



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Fluenz Tetra
we wskazaniu:

Zapobieganie grypie

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.11.2021

Data ukończenia: 08.07.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020, poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.695 w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020, poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi Pasteur Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAP	American Academy of Pediatrics
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATAGI	Australian Technical Advisory Group On Immunisation
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GMFR	Krotności przyrostu średnich geometrycznych
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>hemagglutination-inhibition</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IIV	Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Inactivated Influenza Vaccine</i>)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NACI	National Advisory Committee on Immunization
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PBO	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
QLAIV	Czterowalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIV	Trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>)
TLAIV	Trójwalentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (z ang. <i>Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VE	Efektywność szczepionki (z ang. <i>Vaccine Effectiveness</i>)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.05.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.888.2021.RB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Fluenz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina, 0,2 ml, 1, aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456061346
 - Wnioskowane wskazanie:
Zapobieganie grypie [redacted]
-

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:

- [redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85, Södertälje

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2021 r., znak PLR.4500.888.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 17.05.2021 r.), 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 produktu leczniczego:

- Fluencz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawieszina, 0,2 ml, 1, aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456061346.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.06.2021 r., znak OT.4230.11.2021.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.06.2021 r. pismem z dnia 18.06.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Analiza kliniczna. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Analiza ekonomiczna. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Analiza wpływu na budżet. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Załącznik nr 1. Fluencz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fluenz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina, 0,2 ml, 1, aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456061346
Kod ATC	J07BB03
Substancja czynna	<p>Reasortant wirusa grypy* (żywy atenuowany) następujących czterech szczepów**:</p> <p>A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 - szczep podobny (A/Hawaii/66/2019, MEDI 326775) 107,0±0,5 FFU***</p> <p>A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - szczep podobny (A/Hong Kong/2671/2019, MEDI 325078) 107,0±0,5 FFU***</p> <p>B/Washington/02/2019 - szczep podobny (B/Washington/02/2019, MEDI 323797) 107,0±0,5 FFU***</p> <p>B/Phuket/3073/2013 - szczep podobny (B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444) 107,0±0,5 FFU***</p> <p>.....na dawkę 0,2 ml</p> <p>* namnażany w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących od zdrowych stad kurzych.</p> <p>** wytwarzane w komórkach VERO odwrotną techniką genetyczną. Produkt ten zawiera organizmy modyfikowane genetycznie (ang. genetically modified organisms, GMO).</p> <p>*** jednostki ognisk fluorescencji</p> <p>Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami WHO (dla półkuli północnej) i decyzją UE dla sezonu 2020/2021.</p>
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie grypie
Dawkowanie	<p><u>Dzieci i młodzież od 24 miesięcy:</u></p> <p>0,2 ml (podawane po 0,1 ml do każdego nozdrza).</p> <p>Dzieciom, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej, należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni.</p> <p>Produktu leczniczego Fluenz Tetra nie należy stosować u niemowląt i małych dzieci w wieku do 24 miesięcy ze względu na bezpieczeństwo stosowania – zwiększoną liczbę hospitalizacji oraz częstość występowania świszczącego oddechu w tej populacji</p>
Droga podania	Immunizację należy przeprowadzić poprzez podanie do nosa.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Od 1985 roku na świecie rozprzestrzeniają się dwie różne linie wirusa grypy typu B – Victoria oraz Yamagata. Produkt Fluenz Tetra jest tetrawalentną szczepionką zawierającą antygeny przeciwko czterem szczepom wirusa grypy – szczepowi typu A(H1N1), szczepowi typu A(H3N2) oraz dwóm szczepom typu B (po jednym z każdej linii). Proces wytwarzania produktu Fluenz Tetra jest identyczny jak proces wytwarzania produktu Fluenz. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra są (a) <i>przystosowane do warunków niskiej temperatury</i> (ang. cold-adapted, ca); (b) <i>wrażliwe na temperaturę</i> (ang. temperature-sensitive, ts) oraz (c) <i>atenuowane</i> (ang. attenuated, att). Dzięki temu replikują się one w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.

Źródło: ChPL Fluenz Tetra (dostęp: 14.06.2021)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 grudnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018*
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. Produkt Fluenz Tetra należy stosować w oparciu o oficjalne zalecenia.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

*
Źródło: ChPL Fluenz Tetra (dostęp: 14.06.2021)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt Fluenz Tetra oceniany był przez AOTMiT w 2019 r. we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” (zlecenie w BIP AOTMiT nr [65/2019](#)).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, (...) zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (...) <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność objęcia refundacją szczepionki Fluenz Tetra w populacji dzieci od 24 do ukończenia 60 miesięcy życia. Szczepienia jako sposób zapobiegania zachorowaniom na grypę są działaniami rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe. Zdaniem Rady, cena proponowanej szczepionki nie powinna odbiegać od ceny refundowanej szczepionki 4-walentnej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2019 z dnia 5 czerwca 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka lub znaczącego obniżenia ceny. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> (...) Porównanie trójwartentnej 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 (...) Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna również obarczona jest ograniczeniami, związanymi z przyjętymi w analizie klinicznej założeniami. W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (...). Parametrem, który może mieć szczególny wpływ na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego w związku z refundacją szczepionki, jest roczny poziom wszczepialności. Założenia wnioskodawcy w tym zakresie (również te w analizie wrażliwości) są dużo mniejsze, niż wskazywane przez ekspertów klinicznych. Mając to na uwadze, Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika lub znaczące obniżenie ceny preparatu. W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.

Ponadto Agencja oceniała jeszcze dwie czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie:

- Influvac Tetra we wskazaniu: „Profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat” (zlecenie w BIP AOTMiT nr [162/2020](#));
- Vaxigrip Tetra 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 w BIP AOTMiT nr [137/2017](#)) oraz

(zlecenie w BIP AOTMiT nr [184/2020](#)).

Obecnie trwa ocena produktu 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” (zlecenie w BIP AOTMiT nr [79/2021](#)).

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	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zapobieganie grypie [REDAKTOWANE]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

[REDAKTOWANE]

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z wykazem szczepień zalecanych Programu Szczepień Ochronnych na 2021 rok¹.

[REDAKTOWANE]

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją szczepionki Fluenz Tetra będzie ona dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy za odpłatnością [REDAKTOWANE]. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Proponowane warunki refundacji w zakresie ceny i poziomu odpłatności są [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

¹ <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2021> (dostęp: 29.06.2021)

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie szczepionki FluenczTetra [redacted] Zdanien analityków Agencji zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie jest zasadne.

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.

[Szczeklić 2018]

Etiologia i patogenez

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

[Makowiec-Dyrda 2016]

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

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

Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria).

[Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]

Natomiast zachorowania wywołane wirusem typu B są częstsze wśród osób z grup podwyższonego ryzyka w porównaniu do grypy typu A, m.in. u kobiet w ciąży, dzieci w wieku < 5 lat, osoby starszych w wieku ≥ 65 lat oraz z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi, jak choroby serca, astma lub cukrzyca [Bekkat-Berkani 2016]. Z kolei wirus typu C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne [Kuchar 2017], które występują głównie u dzieci. [Makowiec-Dyrda 2016]

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

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

[Makowiec-Dyrda 2016]

Grypa jest zaraźliwą chorobą wirusową. Okres wylęgania wynosi 1-4 dni (średnio 1-2 dni).

Wirus grypy przenosi się:

- drogą kropelkową razem z wydzieliną z dróg oddechowych: podczas kaszłania, wydmuchiwania nosa, mówienia,
- drogą powietrzną,
- przez kontakt bezpośredni,
- pośrednio, przez kontakt ze skażoną powierzchnią,

Osoba zakażona może stanowić zagrożenie dla innych osób zanim jeszcze pojawią się objawy choroby, tj.:

- dorosły może być źródłem zakażenia dla innych 1-2 dni przed wystąpieniem objawów choroby,
- chory dorosły zakaża do 5-7 dni po wystąpieniu objawów,
- chore dziecko zakaża przez okres powyżej 10 dni, przy czym u małych dzieci również przez okres do 6 dni zanim wystąpią objawy,
- chory z ciężkim niedoborem odporności zakaża przez wiele tygodni lub miesięcy.

Jeden chory zaraża średnio 4 osoby z bliskiego otoczenia.

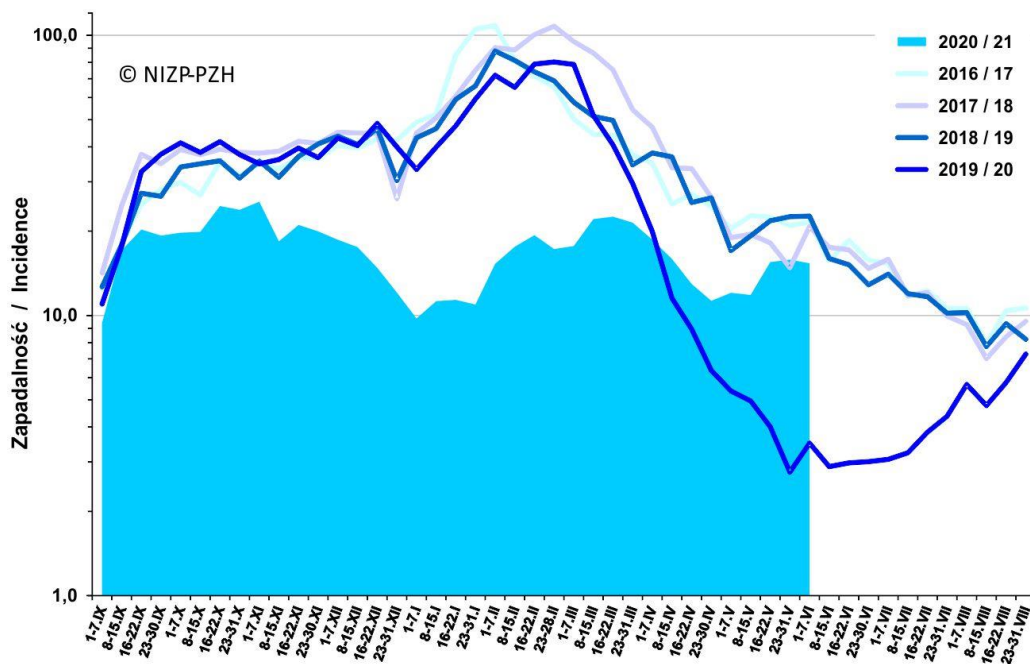
[NIZP-PZH]

Epidemiologia

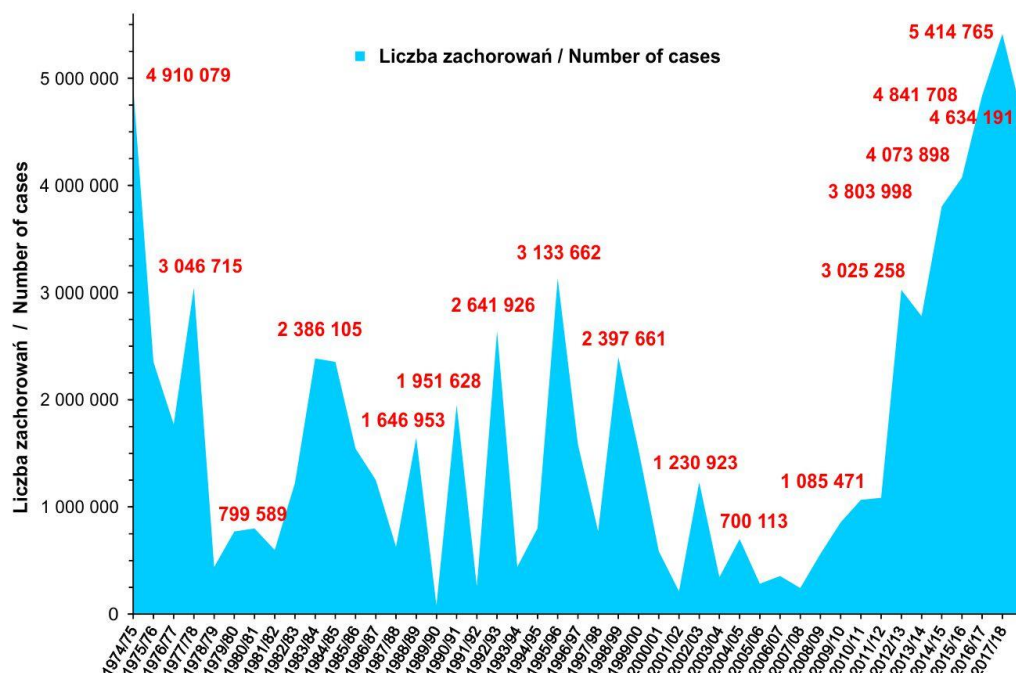
W zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę i zachorowania grypopodobne. Szczyt zachorowań ma miejsce zwykle między styczniem, a marcem.

Z danych epidemiologicznych NIZP-PZH wynika, że w sezonie 2019/2020 liczba zachorowań na grypę i zachorowania grypopodobne była niższa w porównaniu do lat poprzednich. W okresie od 01.09.2019 do 15.07.2020 na grypę i zakażenia grypopodobne zachorowało 3 873 136 osób, co oznacza 13,2% mniej zachorowań niż w analogicznym sezonie roku poprzedniego, kiedy odnotowano 4 491 879 zachorowania. Z powodu grypy i jej powikłań hospitalizowano 17 317 osób. Zmarły 65 osoby. Zgony dotyczyły głównie osób po 65. roku życia, które są najbardziej narażone na powikłania grypy.

Najwyższy spadek liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę odnotowano od połowy marca 2020 roku, wraz z ogłoszeniem pandemii COVID-19. Według informacji NIZP-PZH, odnotowany spadek zachorowań na grypę był związany z wprowadzeniem zasad dyscypliny społecznej związanej z noszeniem maseczek, zdalną pracą, czy dystansowaniem społecznym.



Rysunek 1. Zachorowania i podejrzeń zachorowań na grypę. Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2020/21 w porównaniu z sezonami 2016/17 - 2019/20. [NIZP-PZH]



Rysunek 2. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w sezonach (wrzesień-sierpień) 1974/5 - 2018/19 wg sezonów. [NIZP-PZH]

W strefie umiarkowanej półkuli północnej i południowej zachorowania na grypę występują sezonowo w okresie zimy, natomiast w strefie tropikalnej w ciągu całego roku. Według WHO co roku na świecie choruje na grypę około 5 -10% osób dorosłych i 20-30% dzieci. W ciągu roku rejestruje się 3 -5 mln ostrych przypadków choroby, a umiera 250 000 -500 000 osób, w tym 28 000 -111 500 stanowią dzieci poniżej 5 roku życia.

Zachorowania na grypę rejestruje się w każdej grupie wiekowej. Największą zapadalność notuje się zwykle u dzieci i nastolatków, podczas gdy najczęściej zgonów występuje u ludzi starszych. Nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie wirusa grypy ze środowiska ze względu na jej zdolności mutacji czyli zmian oraz, że występuje również u ptaków i wielu ssaków (m.in. świń, koni, norek, waleni a ostatnio potwierdzono również u roślinożernych nietoperzy), które stanowią olbrzymi, niemożliwy do kontrolowania, rezeruar tych wirusów. [NIZP-PZH]

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 trójwartenne, 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.

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego.

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]

Powikłania i rokowania

Powodem ciężkiego przebiegu grypy jest zaostrzenie chorób przewlekłych już istniejących lub wystąpienie nowej choroby, wielonarządowe powikłania pogrypowe mogące prowadzić do stałego inwalidztwa lub zakończyć się zgonem.

Najczęstsze powikłania pogrypowe występują:

- ze strony układu oddechowego: grypowe zapalenie płuc i oskrzeli, wtórne bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików szczególnie u niemowląt i u dzieci, np. zakażenie, pneumokokowe, meningokokowe, zaostrzenie astmy
- ze strony układu nerwowego (poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu, opon mózgowych),
- ze strony innych układów: zapalenie ucha środkowego (zwłaszcza u dzieci), zapalenie mięśnia serca i osierdza, zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych (np. zastoinowej niewydolności serca), drgawki gorączkowe, zespół wstrząsu toksycznego, zespół Rey'a, zapalenie mięśni i mioglobinuria mogąca prowadzić do niewydolności nerek, możliwość częstszego występowania schizofrenii w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego w czasie ciąży, zakażenia meningokokowe).

Powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego, niezależnie od wieku i stanu zdrowia. Ryzyko powikłań jest szczególnie wysokie w następujących grupach:

- osoby po przeszczepach,
- osoby starsze,
- chorzy na astmę i inne przewlekłe schorzenia układu oddechowego,
- osoby z chorobami serca i układu krążenia,
- osoby z chorobami nerek,
- osoby o obniżonej odporności (np. zakażeni HIV).

[NIZP-PZH]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na dzień zakończenia prac nad analizą nie otrzymano opinii od ekspertów.

Według danych GUS liczba osób [redacted] w 2020 r. w Polsce wynosiła [redacted] osoby (stan na 31.12.2020 r.)².

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 15 czerwca 2021 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki przeciwgrypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce;
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
- Advisory Committee on Immunization Practices — United States;
- Infectious Diseases Society of America;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation;
- American Academy of Emergency Medicine;
- National Institute for Health and Care Excellence;

² <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2020,6,29.html> (dostęp: 29.06.2021)

- WHO;
- Centre for Disease Prevention and Control;
- National Advisory Committee on Immunization,
- European Centre for Disease Prevention and Control;
- Government departments UK.

