
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	0,91 (0,64; 1,29)	0,00 (-0,06; 0,07)
<b>Ból mięśni</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,13 (0,93; 1,37), p = 0,2135	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,1943
InfluvacTetra vs TIV	0,96 (0,72; 1,28), p = 0,7810	-0,01 (-0,05; 0,04), p = 0,7795
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	1,18 (0,83; 1,66)	0,04 (-0,03; 0,10)
<b>Dreszcze</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,31 (0,90; 1,91), p = 0,1599	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1141
InfluvacTetra vs TIV	1,23 (0,69; 2,19), p = 0,4774	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,4914
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	1,06 (0,53; 2,11)	0,02 (-0,02; 0,06)

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk), RD – różnica ryzyk (ang. Risk Difference)

**Tabela 27 Analiza bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych w ciągu 7 dni od szczepienia – porównanie pośrednie VaxigripTetra vs InfluvacTetra**

Porównanie	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Ból w miejscu podania</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,02 (0,92; 1,12), p = 0,7669	0,01 (-0,05; 0,06), p = 0,7662
InfluvacTetra vs TIV	<b>1,12 (1,01; 1,25), p = 0,0304</b>	<b>0,06 (0,01; 0,12), p = 0,0329</b>
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	0,90 (0,78; 1,05)	-0,06 (-0,14; 0,03)
<b>Zaczerwienienie</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	0,96 (0,77; 1,21), p = 0,7580	-0,01 (-0,05; 0,04), p = 0,7572
InfluvacTetra vs TIV	1,16 (0,90; 1,50), p = 0,2380	0,03 (-0,02; 0,07), p = 0,2488
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	0,83 (0,59; 1,17)	-0,03 (-0,10; 0,03)
<b>Opuchlizna</b>		
Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV	1,07 (0,84; 1,36), p = 0,5665	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,5568
InfluvacTetra vs TIV	1,26 (0,92; 1,74), p = 0,1545	0,03 (-0,01; 0,07), p = 0,1688
VaxigripTetra vs InfluvacTetra	0,85 (0,57; 1,27)	-0,01 (-0,07; 0,04)

Porównanie	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Stwardnienie</b>		
<b>Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV</b>	1,16 (0,88; 1,55), p =0,2948	0,02 (-0,02; 0,06), p =0,2772
<b>InfluvacTetra vs TIV</b>	1,13 (0,80; 1,59), p =0,4914	0,01 (-0,02; 0,05), p =0,4995
<b>VaxigripTetra vs InfluvacTetra</b>	1,03 (0,66; 1,61)	0,01 (-0,05; 0,06)
<b>Zasinienie</b>		
<b>Metaanaliza danych VaxigripTetra vs TIV</b>	0,94 (0,59; 1,51), p =0,8068	0,00 (-0,03; 0,02), p =0,8089
<b>InfluvacTetra vs TIV</b>	1,49 (0,92; 2,42), p =0,1073	0,02 (-0,01; 0,05), p =0,1279
<b>VaxigripTetra vs InfluvacTetra</b>	0,63 (0,32; 1,25)	-0,03 (-0,06; 0,01)

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk), RD – różnica ryzyka (ang. Risk Difference)

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej**

Ocenę bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra przeciwko grypie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono na podstawie trzech badań obserwacyjnych: Gandhi-Banga 2019 (ocena rutynowego nadzoru bezpieczeństwa na sezon grypowy 2017/2018 w Wielkiej Brytanii i Irlandii), Serradell 2020 (wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon 2018-2019 w Danii i Finlandii) i Chabanon 2021 (wyniki nadzoru bezpieczeństwa na sezon grypowy 2019/2020 w Finlandii). Celem powyższych badań była ocena częstości występowania poszczepiennych reakcji niepożądanych (ADRs, ang. Adverse Drug Reactions) występujących w ciągu 7 dni od podania szczepionki.

Osoby szczepione w przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z podaniem szczepionki zobowiązane były do zgłoszenia raportu bezpieczeństwa (każdy z uczestników badania otrzymał formularz zgłoszeniowy).

W badaniu Gandhi-Banga 2019 wydano 979 kart raportu o bezpieczeństwie osobom zaszczepionym podskórną trójwalentną inaktywowaną szczepionką (TIV-ID), tj. 1005 osobom otrzymującym domięśniową trójwalentną inaktywowaną szczepionką (TIV) i 957 osobom otrzymującym czterowalentną inaktywowaną szczepionką (QIV). W badaniu Serradell 2020 rozdystrybuowano 1000 kart raportu o bezpieczeństwie osobom zaszczepionym trójwalentną szczepionką, a 996 kart osobom zaszczepionym szczepionką czterowalentną. W badaniu Chabanon 2021 rozdystrybuowano 939 kart raportu o bezpieczeństwie osobom zaszczepionym czterowalentną szczepionką.

Populację ocenianą w badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa w większości stanowiły osoby dorosłe (ok. 98% pacjentów > 18 lat), populacja pediatryczna stanowiła mniejszość. Spośród populacji pediatrycznej karty bezpieczeństwa otrzymało: 10 uczestników badania Gandhi-Banga 2019, 22 uczestników badania Serradell 2020 i 17 uczestników badania Chabanon 2021.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra spośród 10 uczestników badania Gandhi-Banga 2019, którzy otrzymali szczepionkę nie zgłoszono żadnych poszczepiennych reakcji niepożądanych w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra spośród 22 uczestników badania Serradell 2020, którzy otrzymali szczepionkę u jednego dziecka (grupa wiekowa 13-17 lat) (20,0% (95% CI: 0,5; 71,6)) raportowano 2 reakcje niepożądane (40,0% (95% CI: 5,3; 85,3)) w czasie 7 dni od podania szczepionki. Jedno zdarzenie uznano za AEs specjalnego zainteresowania (20,0% (95% CI: 0,5; 71,6)). W całym okresie obserwacji reakcje niepożądane raportowano u 2 uczestników badania spośród 10 dzieci z grupy wiekowej 6-12 lat (tkliwość wskazująca na bóle mięśni), oraz u 1 uczestnika badania spośród 5 dzieci z grupy wiekowej 13-17 lat (ból głowy, nieżyt nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa). W grupie wiekowej dzieci 6 mies. - 5 lat nie raportowano żadnych ADRs.

W raporcie bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra spośród 17 uczestników badania Chabanon 2021, którzy otrzymali szczepionkę nie zgłoszono żadnych poszczepiennych reakcji niepożądanych w czasie 7 dni od podania szczepionki, ani AEs specjalnego zainteresowania.

W żadnym z włączonych badań nie zgłoszono ciężkich reakcji niepożądanych.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

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

#### Informacje na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24. miesiący, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była drażliwość (32,3%). W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesiący do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było złe samopoczucie (26,8%).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci w wieku od 9 do 17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),
- u dzieci w wieku od 3 do 8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%), dreszcze (11,2%),
- u wszystkich dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia: gorączka (20,4%) i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (17,2%),
- u dzieci w wieku poniżej 24. miesiący: utrata apetytu (28,9%), nietypowy płacz (27,1%), wymioty (16,1%) i senność (13,9%),
- u dzieci w wieku od 24. miesiący do ukończenia 35. miesiąca: ból głowy (11,9%) i ból mięśni (11,6%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.

U dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu, ze zmniejszającą się tendencją występowania działań niepożądanych po drugim wstrzyknięciu w porównaniu do pierwszego wstrzyknięcia, u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia.

**Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych po stosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania u dzieci od 3 do 18 lat	Częstość występowania u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezbyt często: trombocytopenia</li> </ul>	-
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieznana: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezbyt często: nadwrażliwość</li> </ul>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania u dzieci od 3 do 18 lat	Częstość występowania u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rzadko: reakcje alergiczne takie jak: uogólniony świąd, wysypka grudkowata</li> <li>Nieznana: reakcje anafilaktyczne</li> </ul>
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niezbyt często: marudzenie, niepokój</li> </ul>	-
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: ból głowy</li> <li>Niezbyt często: zawroty głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: ból głowy</li> </ul>
Zaburzenia naczyniowe	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niezbyt często: biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu</li> </ul>	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: ból mięśni</li> <li>Niezbyt często: ból stawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: ból mięśni</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: złe samopoczucie, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>Często: gorączka, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>Niezbyt często: zmęczenie, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często: drażliwość, utrata apetytu, nietypowy płacz, złe samopoczucie, gorączka, senność, ból /tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>Często: dreszcze, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>Rzadko: choroba grypopodobna, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>

Źródło: ChPL VaxigripTetra

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.
- Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.
- Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.
- Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.
- Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione/
- U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

#### Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu produktu leczniczego VaxigripTetra.

#### EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia.

W ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego Pepin 2019. W badaniu Pepin 2019 skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra oceniono względem placebo. Populację badania stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Ponadto przedstawiono wyniki oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra na podstawie badania Pepin 2019 i 4 badań klinicznych, wyniki skuteczności praktycznej na podstawie 1 publikacji oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego pomiędzy szczepionką VaxigripTetra i Influvac Tetra (3 badania).

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

W ocenianych badaniach szczepionka VaxigripTetra zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy. Największy wzrost miana przeciwciał odnotowano w badaniu Pepin 2019, gdzie wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275.

W ramach porównania pośredniego, porównywane szczepionki VaxigripTetra oraz InfluvacTetra były nie mniej efektywne niż szczepionka trójwalentna, dla ocenianych szczepów wirusa typu A, jak i szczepów wirusa typu B. Porównanie pośrednie szczepionek wykazało, że szczepionka VaxigripTetra jest nie mniej skuteczna, niż szczepionka Influvac Tetra – wykazano brak IS różnic w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej przeciw rozpatrywanym antygenom.

W zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z placebo zastosowanie szczepionki VaxigripTetra wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu oraz wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu  $\leq 7$  dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych ( $< 30$  min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 28$  dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących  $\leq 180$  dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Jako ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak badań RCT oceniających skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji w populacji dzieci starszych (tj. powyżej 35 mies. życia).

#### Przeglądy systematyczne

Przegląd systematyczny z metaanalizą Huang 2020 obejmował 9 randomizowanych badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek czterowalentnych z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi u dzieci i młodzieży.

Wyniki oceny immunogenności w podgrupie dzieci od 6 miesięcy do 3 lat wskazały na brak różnic między szczepionkami QIV a szczepionkami TIV zawierającymi linię B/Yamagata pod względem odsetka dzieci uzyskujących serokonwersję i seroprotekcję względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 oraz szczepu wirusa typu B/Yamagata. Ponadto zastosowanie szczepionek QIV w tej grupie dzieci skutkowało istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B/Victoria w porównaniu do szczepionki TIV zawierającej linię B/Yamagata (odpowiednio RR=4,74; 95%CI: (2,76; 8,14) i RR=2,41; 95%CI: (1,42; 4,10)).

W grupie dzieci w wieku od 3. do 18. roku życia stosowanie szczepionek QIV w porównaniu ze szczepionkami TIV z linią B/Victoria wpływało na wzrost odsetka dzieci uzyskujących serokonwersję i seroprotekcję względem typu B/Yamagata, odpowiednio RR=2,30 (95%CI: 1,83; 2,88) i RR=1,16 (95%CI: 1,03; 1,30). W przypadku porównania TIV zawierających linię B/Yamagata, szczepionki QIV wiązały się z większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem typu B/Victoria (odpowiednio RR=3,09, (95%CI: 1,99; 4,78); RR=1,72, 95%CI: (1,22; 2,41)). Ponadto odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo serokonwersji przy zastosowaniu szczepionek QIV względem typu A/H3N2 w porównaniu ze szczepionkami TIV zawierającymi linię B/Victoria, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07, p = 0,01). Dla pozostałych typów wirusa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między szczepionkami QIV i TIV.

W zakresie bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 18 lat zarówno QIV, jak i TIV charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa, z tą różnicą, że szczepionki QIV cechowały się istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu iniekcji do 7 dni po szczepieniu (RR=1,09; 95%CI: (1,02; 1,17); p=0,02).

Szczegółową charakterystykę przeglądu systematycznego Huang 2020 zaprezentowano w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów objęcia refundacją apteczną produktu leczniczego VaxigripTetra we wskazaniu czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. mies. życia do ukończenia 24. mies. życia oraz od ukończenia 60. mies. życia do 18. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa typy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B.

##### Technika analityczna

- Analiza użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z brakiem szczepienia
- Analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z pełnopłatnymi szczepionkami Influvac Tetra w populacji dzieci w wieku 5-17 lat.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania z VaxigripTetra dostępnym pełnopłatnie dla populacji docelowej.

Przedstawiono dwa warianty oszacowań – populacyjny, uwzględniający populację docelową oraz wariant, w którym rozpatrywano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej.

Wyniki wariantu populacyjnego przedstawiono w analizie wnioskodawcy (nie zaprezentowano ich w niniejszej analizie). Przeliczenia wyników na całą populację wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, nie wpływa jednak na wartość współczynników ICUR oraz ceny progowej ocenianej interwencji.

##### Porównywane interwencje

- CUA – brak szczepień.
- CMA – pełnopłatne szczepionki Influvac Tetra i VaxigripTetra.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych (od początku września do końca sierpnia następnego roku – jeden sezon epidemiczny grypy). Wnioskodawca uwzględnił ponadto skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą, lata życia.

##### Dyskontowanie

Z uwagi na nieuwzględnienie w modelu kosztów długookresowych nie przeprowadzono ich dyskontowania. Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 3,5% skumulowanych przyszłych lat życia oraz QALY, utraconych w wyniku zgonów występujących w jednym sezonie epidemiologicznym.

##### Model

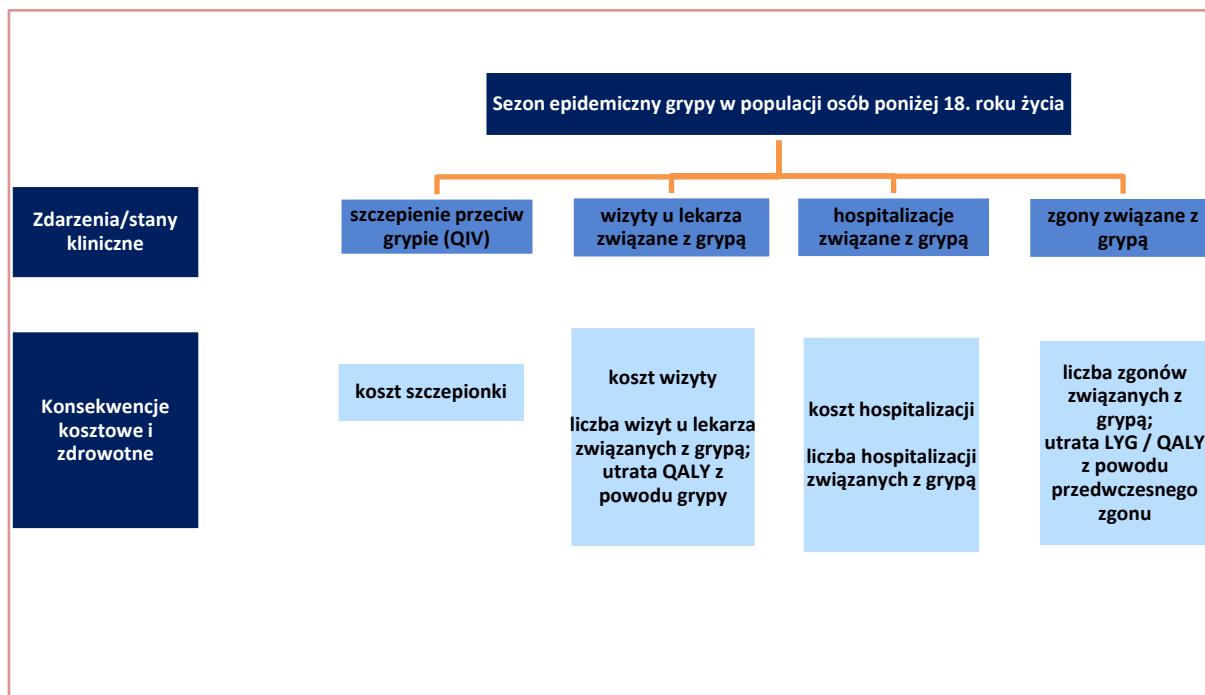
W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel, który jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu wnioskodawcy pierwotnie wykonanego dla warunków kanadyjskich (Chit 2015) (adaptacja DLA Hiszpanii, Niemiec, Wielkiej Brytanii, Włoch i Francji – Uhart 2016). Model ma strukturę prostego modelu statystycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z grypą w horyzoncie rocznego „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. W wariacie podstawowym modelu rozkład parametrów epidemiologicznych (wskaźników zachorowalności, hospitalizacji, zgonów i rozkładu poszczególnych rodzajów wirusa grypy) przyjęto

jako średnia na podstawie danych PZH za sezony od 2015/2016 do 2019/2020 oraz na podstawie danych EuroMOMO za sezony od 2013/2014 do 2017/2018.