W toku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciwgrypowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
KLR 2019	<p>Szczepienie przeciwko grypie zaleca się przed każdym sezonem epidemicznym wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia, o ile nie występują u nich przeciwwskazania (I, A). Szczególne wskazania doszczepienia istnieją u osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy.</p> <p>Ponadto szczepienia przeciwko grypie powinny być zalecane nie tylko pacjentom, u których istnieją wskazania medyczne do ich przeprowadzenia, ale również osobom, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą przyczynić się do transmisji wirusa grypy.</p> <p>Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalencyjnych (I,A).</p> <p><u>Medyczne wskazania do szczepień</u></p> <p>Do osób, które powinny być szczepione ze względów medycznych, należą pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy. Należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat); • dorośli >55. roku życia; • pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek; • kobiety w ciąży lub planujące ciążę; • chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (długotrwale leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym); • osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością układu oddechowego); • osoby z przewlekłymi chorobami układu krążenia (w tym z chorobą niedokrwinną serca, po przebytym zawale serca, niewydolnością krążenia, wadami zastawkowymi serca); • osoby z chorobami nerek (w tym z niewydolnością nerek, nawracającym zespołem nerczycowym); • osoby z chorobami wątroby, układu nerwowego, metabolicznymi (w tym z cukrzycą); • osoby z obniżoną odpornością; • zakażeni HIC. <p><u>Epidemiologiczne wskazania do szczepień</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci od 6. miesiąca życia do 18. roku życia; • osoby w wieku >55 lat; • pracownicy opieki zdrowotnej; • pracownicy pomocy społecznej, domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami • osoby, których praca wymaga szerokich bez-pośrednich kontaktów z ludźmi; • osoby sprawujące opiekę domową nad dziećmi w wieku <2 lat (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. mż.) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle; • osoby mieszkające wspólnie z chorymi, którzy ze względu na stan zdrowia narażeni są na ciężki przebieg grypy lub powikłania pogrypowe; • osoby przebywające w skupiskach; <p>Przeciwwskazaniem do podania żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancje czynne, pomocniczą lub gentamycynę • ciężka reakcja alergiczna na białka jaja kurzego • kliniczne niedobory odporności u dzieci i młodzieży (np. białaczki, chłoniaki, objawowe zakażenie HIV) • leczenie salicylanami.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.</p>
Flu Forum 2020	<p><u>Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2020/2021:</u> Szczepienie przeciw grypie zalecane jest:</p> <p>I. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. osobom po transplantacji narządów; 2. przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3. osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; 4. dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologicznohematologicznymi, 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; 5. dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; 6. kobietom w ciąży lub planującym ciążę. <p>II. W związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia); 2. osobom w wieku powyżej 55 lat; 3. osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi; 4. pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; 5. pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach; 6. pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzdrowiskowego.
PTD 2021	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.
Wytyczne zagraniczne	
WHO 2020 (Świat)	<p><u>Zalecenia WHO dotyczące szczepień przeciwko grypie w trakcie pandemii COVID-19:</u> WHO rekomenduje przeprowadzenie szczepienia przeciwko grypie w następujących grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najwyższy priorytet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pracownicy medyczni – w celu zminimalizowania: absencji w pracy, przenoszenia wirusa na pacjentów oraz szeroko pojętego obciążenia systemu opieki zdrowotnej; Szczepienia przeciwko grypie należy rozszerzyć na wszystkich pracowników placówek opieki zdrowotnej, w tym personel ambulatoryjny i pomocniczy (np. pracownicy ochrony czy sprzątający); ○ Starsi dorośli – narażeni są na większe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i śmierci w porównaniu do młodych dorosłych; Wcześniejsze rekomendacje definiowały tę grupę jako osoby >65 r.ż. Należy rozważyć rozszerzenie tej grupy ryzyka o osoby dorosłe w wieku powyżej 50 lat, które są obciążone wyższym ryzykiem ciężkiego COVID-19. • Dodatkowe grupy ryzyka:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety w ciąży; ○ Osoby ze schorzeniami – pacjenci z cukrzycą, nadciśnieniem, HIV/AIDS, astmą i innymi przewlekłymi chorobami serca lub płuc; Oprócz ochrony przed grypą, szczepienia zalecane są, z względu na ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, w celu minimalizacji ryzyka zakażenia COVID-19 podczas wizyt lekarskich/hospitalizacji związanych z grypą; ○ Dzieci – dzieci pozostają priorytetową grupą dla szczepień przeciwko grypie ze względu na ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, szczególnie wśród tych w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Kraje, które zakupiły specjalne preparaty szczepionek przeciw grypie przeznaczonych do stosowania u dzieci (np. żywe atenuowane szczepionki przeciw grypie) powinny kontynuować działania w tym zakresie.
<p>JCVI 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące szczepień w sezonie 2020-2021:</u> Rekomendacje odnoszą się ty ko do populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania LAIV. W przypadku osób w wieku od 9 lat do poniżej 65 lat w grupie ryzyka, u których występują przeciwwskazania do zastosowania LAIV, zaleca się zastosowanie QIVc i QIVe. Dla dzieci poniżej 9 lat w takim przypadku rekomendowana jest szczepionka QIVe.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące szczepień w sezonie 2021-2022:</u> Dzieci w wieku 2-18 lat w grupie ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (LAIV) jest pierwszym wyborem. • W przypadku osób, u których LAIV nie jest odpowiednia, JCVI zaleca stosowanie niższych szczepionek przeciw grypie w następującej kolejności preferencji: <ul style="list-style-type: none"> ○ czterowalentne inaktywowane szczepionki przygotowane w hodowli komórek (QIVc); ○ czterowalentne inaktywowane szczepionki hodowane w jajach kurzych (QIVe).
<p>ATAGI 2021 (Australia)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące sezonowych szczepień przeciw grypie na 2021 rok:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie wszystkim osobom w wieku ≥6 miesięcy. Jest to najważniejszy środek zapobiegający grypie i jej powikłaniom; • Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest zalecane i finansowane przez Narodowy Program Szczepień (NIP) dla wszystkich dzieci w wieku od 6 miesięcy do <5 lat i dla wszystkich dorosłych w wieku ≥65 lat. • Jest również zalecane wszystkim osobom w wieku od 5 do <65 lat, ale NIP finansuje je w tej grupie tylko w określonych przypadkach, u których występuje zwiększone ryzyko powikłań grypy (kobiety w ciąży, osoby z chorobami serca, przewlekłymi schorzeniami oddechowymi, przewlekłymi chorobami neurologicznymi, schorzeniami związanymi z obniżeniem odporności, cukrzycą i innymi chorobami metabolicznymi, chorobami nerek, zaburzeniami hematologicznymi, dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat poddane długoterminowej terapii aspiryną).
<p>AAP 2020 (USA)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące zapobieganiu grypie wśród dzieci na sezon 2020-2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie szczepionki dla populacji pediatrycznej są czterowalentne; • Coroczne szczepienie przeciw grypie zalecane jest dla wszystkich ≥6 miesiąca życia, w tym dla dzieci i młodzieży; • W sezonie grypowym 2020-2021 AAP zaleca, aby do szczepienia przeciwko grypie u dzieci można było stosować dowolną zarejestrowaną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla wieku i stanu zdrowia. Inaktywowana szczepionka przeciw grypie (IIV) i żywa szczepionka atenuowana (LAIV) to opcje dla dzieci, dla których te szczepionki są odpowiednie. • AAP nie ma preferencji odnośnie szczepionek przeciwko grypie w przypadku dzieci, które nie mają przeciwwskazań do szczepienia i dla których dostępny jest więcej niż jeden licencjonowany produkt odpowiedni dla wieku i stanu zdrowia. Pediatrzy powinni podawać jakąkolwiek formułę dostępną w ich regionie, po to aby uzyskać jak najwyższy poziom zaszczepienia w tym sezonie grypowym. • Dzieci w wieku 6-35 miesięcy mogą otrzymać zarejestrowaną i odpowiednią dla wieku szczepionkę IIV, dostępną w tym sezonie; Żaden produkt nie jest preferowany; Dzieciom w wieku 36 miesięcy (3 lata) i starszym należy podać 0,5 ml dowolnej dostępnej, zarejestrowanej, odpowiedniej do wieku szczepionki inaktywowanej; • Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat, które otrzymują szczepionkę przeciw grypie po raz pierwszy lub otrzymały tylko 1 dawkę przed 1 lipca 2020 r., lub których status szczepienia jest nieznany, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki przeciw grypie, najlepiej do końca października, a szczepionki powinny być oferowane jak tylko będą dostępne. Dzieci, które potrzebują tylko 1 dawki szczepionki przeciwko grypie, niezależnie od wieku, również powinny otrzymać szczepienie, najlepiej do końca października; • Należy dołożyć wszelkich starań, by szczepieniem objąć dzieci z grupy wysokiego ryzyka. • Przy wyborze rodzaju szczepionki należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania specyficzne dla produktu. • Inaktywowana szczepionka przeciw grypie jest szczepionką z wyboru dla każdego, kto ma bliski kontakt z osobami z ciężkim upośledzeniem odporności <p>Przeciwwskazania do zastosowania LAIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dzieci poniżej 2 lat;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> - Dzieci w wieku od 2 do 4 lat z rozpoznaniem astmy lub nawracającym świszczącym oddechem w wywiadzie lub epizodem świszczącego oddechu w ciągu ostatnich 12 miesięcy ze względu na możliwość nasilenia świszczącego oddechu po szczepieniu. - Dzieci z nowymi implantami ślimakowymi lub aktywnymi wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego. - Dzieci z rozpoznaniem lub podejrzanym pierwotnym lub nabytym niedoborem odporności lub otrzymujące terapie immunosupresyjne lub immunomodulujące. - Dzieci z asplenią anatomiczną lub czynnościową, w tym z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. - Bliskie kontakty i opiekunowie osób z ciężkim upośledzeniem odporności i wymagających ochrony ze strony otoczenia; - Dzieci i młodzież przyjmujące leki zawierające aspirynę lub salicylany; - Dzieci, które otrzymały inne szczepionki zawierające żywe wirusy w ciągu ostatnich 4 tygodni (z wyjątkiem szczepionki rotawirusowej); LAIV można podawać tego samego dnia z innymi szczepionkami zawierającymi żywe wirusy, jeśli to konieczne. - Dzieci przyjmujące leki przeciwwirusowe i do 48 godzin (oseltamiwir, zanamiwir) i do 2 tygodni (peramiwir i baloksawir) po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego grypy; - Kobiety w ciąży.
ACIP 2020 (USA)	<p><u>Zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie na sezon 2020-2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe, coroczne szczepienie przeciw grypie zalecane jest dla wszystkich osób w wieku ≥6 miesiąca życia, jeśli nie występują przeciwwskazania; • Powinno się położyć nacisk na zaszczepienie grup z wysokiego ryzyka oraz osób z ich kontaktu/opiekunów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dzieci od 6 do 59 miesiąca życia; ○ Dorośli ≥50 lat; ○ Osoby z przewlekłymi schorzeniami płuc (w tym astmą), sercowo-naczyniowymi (z wyłączeniem izolowanego nadciśnienia), chorobami nerek, wątroby, neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą); ○ Osoby z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny, w tym (między innymi) w wyn ku leków lub zakażenia wirusem HIV; ○ Kobiety w ciąży; ○ Dzieci i młodzież (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) przyjmujące leki zawierające kwas acetylosalicylowy lub salicylany, które mogą być zagrożone wystąpieniem zespołu Reye'a związanym z grypą; ○ Mieszkańcy domów opieki i placówek opieki długoterminowej; ○ Osoby bardzo otyłe (BMI ≥40 dla dorosłych); ○ Opiekunowie i kontakty osób zagrożonych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Personel opieki zdrowotnej, w tym wszystkie płatne i nieopłacane osoby pracujące w placówkach opieki zdrowotnej, które mogą być narażone na kontakt z pacjentami i/lub materiałami zakaźnymi, niezależnie od tego, czy są bezpośrednio zaangażowane w opiekę nad pacjentem; ▪ Współmieszkańcy i opiekunowie dzieci w wieku ≤ 59 miesięcy (tj. <5 lat), szczególnie mające kontakt z dziećmi w wieku <6 miesięcy i dorośli w wieku ≥50 lat; ▪ Współmieszkańcy i opiekunowie osób ze schorzeniami związanymi ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań pogrypowych; <p>Szczepienie zaleca się wykonać pod koniec październ ka. W przypadku dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 roku życia, które wymagają dwóch dawek szczepionki, pierwsza dawka powinna być podana, gdy to możliwe, a druga dawka w odstępie ≥4 tygodni od pierwszej.</p> <p>Wśród dostępnych szczepionek wymienia się szczepionki czterowalentne: inaktywowane, rekombinowane oraz żywe atenuowane donosowe.</p> <p>Zdrowe osoby niebędące w ciąży, w wieku od 2 do 49 lat mogą alternatywnie otrzymać 0,2 ml LAIV4 donosowo (0,1 ml na nozdrze, przy użyciu dołączonego rozpylacza).</p> <p><u>Przeciwwskazania do zastosowania LAIV4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka reakcja alergiczna w wywiadzie na którykolwiek składnik szczepionki lub po poprzedniej dawce którejkolwiek szczepionki przeciwko grypie; • Jednoczesne stosowanie leków zawierających kwas acetylosalicylowy lub salicylany u dzieci i młodzieży; • Dzieci w wieku od 2 do 4 lat, u których zdiagnozowano astmę lub których rodzice lub opiekunowie zgłaszają, że pracownik służby zdrowia przekazał im w ciągu ostatnich 12 miesięcy, że ich dziecko miało świszczący oddech lub astmę, lub których dokumentacja medyczna wskazuje, że epizod świszczącego oddechu wystąpił podczas poprzednie 12 miesięcy;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i dorośli z obniżoną odpornością z jakiegokolwiek przyczyny; • Bliskie kontakty i opiekunowie osób z ciężką immunosupresją; • Cięża; • Osoby z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; • Osoby z implantem ślimakowym; • Przyjęcie leków przeciwwirusowych przeciwko grypie w ciągu ostatnich 48 godzin w przypadku oseltamiwiru i zanamiwiru, 5 dni w przypadku peramiwiru i 17 dni w przypadku baloksawiru, ze względu na możliwość zakłócenia replikacji żywego wirusa szczepionkowego. Leki przeciwwirusowe przeciw grypie mogą również wpływać na działanie LAIV4, jeśli zostaną podane w ciągu 2 tygodni po szczepieniu. <p>Środki ostrożności dotyczące zastosowania LAIV4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana lub ciężka ostra choroba z gorączką lub bez; • Zespół Guillaina-Barrégo w ciągu 6 tygodni po podaniu poprzedniej dawki szczepionki przeciw grypie; • Astma u osób w wieku ≥ 5 lat; • Inne schorzenia, które mogą zwiększać ryzyko powikłań związanych z ciężką grypą; np. przewlekłe schorzenia płucne, sercowo-naczyniowe (z wyłączeniem izolowanego nadciśnienia), choroby nerek, wątroby, neurologiczne, hematologiczne lub metaboliczne (w tym cukrzyca).
NACI 2020 (Kanada)	<p><u>Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie na sezon 2020-2021:</u></p> <p>Szczepienie zalecane jest wszystkim osobom bez przeciwwskazań w wieku od 6. miesiąca życia ze szczególnym uwzględnieniem grup ryzyka, do których zalicza się: osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwinięcia powikłań pogrypowych, osoby stanowiące ryzyko transmisji na innych należących do grupy ryzyka, osoby świadczące podstawowe usługi społeczne oraz osoby z bezpośredniego kontaktu z mięsem skażonym ptasią grypą podczas uboju.</p> <p><u>Populacja dzieci:</u></p> <p>W podgrupie dzieci w wieku od 2 do 17 lat rejestracją objęte są trzy szczepionki: IIV3-SD (inaktywowana szczepionka trójwartenna w standardowej dawce, z ang. <i>standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine</i>), IIV4-SD (inaktywowana szczepionka czterowalentna w standardowej dawce, z ang. <i>standard-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine</i>) oraz LAIV4 (żywa, atenuowana szczepionka czterowalentna, z ang. <i>quadrivalent live attenuated influenza vaccine</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się zastosowanie szczepionek czterowalentnych. • Obecne dane naukowe nie potwierdzają rekomendacji dotyczącej preferencyjnego stosowania LAIV u dzieci i młodzieży w wieku 2–17 lat; <p><u>Dzieci w wieku 2-17 lat z przewlekłymi schorzeniami:</u></p> <p>NACI zaleca, aby każda szczepionka przeciw grypie odpowiednia dla wieku (IIV lub LAIV) mogła być rozważona u dzieci w wieku 2-17 lat z przewlekłymi schorzeniami, z wyjątkiem tych z ciężką, ze świszczącym oddechem nadzorowanym przez personel medyczny na 7 dni przed szczepieniem oraz z zaburzeniami odporności (z wyjątkiem osób ze stabilnym zakażeniem wirusem HIV podczas terapii HAART i z odpowiednią funkcją układu odpornościowego).</p> <p>NACI zaleca podawanie LAIV dzieciom ze stabilną, nieciężką astmą, dzieciom z mukowiscydozą, które nie są leczone lekami immunosupresyjnymi (takimi jak długotrwała terapia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami), oraz dzieciom ze stabilną infekcją HIV będące na terapii HAART i z odpowiednią funkcją układu odpornościowego.</p>
Green Book 2020 (Wielka Brytania)	<p>Szczepienia powinny być proponowane najlepiej przed rozpoczęciem sezonu grypowego wszystkim pacjentom w wieku co najmniej 65 lat, osobom w wieku od 6 miesięcy z grupy ryzyka oraz pozostałym dzieciom bez dodatkowych czynników ryzyka, które kwalifikują się do szczepienia w ramach trwałego, stopniowo rozszerzanego programu szczepień dla wszystkich dzieci w wieku od dwóch do < 17 lat.</p> <p>Dzieci w wieku od 2 do poniżej 7 lat nie z grupy ryzyka:</p> <p>Pojedyncza dawka LAIV powinna być podawana w sezonie, o ile nie ma przeciwwskazań, niezależnie od tego, czy wcześniej podano szczepionkę przeciw grypie.</p> <p>Dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 2 lat w grupie ryzyka:</p> <p>Należy zaproponować zalecaną inactywowaną czterowalentną szczepionkę przeciw grypie. Osoby, które wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciwko grypie, powinny otrzymać drugą dawkę szczepionki przynajmniej cztery tygodnie później. W razie potrzeby drugą dawkę należy podać co najmniej cztery tygodnie po pierwszej dawce.</p> <p>Dzieci w wieku od 2 do poniżej 18 lat w grupie ryzyka:</p> <p>Dzieciom w wieku od dwóch do mniej niż 18 lat w grupach ryzyka klinicznego należy podawać LAIV, chyba że jest to przeciwwskazane medycznie lub z innego powodu nieodpowiednie. Dzieciom, które nigdy wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciwko grypie i są w wieku od dwóch do mniej niż dziewięciu lat, należy podać drugą dawkę szczepionki LAIV co najmniej cztery tygodnie później.</p> <p>Jeśli LAIV jest niedostępna dla drugiej dawki (ze względu na wygaśnięcie serii), można podać inactywowaną szczepionkę przeciw grypie. Dzieciom z klinicznych grup ryzyka, u których LAIV jest przeciwwskazana z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>medycznego punktu widzenia, należy zaproponować odpowiednią czterowalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie.</p> <p>Dzieci w wieku od 2 do poniżej 18 lat nie w grupie ryzyka:</p> <p>Należy zaoferować LAIV.</p>

KLR – kolegium Lekarzy Rodzinnych; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; WHO – World Health Organization; JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation; ATAGI - Australian Technical Advisory Group On Immunisation; AAP – American Academy of Pediatrics; ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices; NACI - National Advisory Committee on Immunization;

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne krajowe i 7 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki grypy. Wszystkie wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesiąca życia bez przeciwwskazań. Większość wytycznych zaleca zastosowanie szczepionek czterowalentnych. Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki, z wyjątkiem rekomendacji brytyjskich (JCVI 2020, Green Book 2020), według których dla populacji pediatrycznej od 2 roku życia, szczepionką pierwszego wyboru powinna być żywa szczepionka czterowalentna LAIV, o ile nie występują przeciwwskazań do jej zastosowania.

Dodatkowo w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 odnaleziono informację dotyczącą zaleceń stosowania szczepień przeciw grypie. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 8. Szczepienia zalecane – Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane:	Uwagi
<p>GRYPPIE</p> <p>– domięśniowo lub podskórnio (według wskazań producenta szczepionki)</p> <p>- donosowo (według wskazań producenta szczepionki)</p>	<p>1. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</p> <p>1) osobom po transplantacji narządów;</p> <p>2) przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe;</p> <p>3) osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego;</p> <p>4) dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szp ku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami;</p> <p>5) dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>6) kobietom w ciąży lub planującym ciążę.</p> <p>2. W związku z przesłankami epidemiologicznymi - wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</p> <p>1) zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia);</p> <p>2) osobom w wieku powyżej 55 lat;</p> <p>3) osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień);</p> <p>4) uczniom i studentom szkół i uczelni medycznych lub innych szkół i uczelni prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;</p> <p>5) pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym</p>	<p>Liczba dawek i schemat szczepienia - według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</p> <p>Wybór szczepionki (inaktywowanej lub żywej atenuowanej) powinien uwzględniać wiek oraz stan kliniczny pacjenta i być zgodny z zaleceniami producenta.</p>

	wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.	
--	---	--

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Na dzień zakończenia prac nad analizą nie otrzymano opinii eksperckich.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według informacji dostępnych na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w sezonie 2020/2021 w Polsce ogólnie dostępne są następujące szczepionki przeciw grypie: Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra oraz FluenzTetra.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.32), obecnie żadna z dostępnych w Polsce szczepionek nie jest finansowana we wnioskowanym wskazaniu,

Aktualnie na wykazie leków refundowanych znajdują się trzy szczepionki: Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra, w następujących wskazaniach:

- Vaxigrip Tetra:
 1. 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;
 2. 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.:
 - a) po transplantacji narządów,
 - b) 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;
 - c) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego).
 3. Świadczeniobiorcy, którzy ukończyli 75 rok życia – w ramach części D Obwieszczenia MZ.
- Influvac Tetra: Profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.:
 - a) po transplantacji narządów,
 - b) 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;
 - c) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży.
- Fluenz Tetra: Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • brak szczepienia/placebo; • szczepionki inaktywowane (QIV lub TIV); • szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV) 	<p>„(...) ocena kliniczna produktu Fluencz Tetra® powinna rozpocząć się od porównawczej oceny wpływu dodania czwartego szczepu wirusa na immunogenność każdego zawartego w szczepionce szczepu oraz bezpieczeństwo szczepionki – porównanie QLAIV versus TLAIV (...)</p> <p>W Polsce w sezonie 2020/2021 dostępne są jedynie czterowalentne szczepionki przeciw grypie: atenuowana – Fluencz Tetra® oraz inaktywowane – VaxigripTetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra (...)</p> <p>Rozpatrując wskazania rejestracyjne pozostałych dostępnych w Polsce preparatów należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy VaxigripTetra może być zastosowany w tej grupie wiekowej, jako iż może być stosowany u dzieci od ukończenia 6. m.ż. Podobnie, produkt leczniczy Influvac Tetra wskazany jest do stosowania u dzieci w wieku od 3 lat. Z tego względu należy uwzględnić w rozważaniach nad komparatorem także szczepionki QIV.</p> <p>Biorąc pod uwagę niską wyszczepialność oraz brak refundowanych szczepionek przeciw grypie w docelowej podgrupie wiekowej, jako główny komparator dla QLAIV w polskich warunkach należy wskazać przede wszystkim brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych). Dodatkowo, biorąc pod uwagę konkurencyjność cenową szczepionek QIV w sytuacji refundacji produktu Fluencz Tetra jako dodatkowy komparator można wskazać czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, nieobjęte refundacją w populacji docelowej, komparator dodatkowy).”</p>	<p>Wybór szczepionki trójwalentnej żywej atenuowanej (TLAIV), brak szczepienia/placebo i szczepionek inaktywowanych – QIV lub TIV jako komparatorów uznano za zasadny.</p> <p>Jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, nieobjęte refundacją we wnioskowanej populacji, komparator dodatkowy).</p>

Komentarz Agencji:

Uwzględnienie jako komparator szczepionki żywej trójwalentnej TLAIV wynika ze specyfiki rejestracji produktu Fluencz Tetra.

Proces rejestracji szczepionki Fluencz Tetra opierał się częściowo na danych klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny do EMA w ramach rejestracji uprzedniej szczepionki żywej, atenuowanej, donosowej trójwalentnej - Fluencz. W celu rejestracji Fluencz Tetra, EMA zaakceptowała, by przedłożone przez podmiot dane wykazywały równowagę odpowiedzi immunologicznej szczepionki czterowalentnej i trójwalentnej i na tej podstawie dane dla szczepionki Fluencz mogły być esktrapolowane na Fluencz Tetra.

Zgodnie z zapisami ChPL: „dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluencz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluencz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyną różnicą wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluencz Tetra.”

W związku z powyższym, na potrzeby niniejszej oceny przez AOTMiT produktu Fluencz Tetra, w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badania porównujące immunogenność QLAIV z TLAIV, a także badania obejmujące wyłącznie szczepionkę trójwalentną TLAIV. Analogiczne podejście wnioskodawca zastosował w ramach poprzedniej oceny Fluencz Tetra w 2019 r.

Mając jednak na uwadze, że przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z danymi z poprzedniego wniosku, odstąpiono od ich szczegółowego omawiania. Skrótowe podsumowanie wyników dla porównań: TLAIV z PBO oraz TLAIV z TIV zaprezentowano w rozdz. 4.2.2.2.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluencz Tetra, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ze względu na kryteria wiekowe sztucznie warunkowane kryteriami refundacyjnymi, aby nadmiernie nie ograniczać dostępne dane kliniczne, dopuszczano badania w populacji dzieci i młodzieży w zakresie wiekowym zgodnym z kryteriami rejestracyjnymi, wyróżniając wyniki w docelowej populacji wiekowej, gdy były dostępne 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia produktem leczniczym Fluencz Tetra określonymi w ChPL;
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka czterowalentna żywa atenuowana (QLAIV), podawana donosowo, zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluencz Tetra/ Flumist Quadrivalent szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV) – Fluencz/ Flumist (badania umożliwiające porównanie z brakiem szczepienia/placebo lub TIV) 	<ul style="list-style-type: none"> QLAIV niezgodna z zaleceniami dla półkuli północnej Szczepionki, w których procesie produkcyjnym wykorzystywano Master Donor Strains pochodzące z tzw. linii wirusów rosyjskich Russian-backbone LAIV, (A/Russian/134/57 (H2N2) i B/USSR/60/69) – w ocenianych szczepionkach wykorzystywany jest Master Donor Strains z linii Ann Arbor-backbone LAIV (A/Ann Arbor/6/60 H2N2 i B/Ann Arbor/1/66 backbones) dopuszczano badania w których ogólnie określano zastosowanie żywej atenuowanej donosowej szczepionki przeciw grypie czterowalentnej (QLAIV) lub trójwalentnej (TLAIV), zgodnej z zaleceniami dla półkuli północnej, bez szczegółowego definiowania nazwy handlowej preparatu
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka trójwalentna żywa atenuowana (TLAIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej – Fluencz/ Flumist, szczepionka czterowalentna inaktywowana (QIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, szczepionka trójwalentna inaktywowana (TIV), zgodna z zaleceniami dla półkuli północnej, brak szczepienia/PBO 	<ul style="list-style-type: none"> szczepionka monowalentna, biwalentna TLAIV, TIV, QIV niezgodne z zaleceniami dla półkuli północnej
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dla porównania QLAIV vs TLAIV: ocena immunogenności (GMT, GMFR, stosunek GMT, serokonwersja/seroodpowiedź, seroprotekcja), ocena skuteczności klinicznej, ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane spodziewane, ang. <i>solicited</i>, oraz zdarzenia pojawiające się spontanicznie w okresie 28 dni obserwacji po szczepieniu, ang. <i>unsolicited</i>, ciężkie zdarzenia niepożądane, SAEs, i przypadki wystąpienia przewlekłych chorób w okresie 180 dni po szczepieniu) 	Inne niż uwzględniane punkty końcowe

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> dla porównania QLAIV vs QIV lub PBO/brak szczepienia oraz TLAIV vs TIV lub PBO/brak szczepienia: ocena skuteczności klinicznej (zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej wirusologicznie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego i powikłań ze strony układu oddechowego, efektywność szczepionki, przeżycie całkowite, jakość życia), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane po podaniu szczepionki) badania bez randomizacji oceniające QLAIV: ocena skuteczności (efektywność szczepionki, grypa potwierdzona wirusologicznie), ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie okresu obserwacji po podaniu szczepionki) 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Fluencz Tetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej Poszerzona ocena – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej, prezentujące porównania: <ul style="list-style-type: none"> TLAIV vs TIV TLAIV vs QIV TLAIV vs brak szczepienia/PBO 	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT prezentujące porównanie TIV vs PBO lub QIV vs PBO Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne
Inne kryteria	Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Jako datę wyszukiwania podano 1 marca 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Dodatkowo dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register) oraz abstraktów z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 16 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 2 badania porównujące QLAIV z TLAIV: *Block 2012, Mallory 2020*;
- 1 badanie porównujące QLAIV z placebo (PBO): *Mallory 2018-1/2*;
- 4 badania porównujące TLAIV z TIV: *Ashkenazi 2006, Belshe 2007, Hoft 2011 i Ilyushina 2015*;
- 9 badań porównujących TLAIV z PBO: *Belshe 1998, Bergen 2004, Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*;

Uwzględniono przy tym także publikacje przedstawiające dodatkowe wyniki do włączonych badań RCT (*Ambrose 2014, Ambrose 2014a, Belshe 2000, Belshe 2000a, Belshe 2008, Block 2009, Block 2011, Heikkinen 2013 i Piedra 2002*).

Dodatkowo włączono badania bez randomizacji, prezentujące wyniki dla QLAIV - szczegółowo wymieniono w rozdz. 4 AKL wnioskodawcy.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV).

Produkt Fluenz Tetra był oceniany przez Agencję w 2019 r. we wskazaniu „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” (AWA nr OT.4330.10.2019). Należy zauważyć, że większość badań pierwotnych włączonych do analizy w ramach niniejszej oceny jest tożsama z tymi, które przedstawiano w poprzedniej analizie weryfikacyjnej dla produktu Fluenz Tetra. W związku z tym Analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od powtórnego szczegółowego prezentowania tych samych badań, ograniczając się jedynie do przypomnienia najważniejszych wniosków. W ramach niniejszej analizy szczegółowo przedstawiono zaś badanie opublikowane po dacie uprzedniej oceny: badanie Mallory 2018-1/2 oraz badanie rejestracyjne Block 2012.

Do przeglądu wnioskodawcy dla porównania QLAIV z TLAIV włączono badanie Mallory 2020. Populacja włączona do badania Mallory 2020 była niezgodna z populacją wnioskowaną, w związku z tym odstąpiono od prezentowania jego wyników w niniejszej analizie. Charakterystyka i wyniki tego badania znajdują się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

W związku z tym, że proces rejestracji szczepionki Fluenz Tetra opierał się częściowo na danych rejestracyjnych poprzedniej trójwalentnej szczepionki Fluenz, wnioskodawca w analizie klinicznej oprócz badań porównujących immunogenność QLAIV z TLAIV, przedstawił także badania dedykowane tylko szczepionce TLAIV. Analogiczne podejście wnioskodawcy zastosował w ramach poprzedniej oceny Fluenz Tetra w 2019 r.

Mając jednak na uwadze, że przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z danymi z poprzedniego wniosku, odstąpiono od ich szczegółowego omawiania. Skrótowe podsumowanie wyników dla porównań: TLAIV z PBO oraz TLAIV z TIV zaprezentowano w rozdz. 4.2.2.2.

Charakterystyka i wyniki wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 5-9 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził także wyszukiwanie badań wtórnych. W wyniku tego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych, które spełniałyby kryteria włączenia, tj. dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (QLAIV) w zapobieganiu grypie. Wobec tego opisano opracowania obejmujące żywe, atenuowane szczepionki (LAIV, TLAIV) w porównaniu do inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV) lub placebo (PBO). Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych przedstawia rozdz. 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Mallory 2018-1/2 (Mallory 2018) [NCT02269475] <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (49 ośrodków w Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepione. <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności - okres sezonu grypowego i co najmniej 14 dni od podania ostatniej dawki szczepionki; ocena bezpieczeństwa - oczekiwane reakcje niepożądane, które wystąpiły do 14 dni po zaszczepieniu, a zdarzenia niepożądane w okresie 28 dni po szczepieniu (lub do momentu otrzymania ostatniej dawki, jeśli pacjent miał otrzymać dwie dawki szczepionki); ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano od momentu 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 7-18 lat osoby zdrowe lub z chorobami przewlekłymi, które w ciągu roku przed włączeniem do próby nie wymagały hospitalizacji; <u>Liczba pacjentów:</u> N=1301 QLAIV: 868 PBO: 433	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (zmodyfikowana definicja choroby grypopodobnej, zgodnie z kryteriami <i>Centers for Disease Control</i> [mCDC-ILI], spowodowanej przez jakikolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki, dopasowany do szczepionki <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena częstości występowania objawowej grypy potwierdzonej laboratoryjnie (mCDC-ILI), spowodowanej przez jakikolwiek nabyty pozaszpitalnie szczep dziki bez względu na dopasowanie do szczepionki ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionkę QLAIV - zawierała $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU danego szczepu wirusa, rekomendowanego przez WHO na sezon 2014/2015: <ul style="list-style-type: none"> - A/H1N1 - A/California/7/2009 - A/ H3N2 – A/Texas/50/2012 - B/Yamagata - B/Massachusetts/2/2012 - B/Victoria - B/Brisbane/60/2008 <p>Szczepionka podawana w ramach próby Osoby w wieku 7-8 lat, które nie były szczepione wcześniej przeciwko grypie sezonowej, otrzymały drugą dawkę szczepionki po co najmniej 4 tygodniach od pierwszej. Szczepionkę dostarczano do organizmu przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo (PBO) 		
<p>Block 2012 [NCT01091246]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MedImmune</p>	<p>Podwójne zaślepienie, prospektywne badanie III fazy z randomizacją</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 97 (USA); <u>Okres obserwacji:</u> miano przeciwciał oceniano po 1 dawce szczepionki wśród pacjentów 9-17 lat oraz po miesiącu od 2 dawki szczepionki w przypadku dzieci w wieku 2-8 lat</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority, superiority</p> <p><u>Interwencja i komparatory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czworowalentna szczepionka żywa atenuowana (QLAIV) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 -B/Yamagata – B/Florida/4/2006 • Trójwalentna szczepionka inaktywowana Yam (TLAIV Yam) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Yamagata – B/Florida/4/2006 • Trójwalentna szczepionka inaktywowana Vic (TLAIV Vic) zawierała szczepy: <ul style="list-style-type: none"> -A/H1N1 – A/South Dakota/6/2007 -A/H3N2 – A/Uruguay/716/2007 -B/Victoria – B/Malaysia/2506/2004 <p>Wszystkie podawane szczepionki zawierały $107,0\pm 0,5$ jednostek danego szczepu wirusa, dostarczanych do organizmu osoby szczepionej przez aplikację 0,1 ml aerozolu do każdego nozdrza.</p> <p>Wszystkie szczepionki trójwalentne stosowane były w identycznej postaci, dzięki czemu możliwe było utrzymanie zaślepienia.</p> <p>Dzieci w wieku 2-8 lat otrzymywały 2 dawki szczepionki w odstępie miesiąca, pozostali (9-17) 1 dawkę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 2-17 lat; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie układu odpornościowego • przewlekłe schorzenia skutkujące hospitalizacją w ciągu roku poprzedzającego badanie • zmiana przyjmowanych leków lub przepisanie nowych opartych na immunoglobulinach, lub otrzymanie preparatów krwiopochodnych w ciągu 90 dni poprzedzających badanie • przepisanie szczepionek, leków eksperymentalnych, leków przeciwwirusowych z aktywnością względem wirusa grypy oraz salicylanów w poprzednim miesiącu • ciąża lub karmienie piersią • aktywne ostre schorzenia, w tym z gorączką • dzieci z astmą w wywiadzie, oraz dzieci < 5 roku życia z nawracającymi świstami oddechowymi <p><u>Liczba pacjentów:</u> QLAIV: 1085 TLAIV*: 723</p>	<ul style="list-style-type: none"> • średnie miano przeciwciał, GMT; TLAIV vs QLAIV • średnie miano przeciwciał, GMFR; TLAIV vs QLAIV • odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 • odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		* dane połączonych ramion dla obu wariantów szczepionki trójwartennej	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziałach 5-9 oraz 17.9 AKL wnioskodawcy.

DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Tabela 12. Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja
Serokonwersja	4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób seronegatywnych przed szczepieniem (bez wykrywalnego miana przeciwciał)
Seroodpowiedź	4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowych u osób nie-seronegatywnych.
Seroprotekcja	Wystąpienie miana przeciwciał ≥ 32
Skuteczność szczepionki (VE, z ang. vaccine efficacy)	Skuteczność szczepionki określano wzorem $VE = 100\% \times (1 - [\text{liczba przypadków grypy w grupie QLAIV}/\text{liczebność grupy QLAIV}]/[\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO}/\text{liczebność grupy PBO}])$
GMT (ang. geometric mean titer)	Średnia geometryczna miana przeciwciał
GMFR (ang. geometric mean fold rises)	Średnia geometryczna krotnego wzrostu w porównaniu z wartością wyjściową

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą skali Jadad oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

W przypadku badania Mallory 2018-1/2 niejasne ryzyko w części dotyczącej randomizacji wynika z braku szczegółowych informacji o metodzie randomizacji oraz sposobie ukrycia alokacji pacjentów do grup. Dla pozostałych punktów ryzyko oceniono na niskie. Ryzyko błędu w nadaniu Block 2012 dla każdej z domen oceniono na niskie. W skali Jadad badanie Mallory 2018-1/2 oraz Block 2012 oceniono na 5/5 punktów.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	Mallory 2018-1/2	Block 2012
Metoda randomizacji	niejasne	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio szczepionkę QLAIV z PBO, ale ocena ta była ograniczona z uwagi na populację badania: prowadzono je wśród japońskich pacjentów w wieku 7-18 lat (co utrudnia odniesienie wyników badania do populacji polskiej), w sezonie grypy podczas którego w środowisku krążyły szczepy niedopasowane do tych rekomendowanych przez WHO i uwzględnionych w szczepionce (sezon 2014-2015), tak więc efektywność względem placebo była znacznie zaniżona, niemniej efektywność szczepionki oceniono na 27,5%, co wskazuje na wywoływanie oporności krzyżowej;
- W badaniu *Block 2012* podano odsetek dzieci uzyskujących seroprotekcję – miano przeciwciał ≥ 32 , należy zaznaczyć, że ten punkt końcowy ma nieokreślone znaczenie w przypadku szczepionek żywych,

gdzie do rozwoju odporności dochodzi przez odpowiedź komórkową i nieswoistą związaną z błonami śluzowymi, a nie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych, przez odpowiedź humoralną (*Basha 2011, Belshe 2000b, Forrest 2008, He 2006, Treanor 1999*). Ponadto ocena seroprotekcji jest stosowana u dorosłych, natomiast u dzieci nie ma zastosowania, podobnie jak w przypadku szczepionek inaktywowanych (*Black 2011*);

- W badaniach obserwacyjnych podawane leczenie nie podlegało żadnej kontroli badaczy i obserwowane różnice pomiędzy kohortami otrzymującymi szczepionkę QLAIV a kohortami kontrolnymi mogą być zaburzone przez różnice pomiędzy grupami na początku badania. Na przykład w badaniu *Caspard 2018*, osoby z astmą otrzymujące żywą atenuowaną szczepionkę mogą mieć przebieg choroby o mniejszym nasileniu niż osoby z grupy otrzymującej szczepionkę inaktywowaną, ponieważ w *ChPL Fluenz Tetra 2020* jest sprecyzowane, że szczepionka nie powinna być podawana osobom z ciężką astmą lub świszczącym oddechem, ograniczenia takiego nie ma natomiast dla szczepionek inaktywowanych. Autorzy badania podali, że celem minimalizacji takich różnic, osoby z astmą zostały dopasowane na podstawie zużycia sterydów i hospitalizacji w okresie poprzednich 12 miesięcy (obydwa są wskaźnikami ciężkości astmy);
- Badanie *Caspard 2018*, mimo oceny bardzo dużej liczebnie populacji (> 10000 osób z grup zwiększonego ryzyka, otrzymujących LAIV) i długiej obserwacji po podaniu szczepionki (6 miesięcy) nie miało wystarczającej mocy do wykrycia zwiększonego ryzyka wystąpienia bardzo rzadkich zdarzeń, takich jak zespół Guillain-Barre czy narkolepsja;
- W przypadku oceny efektywności szczepienia na podstawie badań bez randomizacji, porównanie wyników pomiędzy niektórymi badaniami było utrudnione z uwagi na odmienną definicję efektywności szczepienia – w większości przypadków VE definiowano jako $100 \times (1 - \text{dopasowane OR})$, gdzie OR oznaczało iloraz szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzoną infekcją wirusem grypy do szansy bycia zaszczepionym wśród osób z potwierdzonym brakiem infekcji wirusem grypy, ale w niektórych badaniach efektywność szczepienia wyznaczano w inny sposób – w badaniu *Buchan 2018* szacowano OR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w próbach kohortowych projektu *DRIVE* szacowano IRR wystąpienia grypy u osób zaszczepionych względem osób niezaszczepionych, w badaniach *Baum 2020* i *Ohmit 2016* VE szacowano z użyciem hazardu względnego, a w próbie *Pebody 2017a* VE szacowano porównując wyszczepialność dzieci hospitalizowanych i z potwierdzoną laboratoryjnie gripą i wyszczepialność dzieci w ogólnej populacji za pomocą metody skryningu (*screening method*); ponadto w badaniu *King 2018* zaprezentowano informacje na temat nieskuteczności szczepienia (*vaccination failure*), podając przy tym iloraz szansy wystąpienia grypy po szczepieniu QLAIV do szansy wystąpienia grypy po szczepieniu IIV (dane takie przedstawiono również w badaniach *Chung 2019* i *Buchan 2018*);
- Autorzy badania *Chung 2019*, prezentującego obszerną analizę efektywności szczepionki QLAIV w sezonach od 2013-2014 do 2015-2016 w populacji dzieci, przedstawili szereg ograniczeń tej analizy:
 - w badaniu nie udało się ustalić rodzaju szczepionki inaktywowanej stosowanej u pacjentów, więc porównanie przeprowadzono ogólnie w porównaniu ze szczepionkami inaktywowanymi, co może stanowić ograniczenie z uwagi na możliwe różnice w efektywności obu typów inaktywowanych szczepionek,
 - wyniki oceny efektywności względem określonej linii B wirusa były ograniczone z uwagi na małą dostępność danych, jednak w środowisku krążyły wtedy oba warianty wirusa B, więc jest duże prawdopodobieństwo że analiza przedstawia efektywność wobec obu tych linii,
 - dane wyjściowe, poza wiekiem, płcią oraz regionem, nie były dostępne dla większości ocenianych osób, co mogło ograniczać możliwość kontroli wyników względem potencjalnych czynników zakłócających,
 - w większości przypadków, dane odnośnie wcześniejszego szczepienia obejmowały tylko jeden sezon wstecz, co uniemożliwiało pełną ocenę wpływu historii szczepienia na efektywność.
- Znaczna część badań bez randomizacji uwzględniona w opisie efektywności szczepienia była badaniami kliniczno-kontrolnymi o metodyce *test negative desing*, która opiera się na przypadkach identyfikowanych w ramach udzielanej pomocy medycznej, co może ograniczać populację do pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja z badania Mallory 2020 jest niezgodna z populacją wnioskowaną: w badaniu tym uczestniczyły dzieci w wieku od 24 miesięcy do poniżej 48 miesięcy życia. Tymczasem wniosek dotyczy osób [redacted]
- Do badania Block 2012 kwalifikowano osoby w wieku 2-17 lat, przy czym zgodnie z danymi z publikacji Block 2012 większość osób włączonych do badania była w wieku 2-8 lat (ok. 80%), [redacted] Ponadto także większość badań dotyczących TLAIV

(dla porównania z TIV i z PBO) obejmowała ██████████ EMA zwróciła uwagę na wyniki przeglądu Osterholm et al. 2012, w którym stwierdzono, że trójwalentne LAIV konsekwentnie wykazują najwyższą skuteczność u małych dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 7 lat), podczas gdy nie zawsze dotyczy to osób starszych w wieku od 8 do 59 lat³.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Zgodnie z zapisami ChPL dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra (*ChPL Fluenz Tetra 2020*). Zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez organy rejestracyjne (EMA i FDA) w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QLAIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TLAIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych powinna ograniczać się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa QLAIV i TLAIV (*EMA 2017, FDA 2007*). Odnaleziono dwa badania z randomizacją (2512 osób poddanych randomizacji) porównujące szczepionkę QLAIV ze szczepionkami TLAIV (*Block 2012, Mallory 2020*), w których przedstawiono dane na temat immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek, oraz jedno badanie porównujące szczepionkę QLAIV z PBO (*Mallory 2018-1/2, randomizacji poddano 1301 osób*). Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących szczepionki QLAIV z inaktywowanymi, dlatego dalsza ocena skuteczności klinicznej w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych została oparta zgodnie z zapisami ChPL na dowodach klinicznych pochodzących z porównań TLAIV vs PBO lub TIV z badań z randomizacją, a także informacje o efektywności populacyjnej QLAIV z prób bez randomizacji (obejmujące także odniesienie do szczepionek inaktywowanych);
- W części badań dotyczących porównania TLAIV vs PBO lub TIV włączono pacjentów poniżej 24 miesiąca życia, co jest niezgodne ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego, jednak w ramach analiz dodatkowych poszukiwano danych przedstawiających informacje dla podgrup dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy – w przypadku ich dostępności przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości z ich wykorzystaniem, celem sprawdzenia głównych wyników przeprowadzonych metaanaliz, lub przedstawiono dane pochodzące z innych publikacji, w których odnaleziono wyniki zbiorcze dla uwzględnionych w niniejszym raporcie badań w populacji wiekowej jak najbardziej zgodnej ze wskazaniem analizowanego produktu leczniczego;
- Dane o skuteczności szczepienia TLAIV vs PBO, na przykład w postaci oceny zmniejszania ryzyka występowania potwierdzonych laboratoryjnie przypadków grypy czy też ostrego zapalenia ucha, odnaleziono w 5 z 9 włączonych do oceny prób (albo w publikacjach głównych do badań albo publikacji prezentujących zbiorcze dane z włączonych badań; z pozostałych włączonych prób przedstawiono tylko dane na temat bezpieczeństwa) – niemniej jednak były to duże próby kliniczne, w których łącznie uwzględniono w grupie TLAIV ponad 6300 dzieci i blisko 3900 w grupie PBO;
- Metaanalizy wykonane w ramach oceny bezpieczeństwa dla porównania TLAIV vs PBO opierają się na nie wszystkich uwzględnionych próbach – z uwagi na formę raportowania danych w publikacjach źródłowych dla żadnego z punktów końcowych nie było możliwe uwzględnienie danych z badań *Bergen 2004* i *Zangwill 2001*; ponadto wykonane obliczenia ograniczają również m.in. różnice definicji populacji uwzględnionych w bezpieczeństwie czy różne okresy obserwacji dla analiz bezpieczeństwa poszczególnych badań; zaznaczyć jednak należy, że poza metaanalizami dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawiono także osobno dla każdego z uwzględnionych badań;
- Metaanalizy przeprowadzone w ocenie bezpieczeństwa porównania TLAIV vs TIV wykonano dla danych z badań *Ashkenazi 2006* i *Belshe 2007* – z uwagi na bardzo niską liczebność i niską jakość prób *Hoft 2011* oraz *Ilyushina 2015* w porównaniu do nich, w metaanalizach nie wykorzystano wyników z tych badań;
- Wielosezonowa analiza rzeczywistej efektywności szczepionek może być zaburzona z uwagi na obserwowany problem z efektywnością szczepionek QLAIV w populacji dzieci w USA podczas sezonów grypy 2013-2014 oraz 2015-2016, wynikającą najprawdopodobniej z obniżonej zdolności

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fluenz-tetra-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 25.06.2021)

użytego w tych sezonach szczepu wirusa (wariant A/H1N1 pdm09) do namnażania się w błonach śluzowych szczepionych osób, dlatego ocena efektywności na podstawie danych bez randomizacji powinna być traktowana ostrożnie, a wnioskowanie płynące z wyników tych prób powinno być oparte na badaniach prowadzonych w innych krajach niż USA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV).
- Zgodnie z autorami badania Mallory 2018-1/2, szczepy A/H3N2 zawarte w szczepionce QLAIV nie były dopasowane do szczepów obecnych w środowisku w czasie badania, co mogło mieć wpływ na wykazany brak skuteczności badanej szczepionki QLAIV w porównaniu do PBO względem jakiegokolwiek szczepu bez względu na dopasowanie; Mając na uwadze powyższe ograniczenie jedyne badania porównujące QLAIV z PBO, wnioskowanie na temat skuteczności QLAIV względem braku szczepienia wiąże się z niepewnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

QLAIV vs TLAIV

W celu porównania szczepionki donosowej żywej czterowalentnej z trójwalentną, włączono dwa randomizowane badania:

Block 2012 – randomizowane badanie, którego celem było porównanie donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (QLAIV) z trójwalentną formacją (TLAIV) w populacji dzieci w wieku 2-17 lat. Osoby biorące udział w badaniu były randomizowane do 3 grup: szczepionki QLAIV, szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Yamagata (TLAIV Yam) oraz do szczepionki TLAIV zawierającej szczep wirusa B Victoria (TLAIV Vic). Badanie Block 2012 jest badaniem stanowiącym podstawę rejestracji przez EMA produktu Fluenz Tetra. Badanie to był uwzględnione w ramach poprzedniej oceny produktu Fluenz Tetra, w związku z czym przedstawione poniżej wyniki są powtórzeniem wyników przedstawionych w analizie z 2019 r.

Mallory 2020 – randomizowane badanie, do którego włączano dzieci w wieku od 24 miesięcy do poniżej 48 miesięcy życia. W badaniu porównywano trzy rodzaje donosowych, żywych, atenuowanych szczepionek przeciw grypie (LAIV): dwie czterowalentne z sezonu 2015-2016 i 2017-2018 (QLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆, QLAIV₂₀₁₇₋₂₀₁₈) oraz jedną trójwalentną z sezonu 2015-2016 (TLAIV). Celem badania było porównanie immunogenności nowego szczepu A/H1N1 - A/Slovenia z dotychczasowym szczepem A/Bolivia, który wykazywał niższą skuteczność. **Populacja włączona do badania Mallory 2020 była niezgodna z populacją wnioskowaną, w związku z tym odstąpiono od prezentowania jego wyników w niniejszej analizie.**

❖ Badanie Block 2012

▪ Ocena średniego miana przeciwciał

W badaniu Block 2012 rozpatrywano dwa parametry związane z oceną średniego miana przeciwciał – wartość średniej geometrycznej miana przeciwciał po podaniu szczepionki (GMT) oraz wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (GMFR). W przypadku obu tych parametrów, liczone stosunek ich wartości w grupie otrzymującej szczepionkę TLAIV do grupy QLAIV. Granica non-inferiority została ustalona na poziomie 1,5. Jeśli górna granica 95% CI wynosiła $\leq 1,5$ dla wszystkich 4 szczepów, stwierdzono równoważność immunologiczną szczepionki QLAIV w porównaniu z TLAIV.

Zgodnie z autorami badania, ocena stosunku GMT po szczepieniu TLAIV względem GMT po szczepieniu QLAIV wykazała, iż założenie dotyczące non-inferiority zostało spełnione – szczepionka QLAIV była nie mniej immunogenna niż TLAIV. Podobne wyniki odnotowano w zakresie parametru GMFR.

Tabela 14. Analiza skuteczności – stosunek miana przeciwciał w badaniu Block 2012

Populacja*	A/H1N1	A/H3N2	B/Yamagata	B/Victoria
Stosunek GMT, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 [0,98; 1,16]	1,04 [0,94; 1,14]	1,21 [1,07; 1,37]	1,05 [0,93; 1,18]
Wyjściowo seronegatywni	1,16 [1,08; 1,24]	1,03 [0,95; 1,11]	1,32 [1,11; 1,56]	1,08 [0,92; 1,25]
Stosunek GMFR, TLAIV vs QLAIV				
Wszyscy pacjenci	1,07 [1,01; 1,13]	0,99 [0,94; 1,03]	1,13 [1,01; 1,27]	0,99 [0,87; 1,09]
Wyjściowo seronegatywni	1,16 [1,02; 1,31]	1,03 [0,89; 1,18]	1,34 [1,03; 1,71]	1,13 [0,88; 1,42]

* dane odczytane z wykresu; liczebności populacji podano zbiorczo dla oceny GMT oraz GMFR i wyniosły dla wszystkich pacjentów 1320-1327 dla QLAIV, 878 883 dla TLAIV A oraz 437-445 dla TLAIV B, a także w przypadku podgrupy osób wyjściowo seronegatywnych 364-487 dla QLAIV, oraz 159-321 dla TLAIV.

Autorzy Block 2012 podali, że pomimo spełnienia założenia non-inferiority, oszacowany stosunek GMT i GMFR dla szczepu B/Yamagata oraz stosunek GMFR dla A/H1N1 istotnie statystycznie różniły się od 1.

▪ Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, odsetek osób uzyskujących seroodpowiedź/serokonwersję był zbliżony dla QLAIV i TLAIV względem dopasowanych szczepów wirusa i wyniosły: dla H1N1 około 6% wśród pacjentów otrzymujących QLAIV oraz około 8% wśród pacjentów otrzymujących TLAIV, dla H3N2 około 4% dla obu typów szczepionek oraz około 44% dla oceny antygeny B Yamagata i około 39% w przypadku oceny antygeny B Victoria zarówno dla QLAIV jak i TLAIV.

Szczepionki trójwartenne niedopasowane do analizowanego szczepu wirusa charakteryzowały się dużo niższą efektywnością.

Wśród osób wyjściowo seronegatywnych uzyskane wyniki prowadziły do tego samego wniosku, choć ogółem można stwierdzić, że odsetek serokonwersji u osób wyjściowo seronegatywnych był wyższy niż ten obserwowany w całej ocenianej grupie.