W modelu uwzględniono następujące konsekwencje zdrowotne i/lub kosztowe:

- szczepienie przeciw grypie (koszt zaszczepienia),
- wizyta u lekarza (utrata użyteczności związana z chorobą – koszt wizyty u lekarza w POZ 0 zł),
- hospitalizacja związana z grypą (koszt pobytu w szpitalu – nie uwzględniono dodatkowej utraty QALY),
- zgon związany z grypą.

Uproszczony schemat kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych z poszczególnymi zdarzeniami uwzględnionymi w modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 6. Schemat kosztów i konsekwencji z poszczególnymi stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Średni wiek osób w populacji docelowej wyniósł 0,7 roku w podgrupie <2 lat oraz 11 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat (GUS 2020). Na tej podstawie oraz na podstawie tablic trwania życia GUS oszacowano czas przeciętnego dalszego trwania życia osób z populacji docelowej. Oszacowane lata dalszego trwania życia zważone strukturą płci wg danych GUS 2020 r. wyniosły odpowiednio 77,80 lat w grupie wiekowej <2 lat oraz 68,17 lat w podgrupie wiekowej od 5 do 17 lat.

Założenia dotyczące wyszczepialności przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

#### Skuteczność kliniczna

Źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w 4 regionach (Afryka, Azja, Ameryka Południowa i Europa) podczas 4 sezonów grypowych z udziałem ponad 5 400 dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca do ukończenia 35. miesiąca życia (Pepin 2019).

Na podstawie ww. badania wnioskodawca przyjął skuteczność szczepionki VaxigripTetra w redukcji zachorowań na wirusa grypy na poziomie:



- Ogółem – 50,98%;
- A/H1N1 – 74,98%;
- A/H3N2 – 48,50%;
- Typ B – 45,24%.

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął jednakową skuteczność szczepionki bez względu na typ wirusa grypy na poziomie 50,98%.

Ponadto wnioskodawca w swoich analizach wskazał, że z powodu braku wiarygodnych danych dotyczących wpływu szczepionki na hospitalizacje i zgony związane z grypą, w analizie założono, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu wizytom u lekarza, hospitalizacjom i zgonom zostanie przyjęta taka sama jak dla zapobiegania zachorowaniom na grypę potwierdzonym laboratoryjnie na podstawie badania Pepin 2019.

### **Liczba wizyt, hospitalizacji i zgonów związanych z grypą**

Liczbę wizyt związanych z grypą oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH (tygodniowe meldunki epidemiologiczne dotyczące analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypopodobnymi). Odsetek zbadanych próbek, w których potwierdzono obecność wirusa grypy typu A lub B oszacowano w wariancie podstawowym jako średnią z ostatnich pięciu sezonów (od 2015/2016 do 2019/2020). Ze względu na fakt, iż dane PZH obejmują zachorowania zgłaszane do lekarza, w analizie wnioskodawcy założono, że raportowana zachorowalność jest równa liczbie wizyt u lekarza. Na podstawie powyższych założeń oszacowano, iż średnia wizyt w sezonie wynosi 23 010,7 w grupie wiekowej 0-4 lata i 14 163,0 w grupie wiekowej 5-14 lat. Powyższe wartości przyjęto odpowiednio dla grupy pacjentów <2 lat i 5-17 lat.

Liczbę zgonów wnioskodawca oszacował na podstawie ogólnoeuropejskiego projektu EuroMOMO. W analizie podstawowej wykorzystano uśrednione współczynniki śmiertelności z ostatnich trzech sezonów (2015/2016 – 2017/2018), oszacowane oddzielnie dla grup wiekowych 0-4, 5-14. Uśredniony współczynnik zgonu z powodu grypy przyjęto odpowiednio 0,63 i 0,15 na 100 tys. osób dla dzieci <2 r.ż. i w wieku 5-17 lat.

Liczbę hospitalizacji związanych z grypą na 100 tys. osób w grupie pacjentów wieku od 6. do 24 mies. życia oraz od 60 mies. życia do 18. r.ż. oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH. W raporcie NIZP-PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku”, liczba skierowań do szpitala z powodu grypy i podejrzenia zachorowań na grypę w 2019 roku wyniosła 18 198 ogółem i 10 379 u dzieci (0-14 lat). Ze względu na brak innych danych przyjęto, iż wskaźnik hospitalizacji jest identyczny w grupach od 6. do 23. mies. życia oraz 5-17 lat i równy wskaźnikowi hospitalizacji dla populacji 0-14 lat. Przyjęto, że liczba hospitalizacji związana z grypą prawdziwą będzie stanowić 47,66% w grupie wiekowej 0-4 lata i 54,53% w grupie wiekowej 5-14 lat wszystkich hospitalizacji z powodu grypy lub choroby grypopodobnej (zgodnie z odsetkiem wyników dodatnich na obecność zakażenia wirusami grypy typu A lub B). Szacowana liczba hospitalizacji w grupie wiekowej 0-4 lata wyniosła 74,17 na 100 tys. osób, a w grupie 5-14 lat 84,87 na 100 tys. osób.

### **Częstość występowania szczepów wirusa grypy A i B**

Częstość występowania poszczególnych podtypów wirusa określono z wykorzystaniem danych pochodzących z cotygodniowych raportów otrzymywanych przez NIZP-PZH z wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych (średnia z pięciu sezonów od 2015/2016 do 2019/2020). Średnią częstość występowania szczepów typu A określono na 67,74%, a szczepów B na 32,26%.

### **Uwzględnione koszty**

W modelu CUA uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt zakupu preparatu VaxigripTetra,
- koszt innych szczepionek (analiza minimalizacji kosztów)
- koszt podania szczepionki,
- koszt leczenia grypy w warunkach POZ,
- koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszty szczepienia.

### Koszt wnioskowanej technologii

Ceny przyjęte

w scenariuszu nowym zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę VaxigripTetra i Inluvac Tetra w grupie limitowej 247.0**

Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Odpłatność NFZ (PLN)	Odpłatność pacjenta (PLN)
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml					
Inluvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml					

W ramach oszacowań kosztu szczepionek uwzględniono konieczność dostosowania dawek szczepionki w określonych grupach wiekowych. Przyjęto, iż wszystkie dzieci w wieku do ukończenia 18 mies. życia będą wymagały podania drugiej dawki (założenie zgodne z ChPL). W przypadku dzieci od 18 mies. życia do ukończenia 9. r.ż. przyjęto, iż 50% z nich będzie wymagało podania drugiej dawki (założenie własne wnioskodawcy).

Przy uwzględnieniu struktury wiekowej populacji Polski w 2020 r. wnioskodawca oszacował, iż przyjęcia drugiej dawki może wymagać 83% dzieci w wieku do 2 r.ż. i 15% osób w wieku 5-17 lat.

#### Koszt innych szczepionek – analiza minimalizacji kosztów

#### Koszt podania szczepionki

Koszt podania szczepionki przyjęto jako koszt wizyty u lekarza POZ związanej z wydaniem recepty na produkt leczniczy oraz koszt podania samego preparatu. Ponieważ podanie będzie się odbywało 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 PLN.

#### Koszty leczenia grypy

Koszt wizyty u lekarza POZ przyjęto na poziomie 0 PLN, ze względu na rozliczanie tego świadczenia poprzez roczną stawkę kapitacyjną. Nie uwzględniono również kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy.

Wnioskodawca koszt hospitalizacji z powodu grypy przyjął jako średni ważony koszt hospitalizacji niepowikłanej w ramach grupy P03 „Choroby górnego odcinka dróg oddechowych” i hospitalizacji powikłanej w ramach grupy JGP D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe” (odpowiednio 63,1% i 36,9%). Wycenę poszczególnych grup przyjęto na podstawie Statystyk NFZ dotyczących rozliczeń JGP z 2019 r. Łączny koszt wyniósł w analizie 2 814,34 PLN.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

W analizie ekonomicznej uwzględniono utratę QALY związaną z zachorowaniem na grypę (zachorowanie i czas trwania objawów) wynoszącą 0,008 na podstawie badania Hollmann 2013. W modelu uwzględniono utratę QALY dla stanu grypy leczonej ambulatoryjnie.

Ponadto w ramach analizy do obliczenia utraconych QALY związanych ze zgonami spowodowanymi grypą przyjęto średnią użyteczność w populacji docelowej na podstawie danych dotyczących grupy wiekowej 18-24 lat wynoszącą 0,963 (SE=0,003) (Golicki 2017).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w przeliczeniu na jednego pacjenta. Szczegółowe wyniki w przeliczeniu na całą populację osób szczepionych VaxigripTetra zaprezentowano w analizie wnioskodawcy w rozdziale 4.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów użyteczności – Vaxigrip Tetra vs brak szczepienia

Wyniki analizy kosztów użyteczności w niniejszej analizie zaprezentowano łącznie dla populacji <2 r.ż. i populacji w wieku 5-17 lat. Wyniki uzyskane w poszczególnych populacjach zaprezentowano szczegółowo w analizie wnioskodawcy w rozdziale 4.2.

Tabela 30. Wyniki analizy kosztów użyteczności – VaxigripTetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VaxigripTetra	Brak szczepień	VaxigripTetra	Brak szczepień
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

QALY – lata życia skorygowane o jakość

#### Analiza minimalizacji kosztów – Vaxigrip Tetra vs Influvac Tetra

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania VaxigripTetra ze szczepionką Influvac Tetra w populacji w wieku 5-17 lat.

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta – porównanie VaxigripTetra vs Influvac Tetra

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	VaxigripTetra	Influvac Tetra	VaxigripTetra	Influvac Tetra
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

- Dodatkowy wariant analizy minimalizacji kosztów – VaxigripTetra refundowany vs VaxigripTetra pełnopłatny

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównania kosztów analizowanej szczepionki dostępnej w ramach refundacji i zakupionej pełnopłatnie.

Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 4.3.2.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### Analiza kosztów-użyteczności

### Analiza minimalizacji kosztów

W związku z brakiem refundowanego komparatora nie **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy** o refundacji. W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

## 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

### Analiza użyteczności kosztów

- **Deterministyczna analiza wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 27 alternatywnych scenariuszy w populacji łącznej i w podzgrupach <2 r.ż. i w wieku 5-17 lat.

Poniżej przedstawiono warianty analizy wrażliwości, które  
Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

---

<sup>1</sup> 155 514 zł

Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE, parametry o największym wpływie na wynik ICUR

Wariant analizy wrażliwości	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dane epidemiologiczne z ostatniego sezonu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba wizyt związanych z grypą/ 100 tys. osób z populacji wg EuroMomo (min. i max) z ostatnich 5 lat	Minimalna: 12 039,7 (<2 lat); 11 980,43 (5-17 lat)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Maksymalna: 28 306,73 (< 2 lat) 16 757,86 (5-17 lat)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skuteczność szczepionki przeciw grypie	Min – 37,36%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Max – 61,36%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skuteczność szczepionki zależnie od szczepu wirusa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skuteczność szczepionki przeciw grypie na podstawie I-MOVE – 65,75%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Podanie 1 dawki szczepionki u wszystkich pacjentów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Podanie 2 dawek szczepionki u wszystkich pacjentów <9 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Uwzględnienie kosztu wizyty POZ – koszt 38,44 PLN	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	Min – 0,0047 (<2 lat) 0,0040 (5-17 lat) (Yang 2017)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Max – 0,0146 (Thommes 2015 i Mennini 2018)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

- **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Wnioskodawca w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględnił różne rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów: użyteczności w populacji ogólnej, utraty QALY z powodu epizodu grypy, kosztów hospitalizacji, skuteczności szczepionki oraz odrębnie dla analizowanych grup wiekowych: liczby zakażeń grypopodobnych /100 tys., liczby hospitalizacji/ 100 tys. osób, liczby zgonów/ 100 tys. osób, odsetka pacjentów z grypą prawdziwą wśród pacjentów z zakażeniami grypopodobnymi, odsetka pacjentów z podwójną dawką szczepionki.

Szczegóły dotyczące przyjętych założeń zaprezentowano w rozdziale 3.8.3 AE wnioskodawcy.



Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego



Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej

- **Dodatkowy wariant analizy wrażliwości – pominięcie założenia o przyszłych utraconych latach życia**

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania z pominięciem założenia przyszłych utraconych lat życia.

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów użyteczności – VaxigripTetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	VaxigripTetra	Brak szczepień	VaxigripTetra	Brak szczepień
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

QALY – lata życia skorygowane o jakość

Niemniej

analitycy Agencji stoją na stanowisku, iż powyższy wariant powinien stanowić wariant podstawowy.

### Analiza minimalizacji kosztów

- **Deterministyczna analiza wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował 3 alternatywne scenariusze. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 34. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE – CMA**

Wariant analizy wrażliwości		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza podstawowa		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów szczepionych podwójną dawką	Minimalny – 0% w obu grupach	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Maksymalny – 100% w grupie <2 lat i 30% w grupie 5-17 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca dokonał porównania z brakiem szczepień, a także nierefundowaną szczepionką Influvac Tetra. Dodatkowo przeprowadzono porównanie kosztów szczepienia produktem VaxigripTetra refundowanego ze środków publicznych z produktem pełnopłatnym.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

<sup>2</sup> 155 514 zł

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
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 opisanego w ramach AKL randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z udziałem dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca do ukończenia 35. miesiąca życia (Pepin 2019). Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by skuteczność szczepienia VaxigripTetra w redukcji zachorowań na wirusa grypy w starszych grupach wiekowych. Parametr ten był jednak oceniany w analizie wrażliwości.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych (jeden sezon epidemiczny grypy). Jednakże uwzględnił przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą lata życia, które wydłużyły horyzont dla konsekwencji zdrowotnych. Przeprowadzona w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych analiza wrażliwości wykazała, iż powyższe założenie ma niewielki wpływ na wyniki.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Wnioskodawca w oszacowaniach efektów uwzględnił skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą lata życia co powoduje niespójność w długości horyzontu dla kosztów i efektów. Tymczasem zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r. horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Przeprowadzona w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych analiza wrażliwości w powyższym zakresie wykazała, iż powyższe założenie ma niewielki wpływ na wyniki.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i z uwagi na krótki horyzont nie dyskontował kosztów. Jednakże utracone w wyniku zgonów związanych z gripą lata życia dyskontowano na poziomie 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla analizy CMA i CUA. Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla analizy CUA.

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

CMA – analiza minimalizacji kosztów, CUA – analiza kosztów-użyteczności

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 76 analizy ekonomicznej):

- W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z „uśrednionego” sezonu grypowego).

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń poza omówionymi w ocenie metodyki analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 76 analizy ekonomicznej):

- Wskaźniki zachorowalności na gripę w modelu oparto na historycznych danych dotyczących epidemiologii grypy w Polsce; dane PZH z obecnego sezonu (2020/2021) wskazują, że trwająca pandemia COVID-19 istotnie wpłynęła na epidemiologię grypy sezonowej, przy czym ocena, czy efekt



ten będzie trwały, jest trudna. Wynikająca z tego niepewność oszacowań wskaźników zachorowań, hospitalizacji i śmiertelności z powodu grypy przekłada się bezpośrednio na niepewność wyników analizy kosztów-użyteczności.

- Dane dotyczące skuteczności szczepionki VaxigripTetra pochodzą z badania klinicznego przeprowadzonego w populacji pediatrycznej jedynie częściowo pokrywającej się z populacją docelową analizy (Pepin 2019). Analiza wrażliwości nie wykazała jednak zmiany wnioskowania o opłacalności QIV nawet w przypadku założenia skrajnie minimalnej skuteczności szczepień.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowo źródła założeń dotyczącego przyjęcia, iż podania drugiej dawki może wymagać 83% dzieci w wieku do 2 r.ż. i 15% osób w wieku 5-17 lat.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i skrajnych oraz przetestowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Przeprowadzono również analizę poprawności formuł.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach niemniej zidentyfikowano niespójność pomiędzy ceną produktu Influvac Tetra podaną w wersji Word analizy a w modelu elektronicznym.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny innych badań farmakoekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki czterowalentnej w profilaktyce gryp u dzieci. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 12 publikacji w formie pełnych tekstów: Brogan 2017, Chit 2015, Clements 2014, Crépey 2020, Crépey 2020a, de Boer 2016, de Boer 2018, Garcia 2016, Kim 2018, Mennini 2018, Yang 2017a, You 2015). Jednocześnie jedynie 5 publikacji odnosiło się do populacji dzieci i młodzieży: Brogan 2017, Chit 2015, Crépey 2020a, Mennini 2018, You 2015. Żadna z odnalezionych analiz nie dotyczyła porównania szczepionek czterowalentnych z brakiem szczepienia, a jedynie ze szczepionkami trójwalentnymi. W związku z powyższym nie przedstawiono szczegółowo ich wyników w niniejszej analizie. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych zaprezentowano w rozdziale 10.5.5 AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca wskazał, iż ze względu na wykorzystanie w modelu danych epidemiologicznych, uzyskane w modelu odsetki zachorowań są zgodne z obserwowanymi w ostatnich sezonach w Polsce.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji szczepionki VaxigripTetra stosowanej u dzieci od ukończenia 6. mies. życia do ukończenia 24. mies. życia oraz od ukończenia 60. mies. życia do 18. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa typy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B.