Tabela 15. Analiza skuteczności – seroodpowiedź/serokonwersja w badaniu Block 2012

Oceniany antygen	QLAIV*	TLAIV Yam*	TLAIV Vic*
Wszyscy pacjenci, odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi [95% CI]			
A/H1N1	6,3 [4,7; 7,34]	8,2 [6,33; 9,88]	
A/H3N2	3,9 [2,78; 4,89]	3,6 [2,4; 4,99]	
B/Yamagata	43,4 [40,48; 46,52]	44,9 [40,1; 49,6]	14,2 [10,84; 17,55]
B/Victoria	39,1 [36,35; 41,63]	17,2 [13,53; 20,82]	38,4 [33,77; 43,07]
Wyjściowo seronegatywni, odsetek serokonwersji [95% CI]			
A/H1N1	14,6 [11,22; 17,84]	19,6 [15,6; 24,08]	
A/H3N2	9,9 [6,81; 13,14]	11,1 [7,39; 15,44]	
B/Yamagata	83 [79,23; 86,14]	84,8 [78,37; 89,69]	25,7 [18,51; 33,19]
B/Victoria	68,8 [64,27; 72,61]	24,2 [17,55; 31,46]	73,6 [65,8; 80,19]

* dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji; autorzy podali zbiorczo liczebności analizowanych grup: 1320-1321 w grupie QLAIV, 878-879 dla szczepionek TLAIV w ocenie szczepu A, oraz 437-441 dla TLAIV w ocenie szczepu B w populacji wszystkich pacjentów, oraz 364-460 dla oceny QLAIV względem szczepu A, 483-487 względem QLAIV dla szczepu B, 244-321 dla oceny TLAIV względem szczepu A oraz 152-165 dla oceny TLAIV względem szczepu B.

▪ Odsetek osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 (seroprotekcja)

Autorzy podali, że odsetki osób uzyskujących miano przeciwciał ≥ 32 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób z mianem przynajmniej 32 był niższy wśród pacjentów szczepionych QLAIV w porównaniu do tych szczepionych TLAIV, 76% vs 82%, różnica -6% (95% CI: -9,2; -0,6). Jak podają autorzy, nie jest jasne czy opisywany punkt końcowy (seroprotekcja) jest równie istotny w przypadku szczepionek LAIV, co szczepionek IIV, z uwagi na fakt, że odpowiedź immunologiczna w przypadku szczepionek LAIV jest wywoływana zarówno w mechanizmie humoralnym, jak również komórkowym, w zakresie błony śluzowej.

QLAIV vs PBO

Dla porównania żywej donosowej szczepionki czterowalentnej z brakiem szczepienia/placebo, do analizy włączono jedno randomizowane badanie:

Mallory 2018-1/2 – badanie z randomizacją, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV z sezonu 2014-2015) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat.

❖ Badanie Mallory 2018-1/2

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki odnotowano u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Efektywność szczepionki VE względem szczepów dopasowanych wyniosła 100% [95% CI: -1875,3%; 100,0%]. Z kolei grypę spowodowaną przez jakiegokolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO, co przełożyło się na skuteczność szczepionki na poziomie 27,5% [95% CI: 7,4%; 43,0%].

Analiza skuteczności w podziale na kategoria wiekowe wykazała, że w populacji dzieci w wieku 7-8 lat VE względem jakiegokolwiek szczepu bez względu na dopasowanie wyniosła 22,9% [95% CI: -19,0%; 49,5%], a dla dzieci wieku 9-18 lat VE oszacowano na 30,2% [95% CI: 5,6%; 48,1%].

Autorzy badania podali także, że większość szczepów krążących w czasie badania były szczepami H3N2, które były znacznie niedopasowane do szczepów znajdujących się w szczepionce – dla tych szczepów VE wyniosła 26,3% [95% CI: 5,4%; 42,4%].

Tabela 16. Analiza skuteczności – skuteczność szczepionki (VE) w badaniu Mallory 2018-1/2

Punkt końcowy	QLAIV, N=849, n (%)	PBO, N=430, n (%)	VE [95% CI] (%)
Grypa wywołana szczepami dopasowanymi [^]	0 (0%)	1 (0,2%)	100,0% [-1875,3%; 100,0%]
Grypa wywołana wszystkimi szczepami bez względu na dopasowanie ^{^^}	169 (19,9%)	118 (27,4%)	27,5% [7,4%; 43,0%]
Grypa wywołana szczepami H1N1 bez względu na dopasowanie	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H1N1	0 (0%)	0 (0%)	-
Grypa wywołana szczepami H3N2 bez względu na dopasowanie	165 (19,4%)	112 (26,0%)	25,4% [4,3%; 41,7%]
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami H3N2	163 (19,2%)	112 (26,0%)	26,3% [5,4%; 42,4%]
Grypa wywołana szczepami B bez względu na dopasowanie	4 (0,5%)	6 (1,4%)	66,2% [-42,4%; 93,0%]
Grypa wywołana niedopasowanymi szczepami B	3 (0,4%)	3 (0,7%)	49,4% [-278,1%; 93,2%]

[^]szczepy dopasowane do szczepionki zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako podobne do szczepionki z użyciem sekwencjonowania próbek pobranych co najmniej 14 dni po ostatnim wymaganym szczepieniu do końca sezonu grypowego 2014-2015;

^{^^}grypę wywołaną przez jak kolwiek szczep zdefiniowano jako izolaty sklasyfikowane jako dzikie lub mieszanki typu dzikiego lub przystosowane do warunków niskiej temperatury (cold-adapted) z użyciem genotypowania; efektywność dla szczepów bez względu na dopasowanie odnosi się zarówno do szczepów dopasowanych, jak i niedopasowanych.

QLAIV vs QIV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego **nie odnaleziono badań** porównujących szczepionkę żywą czterowalentną donosową ze szczepionką czterowalentną inaktywowaną, spełniających kryteria włączenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

QLAIV vs TLAIV

❖ Badanie Block 2012

W analizie bezpieczeństwa badania Block 2012 wyróżniono dwie grupy zdarzeń niepożądanych – oczekiwane zdarzenia (ang. *solicited*), które monitorowano po podaniu szczepionki w dniach 0-14 oraz pozostałe zdarzenia, odnośnie których dane zbierano w okresie 0-28 dni po szczepieniu. Gorączkę definiowano jako wystąpienie temperatury ≥ 38 °C. Informacje o ciężkich (*serious*) AE oraz o przypadkach wystąpienia przewlekłych chorób zbierano w dniach 0-180 po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki QLAIV i TLAIV – 21%. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanych grupach zarówno w krótszym (do 28 dni) jak i dłuższym (do 180 dni) okresie obserwacji nie przekroczył 0,5%.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały: wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), gorączka (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). W przypadku gorączki odnotowane różnice były istotne statystycznie: RR = 2,56 [95% CI: 1,05; 6,26].

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu Block 2012

Oceniane zdarzenie	QLAIV, N=1382, n (%)	TLAIV, N=923, n (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Aes ogółem	290 (21,0%)	194 (21,0%)	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9842	0,00 [-0,03; 0,03] p=0,9842
SAEs do 28 dni	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1,34 [0,12; 14,71] p=0,8130	0,00 [0,00; 0,00] p=0,8070
SAEs do 180 dni	6 (0,4%)	5 (0,5%)	0,80 [0,25; 2,62] p=0,7140	0,00 [-0,01; 0,00] p=0,7194
Wymioty	36 (2,6%)	20 (2,2%)	1,20 [0,70; 2,06] p=0,5041	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,4956
Gorączka	23 (1,7%)	6 (0,7%)	2,56 [1,05; 6,26] p=0,0394 [^]	0,01 [0,00; 0,02] NNH=99 (54; 612) p=0,0195
Ból głowy	12 (0,9%)	2 (0,2%)	4,01 [0,90; 17,86] p=0,0687 [^]	0,01 [0,00; 0,01] p=0,0260
Ból gardła	8 (0,6%)	0 (0,0%)	11,36 [0,66; 196,54] p=0,0948 [^]	0,01 [0,00; 0,01] p=0,0096
Nowe choroby przewlekłe (do 180 dni)	6 (0,4%)	5 (0,5%)	0,80 [0,25; 2,62] p=0,7140	0,00 [-0,01; 0,00] p=0,7194

[^] w publikacji podano, że p w ocenie gorączki wyniosło 0,04, dla bólu głowy 0,04, a dla bólu gardła 0,03.

QLAIV vs PBO

❖ Badanie Mallory 2018-1/2

W ramach badania Mallory 2018-1/2 dane odnośnie spodziewanych zdarzeń niepożądanych zbierano przez 14 dni po szczepieniu i należały: gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, katar/zatkany nos, ból gardła, kaszel, ból głowy, ogólne bóle mięśni, obniżony poziom aktywności lub zmęczenie /osłabienie i zmniejszony apetyt.

Zdarzenia niepożądane (AE), w tym zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), monitorowano przez 28 dni po szczepieniu, a jeśli pacjenci otrzymali 2 dawki szczepionki – obserwacja trwała do ostatniej dawki. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) monitorowano od momentu uzyskania świadomej zgody do ostatniego kontaktu z badanym.

▪ Spodziewane zdarzenia niepożądane

Częstość oczekiwanych reakcji ogółem była zbliżona pomiędzy grupami i wyniosła 41,7% w grupie QLAIV i 40,6% w grupie placebo. Do najczęściej obserwowanych spodziewanych reakcji należał katar/zatkany nos (ok. 33% vs. ok. 28%), kaszel (ok. 12% vs. ok. 16%) i ból gardła (ok. 10% vs. ok. 14%). W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między grupami, z wyjątkiem kataru i zatkanego nosa, które stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43), p = 0,0488, oraz bólu gardła, który z kolei występował u tych osób znacznie rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa – częstość spodziewanych zdarzeń w badaniu Mallory 2018-1/2

Spodziewane reakcje	QLAIV, N=868, n (%)	PBO, N=433, n (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
Jakiegokolwiek	362 (41,7%)	176 (40,6%)	1,03 [0,89; 1,18] p = 0,7157	0,01 [-0,05; 0,07] p = 0,7145
Katar/zatkany nos	288 (33,2%)	120 (27,7%)	1,20 [1,00; 1,43] p = 0,0488	0,05 [0,00; 0,11] NNH = 19 (10; 468) p = 0,0414
Kaszel	108 (12,4%)	69 (15,9%)	0,78 [0,59; 1,03] p = 0,0824	-0,03 [-0,08; 0,01] p = 0,0939
Ból gardła	88 (10,1%)	61 (14,1%)	0,72 [0,53; 0,98] p = 0,0348	-0,04 [-0,08; 0,00] NNH = 26 (13; 940) p = 0,0440
Ból głowy	83 (9,6%)	37 (8,5%)	1,12 [0,77; 1,62] p = 0,5512	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,5433
Obniżony poziom aktywności lub zmęczenie/osłabienie	37 (4,3%)	11 (2,5%)	1,68 [0,86; 3,26] p = 0,1261	0,02 [0,00; 0,04] p = 0,0916
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	26 (3,0%)	12 (2,8%)	1,08 [0,55; 2,12] p = 0,8212	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,8189
Zmniejszone łaknienie	20 (2,3%)	10 (2,3%)	1,00 [0,47; 2,11] p = 0,9952	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,9952
Uogólniony ból mięśni	9 (1,0%)	2 (0,5%)	2,24 [0,49; 10,34] p = 0,2996	0,01 [0,00; 0,02] p = 0,2248

* obliczone przez autorów AKL na podstawie dostępnych danych.

▪ Zdarzenia niepożądane

Częstość wstępowania jakiegokolwiek TEAE była zbliżona między analizowanymi ramionami i wyniosła 24,3% i 25,9% odpowiednio w grupie QLAIV i PBO. Większość z tych zdarzeń była o łagodnym nasileniu. Odsetek TEAE związanych z badanym produktem wyniósł 0,5% w grupie QLAIV oraz 0,2% w grupie PBO. Nie odnotowano żadnych TEAE prowadzących do zakończenia udziału w badaniu, prowadzących do zgonu oraz ciężkich związanych z produktem.

Jakiegokolwiek ciężkie Aes wystąpiły u niewielkiego odsetka osób (0,3% dla QLAIV i 0,7% dla PBO) – w grupie badanej szczepionki obejmowały one ropień okołomigdałowy, drgawki i zapalenie wyrostka robaczkowego, a w grupie PBO zapalenie płuc, osteochondrozę i wodonercze. Żadne ciężkie zdarzenie niepożądane nie zostało uznane związane z otrzymaniem analizowanego produktu.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu Mallory 2018-1/2

Oceniane zdarzenie	QLAIV, N=868, n (%)	PBO, N=433, n (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*
Jakiegokolwiek TEAEs [^]	211 (24,3%)	112 (25,9%)	0,94 [0,77; 1,15] p = 0,5388	-0,02 [-0,07; 0,03] p = 0,5428
Jakiegokolwiek TEAEs związane z analizowanym produktem [^]	4 (0,5%)	1 (0,2%)	2,00 [0,22; 17,80] p = 0,5361	0,00 [0,00; 0,01] p = 0,4803
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs [^]	0 (0%)	1 (0,2%)	0,17 [0,01; 4,08] p = 0,2719	0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,4309
Jakiegokolwiek ciężkie TEAEs związane z analizowanym produktem [^]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek ciężkie Aes [#]	3 (0,3%)	3 (0,7%)	0,50 [0,10; 2,46] p = 0,3931	0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,4359
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zgonu [^]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Łagodne TEAEs	186 (21,4%)	99 (22,9%)	0,94 [0,76; 1,16] p = 0,5543	-0,01 [-0,06; 0,03] p = 0,5584
Umiarkowane TEAEs	25 (2,9%)	13 (3,0%)	0,96 [0,50; 1,86] p = 0,9019	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,9025
Poważne TEAEs	0 (0%)	0 (0%)	0,50 [0,01; 25,13] p = 0,7284	0,00 [0,00; 0,00] p = 1,0000

* obliczone na podstawie dostępnych danych; # zdefiniowane jako ciężkie Aes występujące od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do jego zakończenia; ^ zdefiniowano jako TEAEs występujące w ciągu 28 dni po podaniu QLAIV

QLAIV vs QIV

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego **nie odnaleziono badań** porównujących szczepionkę żywą czterowalentną donosową ze szczepionką czterowalentną inaktywowaną, spełniających kryteria włączenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Proces rejestracji szczepionki Fluenz Tetra opierał się częściowo na danych klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny do EMA w ramach rejestracji uprzedniej szczepionki żywej, atenuowanej, donosowej trójwalentnej – Fluenz. W celu rejestracji Fluenz Tetra, EMA zaakceptowała, by przedłożone przez podmiot dane wykazywały równoważność odpowiedzi immunologicznej szczepionki czterowalentnej i trójwalentnej i na tej podstawie dane dla Fluenz mogły być ekstrapolowane na Fluenz Tetra.

Zgodnie z zapisami ChPL: dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyna różnica wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.

W związku z powyższym, na potrzeby niniejszej oceny przez AOTMiT produktu Fluenz Tetra, w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badania porównujące immunogenność QLAIV z TLAIV, a także badania obejmujące wyłącznie szczepionkę trójwartentną TLAIV. Analogiczne podejście wnioskodawca zastosował w ramach poprzedniej oceny Fluenz Tetra w 2019 r.

Mając jednak na uwadze, że przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z danymi z poprzedniego wniosku, odstąpiono od ich szczegółowego omawiania. Skrótowe podsumowanie wyników dla porównań: TLAIV z PBO oraz TLAIV z TIV zaprezentowano poniżej.

➤ TLAIV vs TIV

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla porównania trójwartentnych szczepionek: żywej donosowej (TLAIV) z inaktywowaną (TIV). Metodologia przeprowadzonego porównania oraz uzyskane wyniki są analogiczne do tych, przedstawionych w poprzedniej analizie dotyczącej Fluenz Tetra z 2019 r.

Analiza skuteczności:

Ogólnie rzecz ujmując wykazano, że w analizie wszystkich dopasowanych szczepów zastosowanie TLAIV wiązało się z istotnie większą skutecznością wobec TIV pod względem zapobiegania zachorowaniu na grype potwierdzoną laboratoryjnie – VE = 47% [95% CI: 30%; 60%].

Dodatkowo, biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, także odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV w porównaniu do TIV w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie – VE = 55% [95% CI: 46%; 62%].

Analiza bezpieczeństwa:

Analiza bezpieczeństwa dla porównania TLAIV z TIV wykazała, że zastosowanie TLAIV w porównaniu z TIV wiązało się przeważnie z istotnie statystycznie częstszym występowaniem kataru oraz zdarzeń określanych jako reakcje poszczepienne.

Ponadto w badaniu Belshe 2007 odnotowano, że nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne. Wnioskodawca wykonał obliczenia własne, które wykazały istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku 6–59 m.ż., < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż. oraz wcześniej szczepionych w wieku < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż., a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych oraz nieszczepionych i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach. W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

➤ TLAIV vs PBO

Analiza skuteczności:

Analiza obejmowała dwa następujące po sobie sezony.

Główna metaanaliza odnalezionych danych dla szczepów dopasowanych wykazała, że zastosowanie szczepienia wiązało się z istotnie statystycznie większą skutecznością względem jego braku – skuteczność szczepionki (VE) dla szczepów dopasowanych i dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie wyniosła w sezonie 1 odpowiednio: 74% [95% CI: 64%; 80%] oraz 71% [95% CI: 56%; 81%], zaś w sezonie 2: 86% [95%CI: 80%; 90%] i 70% [95%CI: 35%; 86%].

Wśród dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki odnotowano istotnie statystycznie mniejszą częstość wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem w 1 sezonie grypowym w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni (VE = 14% [95% CI: 4%; 24%]). W drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (Bracco 2009). Z kolei metaanaliza danych dzieci, które przyjęły tylko jedną dawkę szczepionki wykazała, że zastosowanie szczepienia także wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością ostrego zapalenia ucha środkowego - VE = 17% [95% CI: 1%; 31%].

Analiza bezpieczeństwa:

Na podstawie metaanalizy odnalezionych danych wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia kataru, RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18], NNH = 14 [95% CI: 10; 27], $p < 0,0001$.

Podanie szczepionki TLAIV względem PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem o 16% ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,26, $p = 0,2905$]. W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 [95% CI: 1,01; 1,17, $p = 0,1351$]. Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 [95% CI: 0,88; 0,96, $p = 0,2064$].