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej szczepionki z brakiem szczepień. Natomiast w celu porównania kosztów terapii VaxigripTetra z dodatkowym komparatorem – nierefundowaną szczepionką Influvac Tetra oraz z kosztami ponoszonymi na zakup pełnopłatnej szczepionki VaxigripTetra, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.

[Redacted]

[Redacted]

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Należą do nich m.in. przyjęty przez wnioskodawcę roczny horyzont, który uwzględnia skumulowane w przyszłych latach utracone w wyniku zgonów z powodu grypy lata życia (który w nieznacznym stopniu wpływa na ICUR) oraz przyjęcie skuteczności szczepionki w całej wnioskowanej populacji z badania Pepin 2019 obejmującego populację pacjentów od ukończenia 6 m.ż. do 35 m.ż.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki 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 (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) we wskazaniu czynnego uodpornienia dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa pod-typy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (tj. dwa sezony grypowe 2021/2022 i 2022/2023).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji szczepionki VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) dostępnych w aptece na receptę we wnioskowanym wskazaniu.

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono, że szczepionka VaxigripTetra zostanie objęta wykazem leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej 247.0, Szczepionki przeciw grypie i wydawana w aptece za odpłatnością 50% limitu finansowania.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną prognozowaną sprzedaż apteczną szczepionki VaxigripTetra.

##### Grupa limitowa

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dzieci w wieku od ukończonego 6. miesiąca życia do ukończonego 24. miesiąca życia (grupa wiekowa <2 lat) oraz od ukończonego 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia (grupa wiekowa (5-17 lat)). Wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej posłużył się danymi GUS 2020. Szczegóły oszacowania zawiera poniższa tabela.

**Tabela 36. Liczebność populacji docelowej**

Populacja	Liczebność roczna	Źródło oszacowania
Dzieci w wieku od ukończonego 6. miesiąca życia do ukończonego 24. miesiąca życia	560 083	Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca (GUS 2020)
Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat	5 040 515	
<b>Łącznie</b>	<b>5 600 598</b>	Suma liczebności dzieci w wieku 6-23 mies. i 5-17 lat

#### Wyszczepialność

Zgodnie z danymi NIZP-PZH wyszczepialność dzieci w wieku 0-4 lat w sezonie 2019/2020 wyniosła 1,04%, a dzieci w wieku 5-14 lat 1,39%. Na podstawie powyższych danych wnioskodawca założył wyszczepialność dla populacji dzieci w wieku 0-2 lata na poziomie 1,04%, a w populacji dzieci w wieku 5-17 lat na poziomie 1,39%. Należy wskazać, że zgodnie z nowymi oszacowaniami Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG), wyszczepialność w populacji polskiej w trwającym sezonie (2020/2021) wzrosła we wszystkich grupach wiekowych, osiągając poziom ok. 2% w populacji dzieci i młodzieży. Wnioskodawca jednak nie uwzględnił w analizie podstawowej ww. wyszczepialności uznając, że obserwowany w sezonie pandemii COVID-19 wzrost wyszczepialności na grypę był przejściowy i spowodowany przede wszystkim niedostępnością (w jesiennym sezonie szczepień) szczepionek przeciwko SARS-CoV-2.

W poniższej tabeli zestawiono wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem odsetków wyszczepialności.

**Tabela 37. Liczba sprzedanych dawek szczepionki przy uwzględnieniu poziomu wyszczepialności (scenariusz istniejący)**

Populacja	Poziom wyszczepialności	Liczba sprzedanych dawek przy uwzględnieniu wyszczepialności
Dzieci w wieku od ukończonego 6 miesiąca życia do ukończonego 24 miesiąca życia	1,04%	5 825
Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat	1,39%	70 063
<b>Łącznie</b>		<b>75 888</b>



W scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym wnioskodawca przyjął, że objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w ramach refundacji aptecznej nie spowoduje zmiany poziomu wyszczepialności, co oparto na danych historycznych OPZG dotyczących osób powyżej 65. r.ż., które wskazują, że objęcie refundacją szczepionki w ww. grupie wiekowej spowodowało nieznaczny wzrost poziomu wyszczepialności.

Wnioskodawca dodatkowo wskazuje, że założenie dotyczące zmiany poziomu wyszczepialności nie ma wpływu na wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), gdyż zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw szczepionki VaxigripTetra w sprzedaży aptecznej jest ogólnie ustalona i niezależna od poziomu ogólnej wyszczepialności i związana z wydolnością producenta. Oznacza to, że wnioskodawca zakłada, że 100% zadeklarowanej ilości dostaw szczepionek będzie zrefundowana i jest to maksymalna ilość szczepionek jaką może zapewnić producent.

Na podstawie prognoz rynku wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym analizy założono, że zadeklarowana wielkość dostaw szczepionki w ramach kanału aptecznego wyniesie [redacted] dawek w I roku oraz [redacted] dawek w II roku, w tym:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy przy założeniu pozytywnej decyzji o refundacji prognozowana liczba szczepień przeciw grypie w jednym sezonie grypowym w scenariuszu nowym wyniesie tyle samo co w scenariuszu istniejącym tj. ok. [redacted]

Szczegóły oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 40. Prognozowana liczba zaszczepionych osób w scenariuszu nowym analizy wnioskodawcy**

Rodzaj szczepionki / kanał sprzedaży	Liczba dawek szczepionki		Liczba zaszczepionych (unikalni pacjenci)	
	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023
VaxigripTetra, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż apteczna (z refundacją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż pozaapteczna (zakup szczepionki w przychodni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne szczepionki, w tym:*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż apteczna (bez refundacji)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż pozaapteczna (zakup szczepionki w przychodni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż apteczna (bez refundacji)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sprzedaż pozaapteczna (zakup szczepionki w przychodni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

W ramach sprzedaży aptecznej:



W ramach sprzedaży pozaaptecznej:



Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Koszt pojedynczej dawki szczepionek przeciwko grypie w zależności od perspektywy, scenariusza i kanału sprzedaży**

Szczepionka	Kanał sprzedaży	Scenariusz istniejący (brak ref. aptecznej)		Scenariusz nowy (ref. apteczna)	
		Perspektywa płatnika publicznego (PLN)	Perspektywa świadczeniobiorców (PLN)	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)	Perspektywa świadczeniobiorców (PLN)
VaxigripTetra	Apteka	■	■	■	■
	Poradnia		■	■	■
Inne (Influvac Tetra)*	Apteka		■	■	■
	Poradnia		■	■	■

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji stosującej szczepionkę VaxigripTetra w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wyniesie ■ pacjentów w I roku oraz ■ w II. roku analizy.

**Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy**

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5 600 598	5 600 598
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	274 083*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

\*Liczba dawek zrefundowanych w 2020 r. Wartość jest przybliżoną wielkością populacji, nie uwzględnia pacjentów szczepionych podwójną dawką

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Wyniki w perspektywie pacjenta zaprezentowane są w AWB wnioskodawcy w rozdziale 7.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego w przypadku objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra wydatki płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu VaxigripTetra związane będzie z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej**

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra	■	■	■	■
Koszt pozostałych szczepionek**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra	■	■	■	■
Koszt pozostałych szczepionek**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra	■	■	■	■
Koszt pozostałych szczepionek**	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

\*oszacowania analityków Agencji w oparciu o dane z modelu wnioskodawcy

## 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 44. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. [Redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu VaxigripTetra stosowanego u dzieci w wieku <2 lat przyjął szczepionkę VaxigripTetra dostępną pełnopłatnie, a w grupie wiekowej 5-17 lat jako technologii opcjonalne przyjął szczepionki Influvac Tetra oraz VaxigripTetra dostępne pełnopłatnie. Ponadto wnioskodawca w swoich analizach wskazuje, że szczepionka Fluenz Tetra nie będzie stanowić technologii opcjonalnej dla szczepionki VaxigripTetra z uwagi na inną drogę podania, co zdaniem wnioskodawcy determinuje wybór szczepienia przez rodzica. Powyższe założenia zdaniem wnioskodawcy potwierdza fakt, że szczepionka Fluenz Tetra jest blisko dwukrotnie droższa od dostępnych na rynku czterowalentnych szczepionek, a więc czynnik ekonomiczny nie jest elementem determinującym wybór szczepionki. [Redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ/MZ?	-	Nie dotyczy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że w I roku refundacji wielkość dostawy szczepionki VaxigripTetra wyniesie [Redacted], co jest zgodne z założeniami analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – 50% spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje włączenie szczepionki VaxigripTetra do istniejącej grupy limitowej 247.0, Szczepionki przeciw grypie, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych i przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu wpływają na wyn ki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

\* oszacowania własne w oparciu o dane w AWB wnioskodawcy str.17, rozdz. 3.3

## 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *Założenie kosztu świadczenia zakupu szczepionki w poradni na poziomie urzędowej ceny hurtowej brutto jest pewnym uproszczeniem, gdyż w praktyce wysokość narzutu naliczanego na cenę zakupu szczepionki przez podmiot prowadzący działalność leczniczą (pokrywającego koszty, które w tym zakresie ponosi, w szczególności koszt materiałów i koszt przechowywania szczepionki) nie jest urzędowo regulowana i może różnić się w zależności od świadczeniodawcy. Ponadto szczepionka VaxigripTetra w kanale pozaaptecznym jest sprzedawana również w opakowaniu zawierającym 10 ampułkostrzykawkę, co może nieznacznie wpłynąć na koszt jednostkowy szczepionki. Należy jednak zauważyć, że założenie to nie wpływa na wyniki analizy z głównej perspektywy analizy (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).*
- *Liczbę zaszczepionych dzieci prognozowano przy założeniu wskaźników wyszczepialności populacji pediatrycznej w sezonie 2019/2020. Najnowsze dane z trwającego sezonu (2020/2021) wskazują na dość istotny wzrost odsetków zaszczepionych dzieci (z ok. 1% do ok. 2%). Danych tych nie wykorzystano w analizie, uznając, że obserwowany w sezonie pandemii COVID-19 wzrost wyszczepialności na grypę był przejściowy i spowodowany przede wszystkim niedostępnością (w jesiennym sezonie szczepień) szczepionek przeciwko SARS-CoV-2. Jako najbardziej realistyczny scenariusz przyjęto, że w obecnej sytuacji dostępności szczepionek oraz powszechnego wyszczepienia populacji polskiej przeciwko SARS-CoV-2, wyszczepialność przeciwko grypie w populacji dzieci powróci do stanu sprzed pandemii COVID-19. Przyjęte założenie, choć niepewne, nie wpływa jednak na wyniki analiz z perspektywy NFZ (gdyż deklarowane wielkości dostaw szczepionki VaxigripTetra do sprzedaży aptecznej są z góry ustalone), a jedynie na koszty po stronie świadczeniobiorców. Wpływ wzrostu wyszczepialności na wydatki świadczeniobiorców testowano w scenariuszu alternatywnym.*

- 

### Komentarz analityków Agencji

### Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

### 6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

- założenie wzrostu wyszczepialności: [redacted] dla grupy wiekowej <2 lat oraz [redacted] dla grupy wiekowej 5-17 lat,
- zwiększoną cenę zbytu netto szczepionki VaxigripTetra o 10%,
- zmniejszoną cenę zbytu netto szczepionki VaxigripTetra o 10%,
- [redacted],
- wariant maksymalny [redacted],
- wariant minimalny [redacted].

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej

Wariant	Wynik inkrementalny [mln PLN]							
	Perspektywa płatnika publicznego				Perspektywa wspólna			
	I rok	%zmiana	II rok	% zmiana	I rok	%zmiana	II rok	% zmiana
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Wynik inkrementalny [mln PLN]							
	Perspektywa płatnika publicznego				Perspektywa wspólna			
	I rok	%zmiana	II rok	% zmiana	I rok	%zmiana	II rok	% zmiana
Maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Wzrost wyszczepialności	■	■	■	■	■	■	■	■
CZN VaxigripTetra +10%	■	■	■	■	■	■	■	■
CZN VaxigripTetra -10%	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

#### 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

### 6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) we wskazaniu czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia oraz od ukończenia 60. miesiąca życia do 18. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla szczepionki VaxigripTetra będzie wiązało się

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra 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> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1.07.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *VaxigripTetra*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki VaxigripTetra wskazanej w profilaktyce grypy u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia. Odnaleziona rekomendacja HAS 2018 pozytywnie odniosła się do finansowania szczepionki VaxigripTetra i zaproponowano poziom odpłatności w wysokości 65%. W rekomendacji wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania szczepionki VaxigripTetra w populacji dzieci od 6. m.ż. do 3. r.ż. jest korzystny. Ponadto odnaleziono rekomendację australijską (PBAC 2019), która również pozytywnie odniosła się do rozszerzenia populacji kwalifikującej się do narodowego Programu Szczepień w zakresie zastosowania szczepionki VaxigripTetra u dzieci od 6. m.ż. do 5. r.ż. Dodatkowo na stronie Gemeinsamer Bundesausschuss odnaleziono informacje o zastosowaniu czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie w ramach programów profilaktyki grypy.

**Tabela 46 Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki VaxigripTetra**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2018 (Francja)</b>	Profilaktyka grypy u dzieci od 6. miesiąca życia do 3. roku życia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Komitet HAS uznaje za <b>zasadne</b> rozszerzenie wskazania refundacyjnego z poziomem finansowania wynoszącym 65% o dzieci od 6. miesiąca życia do 3. roku życia w zapobieganiu zachorowaniom na grypę. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet w rekomendacji wskazuje m.in., że stosunek korzyści do ryzyka stosowania szczepionki VaxigripTetra jest korzystny Ponadto w rekomendacji wskazano, że szczepienie jest najskuteczniejszym narzędziem profilaktyki przeciwko grypie.
<b>PBAC 2019 (Australia)</b>	Profilaktyka grypy u dzieci od 6. miesiąca życia do 5. roku życia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Komitet PBAC <b>rekomenduje</b> włączenie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra do Narodowego Programu Szczepień (NPS), celem zapobiegania grypy u dzieci od 6. miesiąca życia do 5. roku życia. Komitet wskazuje, że obecnie refundowana jest szczepionka u dzieci z grupy ryzyka w ww. grupie wiekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Szczepionka VaxigripTetra u części pacjentów zapewnia znamienne przewagę nad placebo i zgodnie z zaproponowaną we wniosku ceną prawdopodobnie będzie akceptowalna kosztowo u dzieci w wieku od 6. m.ż do 5. r.ż., które obecnie nie są objęte NPS. Ponadto w rekomendacji wskazano, że szczepionka VaxigripTetra jest nie gorsza od innych stosowanych szczepionek czterowalentnych, u pacjentów którzy obecnie kwalifikują się do NPS (...).

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé, NPS – Narodowy Program Szczepień, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji^	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Chorwacja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Estonia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Grecja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Litwa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Łotwa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Państwo*	Poziom refundacji^	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Portugalia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rumunia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Słowacja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Węgry</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2019 rok; (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>; dostęp: 21.04.2021 r.)

^ nie dotyczy odnosi się do braku dostępności w obrocie



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10 maja 2021 r., znak PLR.4500.706.2021.RB, 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją szczepionki:

- VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108

we wskazaniu: czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.

Szczepionka VaxigripTetra była przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku 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) oraz 2020 roku we wskazaniu:

(zlecenie 184/2020 w BIP Agencji).

Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa były pozytywne zarówno w 2017 jak i w 2020 r.

### 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.

Grypę sezonową wywołuje najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy typu B (linie genetyczne Yamagata i Victoria). 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, osób starszych w wieku ≥ 65 lat oraz z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi, jak choroby serca, astma lub cukrzyca. Z kolei wirus typu C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne [Kuchar 2017], które występują głównie u dzieci.

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

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). 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.

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.

Według Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego szczepienia ochronne są szczególnie istotne, zwłaszcza w obecnej sytuacji epidemiologicznej, gdy na całym świecie, sezon grypowy występuje jednocześnie z pandemią COVID-19. W 5 odnalezionych wytycznych wskazano na duże znaczenie szczepień na grypę w związku z pandemią COVID-19.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla VaxigripTetra obrał brak szczepienia (placebo) lub komparator dodatkowy: Influvac Tetra (szczepionka nierefundowana) wskazując, iż VaxigripTetra jest jedyną szczepionką możliwą

do zastosowania zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rzeczywiście dostępną szczepionką na terenie Polski w populacji dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia.