Podobnie jak po podaniu pierwszej z dawek, po drugiej dawce w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,09, $p = 0,7302$]. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 20. Częstość występowania Aes po podaniu szczepionki czterowalentnej na podstawie ChPL Fluenz Tetra

Kategoria zdarzeń	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk twarzy, pokrzywka i bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> Często: ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa. Niezbyt często: krwawienie z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Często: ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: złe samopoczucie Często: gorączka

Źródło: ChPL Fluenz Tetra

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (MI-CP111) obserwowano zwiększoną liczbę hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny) w ciągu 180 dni po ostatniej dawce szczepienia u niemowląt i małych dzieci w wieku 6–11 miesięcy (6,1% Fluenz wobec 2,6% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Większość hospitalizacji była spowodowana zakażeniami w obrębie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, które wystąpiły po ponad 6 tygodniach od podania szczepionki. Liczba hospitalizacji nie była zwiększona u dzieci w wieku 12 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. W tym samym badaniu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania świszczącego oddechu w ciągu 42 dni po szczepieniu niemowląt i małych dzieci w wieku 6–23 miesięcy (5,9% Fluenz wobec 3,8% szczepionka przeciw grypie we wstrzyknięciu). Częstość występowania świszczącego oddechu nie była zwiększona u dzieci w wieku 24 miesięcy i starszych otrzymujących produkt Fluenz. Produkt Fluenz Tetra nie jest wskazany do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy.

Po wprowadzeniu produktu Fluenz do obrotu, zgłoszono również bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Guillaina-Barrégo i nasilenie objawów zespołu Leigha (mitochondrialnej encefalomiopatii).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Fluenz Tetra, czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki donosowej przeciw grypie

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dane dla następujących porównań:

- QLAIV z TLAIV: *Block 2012, Mallory 2020*;
- QLAIV z placebo (PBO): *Mallory 2018-1/2*;
- TLAIV z TIV: *Ashkenazi 2006, Belshe 2007, Hoft 2011 i Ilyushina 2015*;
- TLAIV z PBO: *Belshe 1998, Bergen 2004, Bracco 2009, Breiman 2009, Forrest 2008, Tam 2007, Vesikari 2006, Vesikari 2006a i Zangwill 2001*;

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV), spełniających kryteria włączenia.

Uwzględnienie w analizie danych dla szczepionki trójwalentnej TLAIV wynika ze specyfiki procesu rejestracji Fluenz Tetra, który opierał się częściowo na danych klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny do EMA w ramach rejestracji uprzedniej szczepionki żywej, atenuowanej, donosowej trójwalentnej – Fluenz. Należy zauważyć, że przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z tymi, które prezentowano w ramach poprzedniej oceny Fluenz Tetra w 2019 r. (AWA nr OT.4330.10.2019).

Wyniki

QLAIV vs TLAIV

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem: *Block 2012* i *Mallory 2020*. Pierwsze badanie porównywało donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formacją (TLAIV, 2 rodzaje: szczep wirusa B Yamagata lub B Victoria) u dzieci w wieku 2-17 lat. Natomiast w badaniu *Mallory 2020* dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy zostały poddane randomizacji do trzech rodzajów szczepionek: donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (nowa szczepionka z sezonu 2017-2018 [QLAIV₂₀₁₇₋₂₀₁₈] i wcześniejsza formacja z sezonu 2015-2016 [QLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆] oraz do ramienia szczepionki trójwalentnej TLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆. Celem badania było porównanie immunogenności nowego szczepu A/H1N1 - A/Slovenia z dotychczasowym szczepem A/Bolivia, który wykazywał niższą skuteczność. **Populacja włączona do badania Mallory 2020 była niezgodna z populacją wnioskowaną, w związku z tym odstąpiono od prezentowania jego wyników w niniejszej analizie.**

- Ocena średniego miana przeciwciał

Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Główny cel badania został spełniony – wykazano nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w porównaniu do każdego z 4 szczepów górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 (95% CI: 0,98; 1,16) dla H1N1, 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14) dla H3N2, 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37) dla B Yamagata, oraz 1,05 (95% CI: 0,93; 1,18) dla B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia - również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), 0,99 (95% CI: 0,94; 1,03), 1,13 (95% CI: 1,01; 1,27) oraz 0,99 (95% CI: 0,87; 1,09).

- Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *Block 2012*, odsetek osób uzyskujących seroodповідь/serokonwersję był zbliżony dla QLAIV i TLAIV względem dopasowanych szczepów wirusa i wyniosły: dla H1N1 około 6% wśród pacjentów otrzymujących QLAIV oraz około 8% wśród pacjentów otrzymujących TLAIV, dla H3N2 około 4% dla obu typów szczepionek oraz około 44% dla oceny antygenu B Yamagata i około 39% w przypadku oceny antygenu B Victoria zarówno dla QLAIV jak i TLAIV.

- Analiza bezpieczeństwa

W badaniu *Block 2012* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotną statystycznie różnicę RR = 2,56 [95% CI: 1,05; 6,26].

QLAIV vs PBO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat w Japonii: *Mallory 2018-1/2*.

- Analiza skuteczności

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki odnotowano tylko u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Na tej podstawie określono skuteczność szczepionki VE wynoszącą 100% (95% CI: -1875,3%; 100,0%). Z kolei grypę spowodowaną przez jakikolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO. Szacunkowa skuteczność szczepionki VE wyniosła 27,5% (95% CI: 7,4%; 43,0%). Zdaniem autorów badania, niska skuteczność badanej QLAIV dla wszystkich szczepów, bez względu na dopasowanie wynikała z braku dopasowania szczepów zawartych w szczepionce do szczepów krążących w środowisku w danym sezonie grypowym.

- Analiza bezpieczeństwa

Częstość oczekiwanych reakcji ogółem była zbliżona pomiędzy grupami i wyniosła 41,7% w grupie QLAIV i 40,6% w grupie placebo. Do najczęściej obserwowanych spodziewanych reakcji należał katar/zatkany nos (ok. 33% vs. ok. 28%), kaszel (ok. 12% vs. ok. 16%) i ból gardła (ok. 10% vs. ok. 14%). W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między grupami, z wyjątkiem kataru i zatkanego nosa, które stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43), p = 0,0488, oraz bólu gardła, który z kolei występował u tych osób znamienne rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

TLAIV vs TIV

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla porównania trójwalentnych szczepionek: żywej donosowej (TLAIV) z inaktywowaną (TIV). Metodologia przeprowadzonego porównania oraz uzyskane wyniki są analogiczne do tych, przedstawionych w poprzedniej analizie dotyczącej Fluenz Tetra z 2019 r.

- Analiza skuteczności:

Ogólnie rzecz ujmując wykazano, że w analizie wszystkich dopasowanych szczepów zastosowanie TLAIV wiązało się z istotnie większą skutecznością wobec TIV pod względem zapobiegania zachorowaniu na grypę potwierdzoną laboratoryjnie – VE = 47% [95% CI: 30%; 60%].

Dodatkowo, biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, także odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV w porównaniu do TIV w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie – VE = 55% [95% CI: 46%; 62%].

- Analiza bezpieczeństwa:

Analiza bezpieczeństwa dla porównania TLAIV z TIV wykazała, że zastosowanie TLAIV w porównaniu z TIV wiązało się przeważnie z istotnie statystycznie częstszym występowaniem kataru oraz zdarzeń określanych jako reakcje poszczepienne.

Ponadto w badaniu Belshe 2007 odnotowano, że nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne. Wnioskodawca wykonał obliczenia własne, które wykazały istotne statystycznie różnice w częstości

występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku 6–59 m.ż., < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż. oraz wcześniej szczepionych w wieku < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż., a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych oraz nieszczepionych i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach. W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek.

TLAIV vs PBO

- Analiza skuteczności:

Analiza obejmowała dwa następujące po sobie sezony.

Główna metaanaliza odnalezionych danych dla szczepów dopasowanych wykazała, że zastosowanie szczepienia wiązało się z istotnie statystycznie większą skutecznością względem jego braku – skuteczność szczepionki (VE) dla szczepów dopasowanych i dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie wyniosła w sezonie 1 odpowiednio: 74% [95% CI: 64%; 80%] oraz 71% [95% CI: 56%; 81%], zaś w sezonie 2: 86% [95%CI: 80%; 90%] i 70% [95%CI: 35%; 86%].

Wśród dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki odnotowano istotne statystycznie mniejszą częstość wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem w 1 sezonie grypowym w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni (VE = 14% [95% CI: 4%; 24%]). W drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (Bracco 2009). Z kolei metaanaliza danych dzieci, które przyjęły tylko jedną dawkę szczepionki wykazała, że zastosowanie szczepienia także wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością ostrego zapalenia ucha środkowego - VE = 17% [95% CI: 1%; 31%].

- Analiza bezpieczeństwa:

Na podstawie metaanalizy odnalezionych danych wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia kataru, RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18], NNH = 14 [95% CI: 10; 27], p < 0,0001.

Podanie szczepionki TLAIV względem PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem o 16% ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą ≥ 37,5°C, RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,26, p = 0,2905]. W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 [95% CI: 1,01; 1,17, p = 0,1351]. Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 [95% CI: 0,88; 0,96, p = 0,2064].

Podobnie jak po podaniu pierwszej z dawek, po drugiej dawce w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,09, p = 0,7302]. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

Wnioskodawca opisał dodatkowo szereg badań bez randomizacji. W badaniach tych wykazano, że QLAIV była skuteczna przeciwko wirusom grypy typu B, a skuteczność QLAIV i QIV przeciwko wirusom grypy A (H3N2) zasadniczo nie różniła się znacząco. Zaobserwowano jednak, że QLAIV cechowała się niewielką skutecznością przeciwko wirusom grypy typu A (H1N1) i była znacznie mniej skuteczna niż IIV przeciwko tym wirusom: według danych dla USA (Chung 2019): VE=15% [95% CI: -1%; 28%] dla QLAIV oraz 63% [95% CI: 55%; 70%] dla IIV w sezonie 2013-2014 oraz 39% [95% CI: 16%; 56%] vs 60% [95% CI: 52%; 67%] w sezonie 2015-2016. W przypadku danych dla Wielkiej Brytanii (Peabody 2016) w sezonie 2015-2016 efektywność QLAIV była większa niż na terenie USA i wyniosła 57,6% [95% CI: 25,1%; 76,0%], jednak nadal była niższa niż w przypadku IIV, 77,8% [95% CI: 7,3%; 94,7%].

Zgodnie z publikacją Grohskopf 2018, badania nad potencjalną przyczyną tej zmniejszonej skuteczności względem A(H1N1)pdm09 wykazały, że zawarte w szczepionce QLAIV wirusy typu A (H1N1) wykazywały zmniejszoną replikację w ludzkich komórkach nabłonka nosa. W szczepionce dokonano zmiany szczepu wirusa A (H1N1) z A/Boliwia/559/2013 na A/Slovenia/2903/2015. Na podstawie informacji dostarczonych przez wytwórcę można stwierdzić, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 zawarty w składzie szczepionki QLAIV wykazuje wyższą zdolność do replikacji niż poprzednie szczepy wirusa H1N1pdm09-like. Dodatkowo na podstawie tych danych wykazano, że nowy szczep wirusa H1N1pdm09-like, A/Slovenia/2903/2015 wywołał znacznie wyższą odpowiedź immunologiczną niż jego poprzednik, A/Boliwia/559/2013. Ponadto współczynnik serokonwersji szczepu A/Slovenia/2903/2015 był porównywalny z tymi uzyskanymi w odpowiedzi na szczepy wirusa grypy A(H1N1) zawarte w szczepionkach LAIV stosowanych w sezonach, w których szczepionka była skuteczna przeciwko wirusom grypy A(H1N1). [AKL Fluencz Tetra, Grohskopf 2018]. Podobne wnioski odnotowali także autorzy opisanego w AKL wnioskodawcy badania Mallory 2020, gdzie oceniono

dwa rodzaje szczepionek QLAIV – nową formułą tej szczepionki z sezonu 2017-2018 (QLAIV₂₀₁₇₋₂₀₁₈) z wcześniejszą formułą z sezonu 2015-2016 (QLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆) – patrz rozdz. 5 AKL wnioskodawcy. Dodatkowo w wyniku przeglądu odnaleziono m.in. publikacje opisujące skuteczność (VE) szczepionki QLAIV w Wielkiej Brytanii w populacji 2-17 lat na przestrzeni trzech kolejnych sezonów: 2016-2017 (Peabody 2017), 2017-2018 (Peabody 2019) i 2018-2019 (Peabody 2020). Wyniki wskazują, że skuteczność QLAIV ogółem różniła się w zależności od badanego sezonu i wynosiła: 65,8% [95% CI: 30,3%; 83,2%] w sezonie 2016-2017, 26,9% [95% CI: -32,6%; 59,7%] w sezonie 2017-2018 i 48,6% [95% CI: -4,4%; 74,7%] w sezonie 2018-2019. W sezonie 2016-2017 oszacowana skuteczność QLAIV była wyższa niż dla IIV, dla której VE wyniosło 43,2% [95% CI: -183,5%; 88,6%] – dla kolejnych sezonów nie podano wyników dla IIV.

Jak wspomniano wcześniej, nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących żywą czterowalentną atenuowaną szczepionkę przeciw grypie (QLAIV) z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (QIV). Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Mallory 2020a oceniający skuteczność szczepionki QLAIV i IIV (TIV lub QIV) przeciw grypie wśród dzieci od 6 miesiąca życia do 17 lat w sezonie 2016/2017. Do metaanalizy włączono 5 publikacji. Oszacowana skuteczność (VE) względem wszystkich szczepów była wyższa dla QLAIV (69%) niż dla IIV (47%). Skuteczność względem A/H3N2 była zbliżona między QLAIV i IIV - 51% vs. 46%, zaś dla szczepów B wyniosła odpowiednio 73% vs. 58%. Nie było wystarczających danych dla szczepu A/H1N1 by oszacować VE. Szczegółowo w rozdz. 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 wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) jest brak szczepienia.

Założono, że wprowadzenie refundacji szczepionki Fluenz Tetra nie wpłynie na odsetek [redacted] szczepionych za pomocą QIV (czterowalentna inaktywowana szczepionka), a zakładany wzrost zaszczepialności w grupie wiekowej [redacted] przypada całkowicie na szczepionki QLAIV.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP, perspektywa płatnika publicznego), świadczeniobiorcy i płatnika publicznego (perspektywa wspólna) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty pośrednie.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

Horyzont czasowy

Uśrednione, na podstawie 5-letniego okresu generowania wyników kosztów i efektów zdrowotnych, wyniki analizy przedstawiono dla jednego roku kalendarzowego.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu dynamicznego transmisji choroby, dotyczącego finansowania ze środków publicznych szczepionki Fluenz Tetra [redacted], w którym oszacowano koszty i wyniki zdrowotne związane z grypą, w podzielonej na grupy wiekowe populacji w trakcie pięciu kolejnych rocznych sezonów epidemiologicznych.

Populację włączoną do modelu podzielono na pięć grup wiekowych: mniej niż 2 lata, od 2 do 4 lat, od 5 do 17 lat, od 18 do 65 lat oraz powyżej 65 lat życia.

Model szacuje bezpośrednio efekty interwencji w populacji objętej zaszczepieniem [redacted] a także uwzględnia efekty pośrednie w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym.

Uwzględnienie uśrednionych danych z kolejnych 5 lat pozwoliło na uśrednienie różnic w zachorowalności na grypę dla poszczególnych sezonów epidemicznych. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 1 dzień, ze względu na taką długość cyklu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Model globalny dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie: kosztów jednostkowych i zużycia zasobów; wartości użyteczności; danych demograficznych i epidemiologicznych; danych o zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej.

Struktura modelu (SEIR) dzieli populację na cztery podgrupy:

- **S** (ang. Susceptible – narażeni na zachorowanie): grupa osób, która może być w danym momencie zarażona w przypadku kontaktu z osobą w stanie transmisyjnym grypy;
- **E** (ang. Exposed – zarażeni, w okresie inkubacyjnym): osoby, które zostały zarażone wirusem grypy, ale nie przenoszą go w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie;
- **I** (ang. Infected – zarażeni): grupa osób aktualnie chorych na grypę, która w przypadku kontaktu z osobą z grupy narażonej na zachorowanie może ją zarazić;
- **R** (ang. Recovered – odporni na zachorowanie): osoby, które przebyły w ostatnim czasie chorobę i posiadają naturalną odporność na kolejne zachorowanie.

Dodatkową podgrupę w modelu stanowiły osoby zaszczepione **V** (ang. Vaccinated), które podobnie jak osoby w grupie **R** są odporne na zarażenie wirusem grypy w danym momencie.

W ramach analizy przeprowadzono dwie odrębne symulacje przebiegu epidemii dla scenariusza aktualnego (brak finansowania szczepionki Fluenz Tetra w populacji [redacted]) i nowego (w którym szczepionka Fluenz Tetra jest finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej).

Na początku każdego cyklu epidemiologicznego do modelu wprowadzane jest 10 osób infekcyjnych w grupie wiekowej [redacted], które rozpoczynają epidemię w danym okresie epidemiologicznym.

Wielkość grupy **S** zaszczepionych szczepionkami QIV i QLAIV wyznaczono na podstawie przyjętych odsetków zaszczepialności. Pacjenci efektywnie zaszczepieni (szczepionka indukuje u tej grupy pacjentów odporność na grypę) przechodzą do grupy **V**. Nie różnicowano skuteczności szczepionek ze względu na wiek pacjentów. Założono, że odporność indukowana przez szczepienie będzie trwać jeden cykl epidemiologiczny. Odsetek osób efektywnie zaszczepionych wyznaczono na podstawie metaanaliza Belongia 2016 i Jefferson 2018 odpowiednio dla szczepionki QIV i QLAIV.

Na podstawie ilości kontaktów pomiędzy osobami zarażonymi (grupa **I**), a osobami podatnymi na zarażenie (grupa **S**) oraz prawdopodobieństwem przeniesienia wirusa grypy modelowano ilość zachorowań. Parametr ten charakteryzował się okresowym wahaniami odzwierciedlającym wzrost infekcyjności w sezonie zimowym i spadek w sezonie letnim.