Analicyści Agencji zgadzają się z wyborem komparatorów przez wnioskodawcę. VaxigripTetra stanowi jedyną szczepionkę zarejestrowaną w podgrupie wiekowej dzieci od 6. miesiąca życia do ukończenia 24. miesiąca życia. Ponadto, z uwagi na obecność na rynku, innej nieobjętej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, szczepionki przeciw grypie – Influvac Tetra, zarejestrowanej dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, może ona być zastępowana refundowaną szczepionką VaxigripTetra.

### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo**

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki RCT Pepin 2019 w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (VaxigripTetra) w porównaniu z placebo. Populację badania stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Ponadto przedstawiono wyniki oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra na podstawie badania Pepin 2019 i 4 badań klinicznych, wyniki skuteczności praktycznej na podstawie 1 publikacji oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego pomiędzy szczepionką VaxigripTetra i Influvac Tetra (3 badania).

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6. do 35. miesiąca życia wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki. Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, grypy potwierdzonej w badaniu RT-PCR, jak i grypy potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

Ponadto, w badaniu Pepin 2019 wykazano, iż szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia grypy związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, związanej z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, związanej z wizytą w szpitalu oraz związanej z zastosowaniem antybiotyków.

Do oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra w badaniach: Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2016 i Pepin 2019 wykorzystano ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także parametr GMTR. W ocenianych badaniach klinicznych: szczepionka VaxigripTetra zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy. Największy wzrost miana przeciwciał odnotowano w badaniu Pepin 2019, gdzie wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275.

Porównanie pośrednie szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra przeprowadzono na podstawie badań: Cadorna-Carlos 2015, Pepin 2016 i Vesikari 2020. Ocenę skuteczności szczepionek w ramach porównania pośredniego oparto na analizie oceny stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu. W ramach porównania pośredniego, porównywane szczepionki VaxigripTetra oraz InfluvacTetra były nie mniej efektywne niż szczepionka trójwalentna, dla ocenianych szczepów wirusa typu A, jak i szczepów wirusa typu B. Porównanie pośrednie szczepionek wykazało, że szczepionka VaxigripTetra jest nie mniej skuteczna, niż szczepionka Influvac Tetra – wykazano brak IS różnic w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej przeciw rozpatrywanym antygenom.

W zakresie bezpieczeństwa ocenianego w badaniu Pepin 2019 w porównaniu z placebo szczepionka VaxigripTetra wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤7 dni po szczepieniu oraz wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤7 dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (<30 min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 28 dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 180 dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Ponadto w ramach analizy danych dot. bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra przedstawiono wyniki badań Cadorna-Carlos 2015, Lu 2016, Ojeda 2019 i Pepin 2016. Najczęstszym spośród przewidywanych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji był ból (zakres wartości od 54,10% do 56,5%). Wśród przewidywanych zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych najczęściej występował: ból głowy (zakres wartości od 8% do 30%), złe samopoczucie (zakres wartości od 15% do 30%) i ból stawów (zakres wartości od 24,62% do 45%). W podgrupie wiekowej 6-35 mies. badania Ojeda 2019 odnotowano drażliwość i nietypowy płacz, a w podgrupie wiekowej 3-8 lat i 9-17 lat ból mięśni.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta (0,3%) w badaniu Cadorna-Carlos 2015 i u 10 pacjentów (1,1%) w badaniu Pepin 2016. W badaniach Lu 2016 oraz Ojeda 2019 nie odnotowano ciężkich AEs. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii odnotowano jedynie w badaniu Pepin 2016 (małopłytkowość).

W ramach porównania pośredniego dot. analizy bezpieczeństwa odnotowano brak różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki czterowalentnej w porównaniu do szczepionek trójwalentnych, oraz między szczepionką VaxigripTetra, a Influvac Tetra. Ponadto nie wykazano różnic w ryzyku pojawienia się ogólnoustrojowych reakcji w ciągu 7 dni po szczepieniu oraz miejscowych odczynów poszczepiennych.

W badaniach oceniających bezpieczeństwo na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej nie zgłoszono ciężkich reakcji niepożądanych.

#### Przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do przeglądu – Huang 2020, w którym zaprezentowano metaanalizę danych ogółem dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do trójwalentnych szczepionek przeciw grypie (TIV) w populacji dzieci i młodzieży.

Wyniki oceny immunogenności szczepionek QIV i TIV w ramach powyższego przeglądu wykazały, iż w populacji dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia szczepionki czterowalentne skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych.

W zakresie bezpieczeństwa zarówno szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne charakteryzowały się podobnym profilem bezpieczeństwa, jednakże szczepionki czterowalentne cechowały się istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu iniekcji do 7 dni po szczepieniu (RR=1,09; 95%CI: 1,02; 1,17; p=0,02).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej szczepionki z brakiem szczepień. Natomiast w celu porównania kosztów terapii VaxigripTetra z dodatkowym komparatorem – nierefundowaną szczepionką Influvac Tetra oraz z kosztami ponoszonymi na zakup pełnopłatnej szczepionki VaxigripTetra, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.

W opinii Agencji oceniana analiza obarczona jest pewnymi ograniczeniami. Należą do nich m.in. przyjęty przez wnioskodawcę roczny horyzont, który uwzględnia skumulowane w przyszłych latach utracone w wyniku zgonów z powodu grypy lata życia (który w nieznacznym stopniu wpływa na ICUR) oraz przyjęcie skuteczności szczepionki w całej wnioskowanej populacji z badania Pepin 2019 obejmującego populację pacjentów od ukończenia 6. m.ż. do 35. m.ż.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy pacjenta.



### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**


W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki VaxigripTetra wskazanej do szczepienia dzieci od 6. m.ż. (HAS 2018, PBAC 2019). Obydwie odnalezione rekomendacje pozytywnie odniosły się do finansowania szczepionki VaxigripTetra. Zarówno w rekomendacji HAS 2018, jak i PBAC 2019 wskazano, że oceniane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla szczepionki VaxigripTetra - w przypadku rekomendacji HAS rozszerzenie wskazania refundacyjnego o populację dzieci w wieku 6 m.ż. – 3 r.ż., a w przypadku PBAC o dzieci w wieku od 6. m.ż. do 5. r.ż. spoza grupy ryzyka. W przypadku rekomendacji HAS 2018 wskazano, że proponowany poziom odpłatności wynosi 65%, natomiast w rekomendacji PBAC 2019 nie wskazano proponowanego poziomu odpłatności.

## 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 wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie kosztów-żyteczności wnioskodawca ocenił koszty i konsekwencje zdrowotne w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy, jednocześnie uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia. Należy zauważyć, iż powyższe założenie nie uwzględnia faktu, iż wyższą śmiertelnością mogą charakteryzować się osoby z grup ryzyka, w przypadku których występuje wyższe ryzyko zgonu również z innych przyczyn. Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów i powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia w ramach analizy podstawowej oszacowań pomijających założenie o przyszłych utraconych latach życia lub przedstawienie wariantu analizy wrażliwości, który pomijałby powyższe założenie (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. założenia o aktualnej strukturze rynku szczepionek w rozważanej populacji pediatrycznej w podziale na grupy wiekowe (w grupie wiekowej 6-23 mies. oraz w grupie wiekowej 5-17 lat), a także o udziale produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku 5-17 lat w rynku. Jednocześnie uzasadnione jest przedstawienie wyjaśnienia przyczyny różnic w założeniach dotyczących wyszczepialności w ramach analizy ekonomicznej (średnia z 5 lat) i analizy wpływu na budżet (dane z ostatniego ukończonego sezonu grypowego 2019/2020).</p>	TAK	Wskazano źródło danych.
<p>3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Oszacowania rocznej liczebności populacji w analizie zostały oparte m.in. na informacji dotyczącej deklaracji dostaw produktu VaxigripTetra i uwzględniają stały udział w rynku wnioskowanej technologii, podczas gdy oszacowania liczebności populacji w analizie podstawowej powinny opierać się na danych epidemiologicznych. Nie przedstawiono szczegółów oszacowań i prognoz prowadzących do uzyskania liczby 30 tys. i 36 tys. opakowań (odpowiednio w I i II roku horyzontu analizy). W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że refundacja produktu VaxigripTetra, nie spowoduje zmiany ogólnego poziomu wyszczepialności przeciwko grypie w rozważanej populacji, gdyż nie wpływa na deklarowaną przez wnioskodawcę wielkość dostaw szczepionki VaxigripTetra na rynek apteczny. Niemniej dostęp do refundowanej szczepionki może wpłynąć na większą niż przyjęta przez wnioskodawcę sprzedaż w kanale aptecznym (wyższe przejęcie udziału</p>	NIE	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
od sprzedaży w przychodniach przez sprzedaż apteczną). W powyższej sytuacji zasadnym wydaje się przedstawienie propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, zapewniającej, że wydatki płatnika nie przekroczą kosztu deklarowanej liczby dawek szczepionki.		
4. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie wskazał źródła informacji m.in. dla przyjętego udziału produktu VaxigripTetra w rynku.	TAK/NIE	

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

Analiza kliniczna:

- brak

Analiza ekonomiczna:

- horyzont czasowy wariantu podstawowego analizy ekonomicznej jest różny dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych

Analiza wpływu na budżet:

- W analizie wnioskodawcy zarówno w dokumencie Word, jak i modelu nie uwzględniono perspektywy wspólnej w zakresie niektórych wariantów analizy wrażliwości m.in. zwiększenie/zmniejszenie ceny zbytu netto szczepionki VaxigripTetra.



## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Cadorna-Carlos 2015</b>	Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. <i>Vaccine</i> 2015; 33(21):2485-2492
<b>Chabanon 2021</b>	Chabanon AL, Wague S, Moureau A, Nissila M, Serradell L. Enhanced passive safety surveillance of the quadrivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IIV4) in Finland during the 2019/20 influenza season. <i>BMC Public Health</i> 2021; 21:358
<b>DRIVE 2019/2020</b>	Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. <a href="https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/">https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/</a> . Data dostępu: 28.06.2021 r.
<b>Gandhi-Banga 2019</b>	Gandhi-Banga S, Chabanon AL, Eymen C, Caroe T, Butler K, Moureau A. Enhanced passive safety surveillance of three marketed influenza vaccines in the UK and the Republic of Ireland during the 2017/18 season. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2019; 15(9):2154-2158
<b>Gresset-Bourgeois 2018</b>	Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Bruijn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra). <i>Expert Rev Vaccines</i> 2018; 17(1):1-11
<b>Lu 2016</b>	Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. <i>Trails Vaccinology</i> 2016; 5:48-52
<b>Ojeda 2019</b>	Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020; 16(6):1380-1384.
<b>Pepin 2016</b>	Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. <i>Human vaccines &amp; immunotherapeutics</i> 2016; 12(12):3072-3078
<b>Pepin 2019</b>	Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rive-ra-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. <i>Vaccine</i> 2019; 37(13):1876-1884
<b>Pepin 2019a</b>	Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. <i>Vaccine</i> 2019; 37(13):1885-1888.
<b>Serradell 2020</b>	Serradell L, Wagué S, Moureau A, Nissilä M, Chabanon A L. Enhanced passive safety surveillance of a trivalent and a quadrivalent influenza vaccine in Denmark and Finland during the 2018/2019 season. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2020:1-6
<b>Stuurman 2020</b>	Stuurman A L, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. <i>Vaccine</i> 2020; 38(41):6455-6463
<b>Vesikari 2020</b>	Vesikari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. <i>Int J Infect Dis</i> 2020; 92:29-37
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ACIP 2021</b>	Influenza Vaccination: Updated 2020-2021, Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), <i>MMWR Recomm Rep.</i> August 21, 2020; 69(8):1-24
<b>NACI 2020/2021</b>	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI), Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020-2021 <a href="https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021/naci-2020-2021-seasonal-influenza-stmt-eng.pdf">https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021/naci-2020-2021-seasonal-influenza-stmt-eng.pdf</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>Flu&amp;Covid-19 Meeting 2021</b>	<a href="https://oia.krakow.pl/index.php/aktualnosci/1355-flu-covid-19-meeting-2021">https://oia.krakow.pl/index.php/aktualnosci/1355-flu-covid-19-meeting-2021</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>Flu-KOMPAS-POZ-Adults 2020</b>	<a href="https://ptmr.info.pl/rekomendacje-ptmr/">https://ptmr.info.pl/rekomendacje-ptmr/</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]

<b>PTD 2021</b>	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes A position of Diabetes Poland <a href="https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2021.0001/54913">https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2021.0001/54913</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>PTP 2020</b>	REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA PEDIATRYCZNEGO I KONSULTANTA KRAJOWEGO W DZIEDZINIE PEDIATRII DOTYCZĄCE OPIEKI AMBULATORYJNEJ NAD DZIEĆMI W CZASIE PANDEMII COVID-19, WYWOŁANEJ WIRUSEM SARS-COV-2 <a href="https://przegladpediatryczny.pl/files/4142.pdf">https://przegladpediatryczny.pl/files/4142.pdf</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>KLR 2019</b>	Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019) <a href="https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/pl">https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/pl</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>FluForum 2019</b>	Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/20 <a href="https://szczepienia.pzh.gov.pl/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/">https://szczepienia.pzh.gov.pl/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/</a> ; [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>Australian Government Department of Health 2021</b>	Australian Immunisation Handbook <a href="https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu">https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>AAP 2021</b>	Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021 American Academy of Pediatrics <a href="https://pediatrics.aappublications.org/content/146/4/e2020024588">https://pediatrics.aappublications.org/content/146/4/e2020024588</a> ; [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>HAS 2018</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, 11 juillet 2018, Haute Autorité de Santé.
<b>PBAC 2019</b>	Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<b>Public Health England Green Book 2020</b>	Green Book 2020 <a href="https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19">https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19</a> [data dostępu: 29.06.2021 r.]
<b>JCVI 2021/2022</b>	Joint Committee on Vaccination and Immunisation Advice on influenza vaccines for 2021/22 <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=2&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=2&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
<b>WHO 2021/2022</b>	WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary <a href="https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5Br%5D%5B%5D=EURO&amp;sc%5Bd%5D%5B%5D=DTAPHIBHEPBIPV&amp;sc%5BOK%5D=OK">https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5Br%5D%5B%5D=EURO&amp;sc%5Bd%5D%5B%5D=DTAPHIBHEPBIPV&amp;sc%5BOK%5D=OK</a> [data dostępu: 12.05.2021 r.]
<b>Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii 2020</b>	Jackowska T, Peregud-Pogorzelski J, Marczyńska M et.al, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego I Konsultanta Krajowego W Dziedzinie Pediatrii Dotyczące Opieki Ambulatoryjnej Nad Dziećmi W Czasie Pandemii Covid-19, Wywołanej Wirusem Sars-Cov2 Przegląd ediatryczny 2020/Vol. 49/No. 2/19-23
<b>OPZG 2019/2020</b>	<a href="http://ptwakc.org.pl/2019/09/30/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/">http://ptwakc.org.pl/2019/09/30/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/</a> (data dostępu: 26.06.2021 r.)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>OT.4330.15.20 20</b>	Opracowanie ws. produktu VaxigripTetra we wskazaniu: Czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży
<b>ChPL VaxigripTetra</b>	ChPL VaxigripTetra <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a>
<b>szczepienia.pzh.gov.pl</b>	Program Szczepień Ochronnych w 2021 roku, <a href="https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2021/">https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2021/</a> [data dostępu: 06.05.2021 r.]
<b>Hollmann 2013</b>	Hollmann M. et al.; Impact of Influenza on Health-Related Quality of Life among Confirmed (H1N1)2009 Patients; PLoS ONE 2013 8(3): e60477
<b>GUS 2020</b>	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html</a>
<b>NIZP-PZH 2019</b>	Raport NIZP-PZH. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku, <a href="http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm">http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm</a>
<b>Yang 2017</b>	Yang J, Jit M, Zheng Y, et al. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey. BMC Infect Dis. 2017;17(1):686. doi:10.1186/s12879-017-2801-2

<b>Thommes 2015</b>	Thommes EW, Ismaila A, Chit A, Meier G, Bauch CT. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. <i>BMC Infect Dis.</i> 2015;15:465. doi:10.1186/s12879-015-1193-4
<b>Mennini 2018</b>	Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2018;14(8):1867-1873. doi:10.1080/21645515.2018.1469368
<b>Golicki 2017</b>	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>aoms.</i> 2017;1:191-200. doi:10.5114/aoms.2015.52126