W przypadku przeniesienia wirusa, osoba z grupy **S** przechodziła do grupy zarażonych w okresie inkubacyjnym (grupa **E**), z którego następnie po dwóch dniach trafiała do grupy **I**, stając się kolejnym roznoścą wirusa grypy. Po przebyciu grypy (czas trwania okresu infekcyjnego grypy wynosi 2 dni) założono, że u chorego wytwarza się naturalna odporność, która chroni go przed ponownym zachorowaniem przez pewien okres (grupa **R**). Przepływ osób z grupy **R** ponownie do grupy **S** odbywa się zgodnie z rozkładem wykładniczym o wartości średniej równej przyjętemu okresowi trwania naturalnej odporności. Dla odporności indukowanej przez szczepienie (grupa **V**) założono, że kończy się ona dokładnie po 365 dniach i po tym okresie następuje powrót do grupy podatnych na zarażenie **S**.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3. Schemat modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populacja

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego określono strukturę oraz dynamikę demograficzną populacji Polski (uwzględniono wskaźniki śmiertelności oraz wskaźnik narodzin w latach 2019 oraz 2020). Dokonano podziału społeczeństwa na pięć grup wiekowych: mniej niż 2 lata, od 2 do 4 lat, od 5 do 17 lat, od 18 do 65 lat oraz powyżej 65 lat.

Wyszczepialność przeciwko grypie w scenariuszu aktualnym wyznaczono na podstawie opracowania ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczących profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2021/2022 (Konsensus OPZG 2021).

W scenariuszu nowym cały zakładany wzrost zaszczepialności [] w grupie wiekowej [] przypisano tylko do szczepionki QLAIV. W scenariuszu aktualnym [] pacjentów z populacji docelowej jest szczepionych za pomocą QIV i QLAIV ([]).

Komentarz AOTMiT: Odsetki zaszczepialności w scenariuszu istniejącym i nowym, przyjęto na podstawie opracowania OPZG 2021 oraz danych sprzedażowych wnioskodawcy, natomiast zmiany udziałów w rynku, a przede wszystkim założenie, że szczepionka Fluenz Tetra nie przejmie udziałów szczepionki QIV w scenariuszu nowym, nie zostało przez wnioskodawcę uzasadnione. Zdaniem analityków AOTMiT brak przejęcia udziałów szczepionki QIV przez QLAIV jest założeniem mało prawdopodobnym, zwłaszcza biorąc pod uwagę „przewagę QLAIV nad szczepionkami QIV (wygodniejsze podanie, istotnie wyższa skuteczność)”. Przejęcie pacjentów stosujących szczepionkę QIV było jedynie testowane w ramach scenariusza 15 analizy wrażliwości („Udziały szczepionek QLAIV”).

Tabela 21. Odsetek zaszczepień. Porównywane scenariusze – analiza podstawowa Wnioskodawcy

Grupa wiekowa	Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
[]	Rodzaj szczepionki	[]	[]
[]	Odsetek zaszczepialności	[]	[]

	Rodzaj szczepionki	
	Odsetek zaszczipialności	
	Rodzaj szczepionki	
	Odsetek zaszczipialności	
18-65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV
	Odsetek zaszczipialności	3,59%
>65 lat	Rodzaj szczepionki	QIV
	Odsetek zaszczipialności	18,45%

Na podstawie konsolidacji grup wiekowych macierzy kontaktów wyznaczonej dla populacji Polski przedstawionej w pracy Mossong 2008 modelowano kontakty między przyjętymi w analizie grupami wiekowymi. W pracy Mossong 2008 wyznaczono schematy kontaktów międzyludzkich do wykorzystania w modelowaniu epidemiologicznym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Macierz kontaktów dla populacji Polski – analiza podstawowa Wnioskodawcy

Grupa wiekowa	<2	2-5	6-17	18-65	>65
<2	1,18	1,02	0,30	0,22	0,27
2-4	1,05	1,16	0,71	0,24	0,28
5-17	0,55	0,90	2,70	0,41	0,32
18-65	0,55	0,53	0,47	0,71	0,47
>65	0,26	0,27	0,25	0,36	0,96

Prawdopodobieństwo przeniesienia choroby przy kontakcie, zdefiniowane jako ilość osób zarażonych przez jedną chorą osobę, określono na podstawie pracy Vynnycky 2008, w której wartość bazowego, dla azjatyckiej pandemii grypy, współczynnika reprodukcji wyznaczono na poziomie 1,8. W modelu uwzględniono sezonowość grypy poprzez zmianę wartości bazowego współczynnika reprodukcji w czasie.

W modelu przyjęto, że odsetek populacji z odpornością naturalną będzie wynosił 82,8% na podstawie raportu dotyczącego grypy „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

Efektywność szczepionek QIV oraz QLAIV

Efektywność szczepionki (VE, ang. vaccine efficacy) definiowaną jako względną redukcję ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy (dowolny szczep) zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018, w którym oceniano wpływ szczepionek w zapobieganiu wystąpieniu grypy u dzieci w wieku poniżej 16 lat. Oszacowana w przeglądzie na podstawie metaanalizy 7 badań RCT zmniejszenie ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia, u dzieci od 2 rż. do poniżej 6 lat szczepionych za pomocą TLAIV, wyniosło $RR = 0,22$ (95% CI: 0,12; 0,39). Zgodnie z ww. wartością w analizie podstawowej przyjęto VE na poziomie 78% ($VE = 1 - RR$).

Efektywność szczepionki QIV, która jest stosowana u części pacjentów z populacji docelowej oraz w pozostałych określonych grupach wiekowych, określono na podstawie wyników pracy Belongia 2016 - przeglądu systematycznego z metaanalizą badań pierwotnych typu test-negative design (modelu badania kliniczno-kontrolnego stosowanego w ocenie skuteczności szczepionek przeciw grypie).

Przyjętą wartość VE dla QIV na poziomie 56% w analizie podstawowej oszacowano jako średnią skuteczność ważoną udziałem poszczególnych szczepów w populacji, na podstawie przedstawionych w pracy Belongia 2016 skuteczności TIV przeciw laboratoryjnie potwierdzonej grypie dla poszczególnych typów wirusa, zakładając: że przeciętnie 50% krążących szczepów wirusa B nie jest zawartych w szczepionce TIV (Chit 2015); występowanie zjawiska ochrony krzyżowej oraz uwzględniając dane z meldunków epidemiologicznych PZH nt. struktury występowania poszczególnych szczepów w ostatnich 5 sezonach epidemicznych w Polsce (od 2012/2013 do 2017/2018).

Czas trwania odporności indukowanej przez szczepienie

Założono, że ochrona przed zachorowaniem na grypę w przypadku zaszczepienia (niezależnie od rodzaju szczepionki) trwa jeden rok.

Czas trwania naturalnej odporności

Czas trwania naturalnej odporności po przebyciu epizodu grypy w modelu określono na podstawie okresu trwania naturalnej odporności przeciwko podtypowi A i podtypowi B grypy przedstawionej w pracy Vynnycky 2008, w której oceniano wpływ programów szczepień przeciwko grypie u dzieci na terenie Anglii i Walii oraz danych

PZH dotyczących potwierdzonych laboratoryjnie, dla poszczególnych podtypów wirusa, przypadków grypy z ostatnich 5 sezonów.

Czas trwania okresu inkubacyjnego oraz infekcyjnego grypy

Czas przebywania pacjentów w stanach inkubacyjnym (E) oraz infekcyjnym (I) określono na podstawie pracy Carrat 2008. Przyjęto, że czas generacji wirusa wynosi 2 dni, a okres infekcyjności wynosi następnie 2 dni.

Śmiertelność związana z epizodem grypy

Liczbę zgonów z powodu grypy oparto na danych ogólnoeuropejskich, pochodzących z projektu EuroMOMO (European monitoring of excess mortality for public health action), w którym monitorowana jest umieralność z dowolnej przyczyny w różnych grupach wiekowych w kilkunastu krajach w Europie (bez udziału Polski).

W oszacowaniu prawdopodobieństwa zgonu w przypadku zachorowania na grypę uwzględniono średnie współczynniki zgonu na 100 tys. mieszkańców w sezonach raportowanych w oparciu o epidemiologiczny model statystyczny FluMOMO (projekt EuroMOMO dedykowany cotygodniowej ocenie umieralności związanej z grypą). Średnia sezonowa liczba zgonów związanych z grypą (na 100 tys. osób) przyjęta w modelu wynosi: 0,77; 0,11; 1,99 i 82,41 odpowiednio dla grup wiekowych: 0-4 lat; 5-14 lat; 15-64 lat i ≥ 65 lat. Ze względu na niewielkie różnice w kategoriach wiekowych dla wyżej wymienionych źródeł przyjęto dla uproszczenia, że kategorie wiekowe 0-4, 5-14, 15-64 lat z EuroMOMO odpowiadają kategoriom modelu 0-4, 5-17 i 18-65 lat. Prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia grypy oszacowano na poziomie 0,002%, 0,001%, 0,071% i 3,01% odpowiednio dla grup wiekowych 0-2 lat i 2-4 lat; 5-17 lat; 18-65 lat; >65 lat.

Oszacowana dla każdego z analizowanych scenariuszy (aktualnego i nowego) liczba zgonów oraz wyznaczona oczekiwana dalszą długość trwania życia posłużyła do obliczenia utraty lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wyniku przedwczesnego zgonu z powodu grypy.

Częstość wizyt lekarskich i hospitalizacji na epizod grypy

Na podstawie danych PZH o średniej liczbie zgłoszonych i potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę w ostatnich pięciu sezonach epidemiologicznych wyznaczono odsetek wizyt przypadających na jeden epizod grypy (92,67%). Ze względu na sposób rozliczania kosztów wizyty u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej tj. w ramach stawki kapitałowej, parametr ten nie wpływa na wyniki analizy.

Liczbę hospitalizacji związanych z grypą oszacowano przy założeniu stałej proporcji zgonów do hospitalizacji określoną na podstawie średniej proporcji zgonów i hospitalizacji z powodu grypy w sezonach popandemicznych (od 2010/2011) przedstawionych w pracy Uhart 2016 (w pracy tej porównywano wpływ ekonomiczny i na publiczne zdrowie stosowania szczepionek czterowalentnych w porównaniu do trójwalentnych w Europie).

Liczbę hospitalizacji w grupie 0-14 lat obliczono w oparciu o średni współczynnik hospitalizacji w populacji pediatrycznej (0-14 lat) w 2019 (na podstawie raportów PZH) i podzielono przez aktualną liczebność populacji w Polsce w tym przedziale wiekowym. Otrzymane prawdopodobieństwo hospitalizacji związane z wystąpieniem grypy (na 100 tys. osób) w modelu wynosi: 176,39; 176,39; 10,49; 190,80 odpowiednio dla grup wiekowych: 0-4 lat; 5-17 lat; 18-64 lat i ≥ 65 lat.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszty jednostkowe szczepionek QLAIV (Fluenz Tetra) oraz QIV (Influvac Tetra lub Vaxigip Tetra)
- Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy
- Koszty leczenia objawowego

Dodatkowo dla oszacowań z perspektywy społecznej uwzględniono również koszty absencji chorobowej, obniżonej efektywności w pracy związanej z zachorowaniem na grypę i koszty przedwczesnej śmierci (szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.11.3 „Koszty pośrednie” AE Wnioskodawcy).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia grypy w warunkach POZ, ze względu na ich rozliczanie poprzez stawkę kapitałową.

Koszty jednostkowe szczepionek

Koszt refundacji Fluenz Tetra w grupie wiekowej dzieci i młodzieży w wieku [redacted] zgodnie z którymi jest ona refundowana w ramach listy leków dostępnych w aptece na receptę w grupie wiekowej dzieci w wieku 2-

4 lat z 50% odpłatnością pacjenta. W związku z tym przyjęto następujący koszt Fluenz Tetra, w zależności od perspektywy analizy:

- Z perspektywy płatnika publicznego (PPP): [REDACTED]
- Z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz społecznej: [REDACTED]

Koszt szczepionek typu QIV określono na podstawie kosztu refundowanych szczepionek Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że wszystkie osoby w modelu w grupie wiekowej od 2 do 9 r.ż., w której rekomendowane jest podwójne zaszczepienie, będą szczepione po raz pierwszy i w związku z tym rekomendowane będą u nich dwa podania szczepionki Fluenz Tetra oraz QIV (Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra).

Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy

Koszt hospitalizacji (pacjenta pediatrycznego i osoby dorosłej) związanej z grypą przyjęto na podstawie średniej wyceny hospitalizacji wg publikowanych statystyk JGP za 2019 rok oraz o odsetki pacjentów hospitalizowanych z powikłaniami i bez powikłań wg pracy Zawłocka 2016.

Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego

Koszt leczenia objawowego uwzględniany z perspektywy wspólnej (PPP + pacjent) określono na podstawie pracy Kuchar 2007, dotyczącej oszacowania kosztów skutków grypy, włączając wskaźnik CPI (ang. Consumer Price Index) w kategorii „Zdrowie” za lata 2007-2018 wynoszącego 139,7 (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny).

Tabela 23. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – Koszty [zł]

Parametr		Wartość		Źródło
Koszty szczepionki QLAIV – Fluenz Tetra				
Cena zbytu netto	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (PPP)	Dopłata pacjenta	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty szczepionki QIV - Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra				
Cena zbytu netto	Cena detaliczna (p. Wspólna)	Kwota refundacji (PPP)	Dopłata pacjenta	Obwieszczenie MZ 18/02/2021
33,18 zł	45,76 zł	22,88 zł	22,88 zł	
36,75 zł	47,83 zł	22,88 zł	24,95 zł	
Koszty leczenia grypy				
Koszt leczenia grypy w warunkach POZ		0,00		Założenie Wnioskodawcy: podanie w warunkach POZ, tj. rozliczane poprzez stawkę kapitałową
Koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy		2 814,34		NFZ - Statystyka JGP – Katalog Grup - 2016 r., Zawłocka 2016
Koszty leków stosowanych w ramach leczenia objawowego		25,71		Kuchar 2007, wskaźnik CPI (dane GUS)

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przyjął, że podczas epizodu grypy naliczane będzie obniżenie użyteczności w wysokości 0,008 QALY (2,92 QALD, ang. quality adjusted life days), co jest zgodne z wartościami podanymi w pracach Baguelin 2010 oraz van Hoek 2011 (dotyczące wpływu grypy na użyteczność chorych w Anglii). Dodatkowo na podstawie pracy Baguelin 2010 przyjęto jednolity spadek użyteczności we wszystkich grupach wiekowych uwzględnionych w modelu.

W oszacowaniu utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zgonu spowodowanego grypą wykorzystano użyteczności w populacji ogólnej Polski zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D w Polsce przedstawionych w publikacji Golicki 2015. Dla grupy pacjentów poniżej 18 roku życia przyjęto wartości użyteczności tożsame z tymi jak dla grupy wiekowej 18-24 lat.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy analizy – jeden uśredniony rok kalendarzowy – nie dyskontowano większości uwzględnionych w modelu wyników zdrowotnych i kosztów.

Dyskontowano wyłącznie koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na grypę (w analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – PPP / perspektywa Wspólna

Parametr	PPP / p. Wspólna	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu [mln zł]		
Koszty szczepień		
w tym koszty Fluenz Tetra		
Koszty hospitalizacji		
Koszty leczenia objawowego		
Całkowity koszt		
Zestawienie efektów i konsekwencji zdrowotnych wyznaczonych w modelu		
Całkowita ilość szczepień		
w tym szczepień Fluenz Tetra		
Całkowita ilość zachorowań		
Całkowita ilość wizyt lekarskich		
Całkowita ilość hospitalizacji		
Całkowita ilość przedwczesnych śmierci		
QALY utracone z powodu zachorowań		
QALY utracone z powodu przedwczesnych śmierci		
Utracone QALY		
Utracone lata życia		
Wyniki analizy podstawowej		
Całkowity koszt inkrementalny [mln PLN]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród [redacted] jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – perspektywa społeczna

Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu [mln zł]		
Koszty szczepień		
w tym koszty Fluenz Tetra		
Koszty hospitalizacji		
Koszty leczenia objawowego		
Koszty pośrednie		
Całkowity koszt		

Parametr	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Utracone QALY		
Utracone lata życia		
Wyniki analizy podstawowej		
Całkowity koszt inkrementalny [mln PLN]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród [redacted] z perspektywy społecznej jest tańsze i skuteczniejsze – scenariusz nowy jest scenariuszem dominującym.

Komentarz AOTMiT: Wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione dla całej populacji nie zostały przedstawione w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla preparatu Fluenz Tetra w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczoną przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [redacted] [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) oraz probabilistyczną. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie dla perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 26. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/uzasadnienie
1	Czas trwania odporności po zaszczepieniu	10,8 miesięcy	13,2 miesięcy	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
2	Podstawowy współczynnik reprodukcji	1,30	2,50	Vynnycky 2008
3	Obniżenie QALY na epizod grypy	0,004 QALY	0,010 QALY	Minimalne i maksymalne wartości z odnalezionych publikacji w ramach systematycznego przeglądu literatury
4	Początkowa odporność naturalna	79%	87%	+/- 5% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych o szczególnym znaczeniu
5	Czas trwania odporności naturalnej	72 miesięcy	144 miesięcy	Vynnycky 2008, wartości dla różnych podtypów grypy
6	Efektywność szczepionek QIV	33,0%	64,8%	Belongia 2016, zakres skuteczności dla różnych szczepów grypy

⁴ 155 514 PLN / QALY

7	Efektywność szczepionek QLAIV	61,0%	88,0%	Jefferson 2018
8	Koszt jednego dnia pracy	216,14 zł	360,23 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
9	Koszt hospitalizacji pediatrycznej	1 533,44 zł	5 002,55 zł	Alternatywny sposób rozliczenia w ramach grup JGP
10	Uwzględnienie wpływu śmiertelności na QALY	Brak uwzględnienia	nd.	Założenie własne
11	Koszty leczenia objawowego	19,28 zł	32,13 zł	+/- 25% w przypadku kosztów
12	Użyteczności w populacji ogólnej	Wartości minimalne podane w Golicki 2015	Wartości maksymalne podane w Golicki 2015	Golicki 2015
13	Odsetki hospitalizacji	Podstawowe z korektą 90%	Podstawowe z korektą 110%	+/- 10% w przypadku efektów klinicznych bądź parametrów epidemiologicznych
14	Odsetki śmiertelności	Minimalne wartości na podstawie Nielsen 2019	Maksymalne wartości na podstawie Nielsen 2019	Nielsen 2019, minimalne i maksymalne wartości z uwzględnionych w wartości średniej wartości
15	Udziały szczepionek LAIV			
16	Zaszczepialność w grupie 5-17 lat			
17	Odsetek pacjentów otrzymujących drugą dawkę			
18	Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	Brak dyskontowania	5,0% dla efektów klinicznych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

Do największych wzrostów wartości ICUR (o co najmniej + 25%) względem analizy podstawowej, prowadzi przyjęcie w modelu:

- wartości minimalnej QALY na epizod grypy (scenariusz 3 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla początkowej odporności naturalnej (scenariusz 4 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla czasu trwania odporności naturalnej (scenariusz 5 – [redacted])
- wartości minimalnej dla efektywności szczepionek QLAIV (scenariusz 7 – [redacted])
- wartości minimalnej dla wpływu śmiertelności na QALY (scenariusz 10 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla udziałów szczepionek LAIV (scenariusz 15 – [redacted])

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów modelu dot. wprowadzenia dodatkowego szczepienia wśród [redacted]

nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE Wnioskodawcy dotyczącym skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 1 000 iteracji. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy probabilistycznej Wnioskodawcy

Kategoria	Średnia z analizy probabilistycznej		Przedział ufności	
	PPP	p. Wspólna	PPP	p. Wspólna
Inkrementalna ilość zachorowań na gripę				
Inkrementalne koszty [mln zł]				
Inkrementalne QALY				
ICUR [zł/QALY]				
Prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności przy progu 155 514 zł				

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W modelu uwzględniono dzieci w wieku od ukończonych bez przeciwwskazań do stosowania szczepionki Fluenz Tetra.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Interwencja została zdefiniowana poprzez scenariusze analizy ekonomicznej, natomiast żaden ze scenariuszy nie przedstawia porównania zastosowania samej szczepionki Fluenz Tetra z brakiem szczepienia we wnioskowanym wskazaniu (tabela 21 Odsetek zaszczepień. Porównywane scenariusze – analiza podstawowa Wnioskodawcy). Sposób w jaki zdefiniowano interwencje w scenariuszu aktualnym i nowym w analizie ekonomicznej, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jest przeznaczony dla analizy wpływu na budżet.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatora uznano za zasadny. Komentarz do wyboru technologii alternatywnych przedstawiono w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i wspólnej (tj. PPP i świadczeniobiorcy). Dodatkowo wyniki analizy przedstawiono z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane: Jefferson 2018 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy. Efektywność szczepionki QIV, która jest stosowana u części pacjentów z populacji docelowej oraz pozostałych określonych grupach wiekowych, określono na podstawie wyników pracy Belongia 2016.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie ekonomicznej wyniki analizy przedstawiono dla jednego roku kalendarzowego - uśrednione, na podstawie 5 jednorocznych cykli generowania wyników kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo model uwzględnił skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą lata życia, które wydłużyły horyzont dla konsekwencji zdrowotnych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 1 rok, natomiast utracona użyteczność w wyniku śmiertelności związanej z gripą szacowano dla przewidywanej długości życia dla średniego wieku pacjentów z populacji Polski. W modelu ekonomicznym uwzględniono w efektach skumulowanych, utracone lata życia z powodu zgonów związanych z gripą, co powoduje dużą niespójność w zakresie przyjętego dla efektów i kosztów horyzontu analizy. Zdaniem analityków Agencji, zasadnym byłoby przyjęcie rocznego horyzontu spójnie dla efektów i kosztów nie uwzględniając przy tym ww. parametru i w konsekwencji nie dyskontowanie efektów.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Dyskontowano wyłącznie koszty pośrednie i efekty w postaci QALY oraz LY uzyskiwane przez zapobieganie przedwczesnym śmierciom związanym z zachorowaniem na gripę (w analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Wyniki zdrowotne pośrednie

„Dynamiczna struktura modelu pozwala na uwzględnienie efektów zdrowotnych osiąganych nie tylko wśród osób zaszczepionych, ale także, poprzez mechanizm odporności zbiorowej, wśród osób z populacji ogólnej, w tym także w innych grupach wiekowych. W analizie podstawowej w scenariuszu nowym zakłada się zaszczepienie dodatkowych

Wynika to z faktu, że pojedyncze zachorowanie na gripę w grupie wiekowej osób starszych wiąże się z największym ryzykiem komplikacji (hospitalizacji, śmierci), a także z przyjętej na podstawie badania Mossong 2008 struktury kontaktów interpersonalnych. Model przewiduje, że w scenariuszu nowym unika się

- Efektywność szczepionek QLAIV

„Założenia przyjęte na etapie projektowania modelu ekonomicznego prowadziły do technicznego wymogu dotyczącego wprowadzenia pojedynczej liczby związanej z efektywnością szczepionek QLAIV. Była ona wykorzystywana w modelu jako odsetek zaszczepień, które indukują odporność na gripę spośród wszystkich zaszczepień z wykorzystaniem szczepionki Fluenz Tetra. Wykorzystano w tym celu wartość pochodzącą z metaanalizy badań RCT, która zdefiniowana była jako względna redukcja ryzyka zakażenia potwierdzonego laboratoryjnie (...).

Wartość wykorzystana w modelu cechuje się również sporą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy Jefferson 2018 obarczone były znaczącą heterogenicznością, a sam parametr zależy od wielu innych czynników,

takich jak na przykład rodzaj głównego szczepu grypy krążącego w danym sezonie czy też dopasowanie do niego szczepionki na dany sezon. Przyjęte uproszczenia stanowią ograniczenie analizy, jednakże ich przyjęcie było podyktowane koniecznością wynikającą z bezpośrednich ograniczeń dostępnych danych naukowych.

- Dane epidemiologiczne PZH

„Wiele z wykorzystanych w modelu parametrów kalibrowano w oparciu o rzeczywiste dane epidemiologiczne. W Polsce dostępne są cotygodniowe meldunki epidemiologiczne przygotowywane przez Państwowy Zakład Higieny. Podawane w nich informacje dotyczą ogółem zachorowań na grypę oraz choroby grypopodobne. W celu wykorzystania ich w procesie modelowania należałoby je przekonwertować na zachorowania wyłącznie na grypę, jednak wymagałoby to skorzystania z odsetków gryp potwierdzonych laboratoryjnie wśród badanych próbek. Rokrocznie liczba analizowanych próbek wynosi od niecałego tysiąca do dwóch tysięcy, co w porównaniu z raportowaną ilością zachorowań rzędu kilku milionów stanowi bardzo niewielki odsetek. Odsetki te należy więc traktować ostrożnie, co przekłada się na jakość takiego oszacowania zachorowań na prawdziwą grypę w Polsce. Dane PZH mają również ograniczoną użyteczność, ze względu na niepełną raportowalność.

W związku z powyższymi ograniczeniami, w modelu zdecydowano się skorzystać z alternatywnych źródeł. Prawdopodobieństwo hospitalizacji pod warunkiem zachorowania na grypę kalibrowano na podstawie publikacji Uhart 2016 (...), zaś śmiertelność związaną z grypą na podstawie danych z europejskiej sieci EuroMOMO (...). Odstąpiono również od kalibrowania ilości zachorowań na grypę, podejście te szerzej uargumentowano w następnym punkcie dyskusji”.

- Wartość bazowego współczynnika reprodukcji

„Prawdopodobieństwo zarażenia wirusem grypy przy kontakcie wyznaczono na podstawie przyjętego bazowego współczynnika reprodukcji. Jego wartość oszacowano na podstawie wartości przyjętej w opublikowanym modelu o podobnej strukturze Vynnycky 2008. Jej przyjęcie w analizie prowadzi do oczekiwanej liczby zachorowań na grypę w Polsce, wobec czego zdecydowano się odstąpić od jego dokładnej kalibracji względem danych PZH, w szczególności uwzględniając możliwe niedoszacowanie ilości zachorowań na grypę rocznie obliczonej na podstawie tych danych.

W związku z pozytywną oceną walidacji modelu w zakresie ilości zachorowań (...) uznano takie postępowanie za słuszne, niemniej zdecydowano się uznać je za ograniczenie analizy, gdyż rzeczywista wartość tego parametru w warunkach Polskich nie jest możliwa do wyznaczenia”.

- Struktura rynku szczepionek przeciwgrypowych w Polsce

„Rynek sprzedaży szczepionek przeciwgrypowych w Polsce jest bardzo złożoną strukturą ze względu na mnogość kanałów sprzedaży (apteki, placówki medyczne, zakupy centralne Ministerstwa Zdrowia), skomplikowaną strategię refundacyjną płatnika (częściowa refundacja w niektórych grupach wiekowych, całkowity brak refundacji w innych) czy wreszcie ze względu na brak centralnego rejestru konsolidującego dane sprzedażowe i refundacyjne z różnych źródeł.

Z tego względu dokładna aproksymacja struktury rynkowej jest bardzo trudna, o ile nie niemożliwa ze względu na ograniczenia dostępnych danych, podkreślone również w ramach dokumentu „Konsensus Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2022” (Konsensus OPZG 2021) stanowiącego najaktualniejsze, najbardziej wyczerpujące opracowanie dotyczące polskiej strategii profilaktyki grypy. (...)

Jak można wyznaczyć na podstawie powyższych szacunków, sprzedaż refundacyjna stanowiła jedynie 18,6% rynku w sezonie 2019/2020 oraz 16,0% w sezonie 2020/2021. Z ponad 2,3 mln szczepionek rozdystrybuowanych w ostatnim sezonie epidemiologicznym, większość, 70,2% (1,6 mln) stanowiła segment prywatny rynku (w ramach sprzedaży aptecznej i szpitalnej). W ramach analizy przyjęto upraszczające założenie dotyczące rynku szczepionek – całkowicie pominięto sprzedaż w ramach rynku publicznego. Nie redukowano przy tym liczby zaszczepień, gdyż ze względu na strukturę model epidemiologicznego miałyby to negatywny wpływ na wiarygodność oszacowania efektów zdrowotnych. Oznacza to, że w ramach analizy z dużym prawdopodobieństwem zawyżono wydatki płatnika oraz pacjenta, gdyż w rzeczywistości część z nich ponoszona jest de facto bezpośrednio przez Ministerstwo Zdrowia. Należy jednak podkreślić, że ma to niewielki wpływ na wyniki inkrementalne, gdyż w obu scenariuszach analizy uwzględniono wydatki na szczepienia w ramach dotychczasowej strategii profilaktyki grypy”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi, które stanowią – w zależności od scenariusza analizy – strategię opcjonalne względem QLAIV w grupie wiekowej

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV i QIV w modelu zaczerpnięto odpowiednio na podstawie przeglądu systematycznego Jefferson 2018 i Belongia 2016 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazuje, że „efektywność szczepionki QLAIV w zapobieganiu potwierdzonej laboratoryjnie grypy zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Cochrane, dotyczącego oceny skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (w wieku poniżej 16 lat) w porównaniu do placebo lub braku interwencji (Jefferson 2018). W metaanalizie 7 badań RCT, szczepionka QLAIV zmniejszała ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie względem braku aktywnego szczepienia o 78%; RR = 0,22 (95% CI: 0,12; 0,39), co odpowiada VE = 78% (95% CI: 61%; 88%). Skuteczność na poziomie 78% przyjęto w podstawowym wariancie analizy, natomiast wartości graniczne 95% przedziału ufności (61% i 88%) testowano w ramach analizy wrażliwości”.

Jednakże mając powyższe na uwadze należy wskazać, iż brak jest badań najwyższej jakości dla produktu Fluenz Tetra w porównaniu do braku szczepienia i szczepionek inaktywowanych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w populacji docelowej m.in w zakresie: zmniejszenia ryzyka wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i wpływu na śmiertelność.

Struktura modelu

Obliczenia analizy ekonomicznej zostały przedstawione w oparciu o dynamiczny model, który szacuje bezpośrednie efekty interwencji w populacji objętej zaszczepieniem, a także uwzględnia efekty pośrednie w pozostałych grupach wiekowych, związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym.

W przypadku oceny opłacalności stosowania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym działająca przy ISPOR grupa robocza ISPOR's Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practice Task Force (ISPOR 2018) zaleca stosowanie modeli dynamicznych, które pozwalają przewidzieć wpływ szczepień również na osoby niezaszczepione (herd immunity – odporność zbiorowej), jak również zmianę w charakterystyce (np. strukturze wiekowej osób) zapadających na daną chorobę.

Z drugiej strony należy podkreślić, ograniczenie wynikające z uwzględnienia efektów pośrednich w populacjach niezaszczepionych związane z ograniczeniem transmisyjności wirusa w danym sezonie epidemiologicznym (rozdział 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

W modelu nie uwzględniono danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Fluenz Tetra. Jednakże w ChPL Fluenz Tetra wskazano, że „W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu Fluenz. Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa.” Są to łagodne dolegliwości, które nie generują dużych kosztów, ich uwzględnienie w analizie miałyby prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki. Także w analizie ekonomicznej Gerlier 2017 (odszukana przez Wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji) nie zaimplementowano do modelu danych dot. bezpieczeństwa.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kwestie dotyczące skuteczności szczepionki QLAIV poruszono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki wachlarz parametrów

wpływających na wynik końcowy analizy. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy miały

- wartości minimalnej QALY na epizod grypy (scenariusz 3 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla początkowej odporności naturalnej (scenariusz 4 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla czasu trwania odporności naturalnej (scenariusz 5 – [redacted])
- wartości minimalnej dla efektywności szczepionek QLAIV (scenariusz 7 – [redacted])
- wartości minimalnej dla wpływu śmiertelności na QALY (scenariusz 10 – [redacted])
- wartości maksymalnej dla udziałów szczepionek LAIV (scenariusz 15 – [redacted])

Warto zwrócić uwagę na dwa scenariusze analizy wrażliwości: scenariusz 10 – testujący wpływ śmiertelności na QALY oraz scenariusz 15 zakładający przejęcie wszystkich udziałów szczepionek QIV przez QLAIV w populacji docelowej.

Pierwszy scenariusz jest istotny, bo pokazuje jak duża część efektu klinicznego w modelu jest generowana nie tylko u osób zaszczepionych w wieku [redacted] ale także, poprzez mechanizm odporności zbiorowej, wśród osób z populacji ogólnej w pozostałych grupach wiekowych. W związku z czym znaczącą część wyniku w postaci QALY generowanego przez model, stanowią efekty osiągnane [redacted].

Biorąc pod uwagę, że przedstawiony przez wnioskodawcę model zakłada szczepienie łącznie [redacted] pacjentów z populacji docelowej oraz fakt, że zalecany przez WHO oraz Radę Unii Europejskiej poziom wyszczepalności konieczny do uzyskania odporności zbiorowej w populacji wynosi co najmniej 75% (wartość dla populacji osób starszych)*, implementacja w modelu odporności zbiorowej jest mało realistyczna i znacznie zawyża efekty kliniczne.

Natomiast w przypadku scenariusza 15 analizy wrażliwości, należy podkreślić, że o ile przejęcie [redacted] udziałów szczepionki QIV przez szczepionka Fluencz Tetra wydaje się mało prawdopodobne, to jednak przejęcie znacznej części udziałów jest wysoce prawdopodobne i powinno stanowić założenie analizy podstawowej. Nie mniej jednak scenariusz 15 analizy wrażliwości zakładający przejęcie [redacted] udziałów nie zmienia wnioskowania.

Dodatkowo istotnie wpływający na wzrost wartości ICUR był scenariusz przyjmujący maksymalną wartości dla czasu trwania odporności naturalnej (scenariusz 5) oraz scenariusz przyjmujący minimalną wartość dla efektywności szczepionki QLAIV (scenariusz 7).

*<https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccination-coverage>

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki. Kwestie dotyczące oceny spójności poruszono także w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel); analizę kodu VBA (ang. Visual Basic for Application) użytego w modelu; sprawdzenie poprawności wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; sprawdzenie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczących tego samego problemu zdrowotnego oraz wskazanie rozbieżności między przedstawionymi modelami w zakresie przyjętych założeń. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono analizę ekonomiczną – Gerlier 2017. W pracy tej oceniano opłacalność stosowania szczepionki QLAIV w porównaniu do szczepionki TIV w populacji zdrowych dzieci w wieku od 2 do 17 roku życia we Francji ([redacted]). Autorzy publikacji Gerlier 2017 wskazują, iż wykazano korzyści ekonomiczne oraz związane ze zdrowiem publicznym we Francji ze stosowania szczepionki QLAIV.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności oszacowanych w modelu wyników ilości zachorowań na grypę rocznie z danymi publikowanymi przez Państwowy Zakład Higieny oraz porównania kosztów grypy w Polsce obliczonych w modelu z wynikami raportu „Grypa i jej koszty” przygotowanego przez firmę Ernst & Young (EY 2013).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi, które stanowią – w zależności od scenariusza analizy – strategie opcjonalne względem QLAIV w grupie wiekowej [REDACTED]

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV i QIV w modelu zaczerpnięto odpowiednio na podstawie przeglądu systematycznego Jefferson 2018 i Belongia 2016 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród [REDACTED] jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł [REDACTED] perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród [REDACTED] z perspektywy społecznej jest tańsze i skuteczniejsze – scenariusz nowy jest scenariuszem dominującym.

Do największych wzrostów wartości ICUR (o co najmniej + 25%) względem analizy podstawowej, prowadzi testowanie w modelu wartości: QALY na epizod grypy, początkowej odporności naturalnej, czasu trwania odporności naturalnej, efektywności szczepionek QLAIV, wpływu śmiertelności na QALY, udziałów szczepionek QLAIV.

Uwagi dot. modelu Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

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

„Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Fluencz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej [REDACTED]

Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców
- świadczeniobiorców

Grupa limitowa

Wnioskuje się o finansowanie leku w ramach [REDACTED]

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy objął pierwsze dwa jednoroczne sezony epidemiczne (od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego) od przewidywanego umieszczenia szczepionki QLAIV w wykazie leków refundowanych, tj. sezony 2021/2022 i 2022/2023 .

Porównywane scenariusze

- **scenariusz istniejący** - stanowi przedłużenie na lata 2021-2023 stanu istniejącego i zakłada, że w populacji [REDACTED] stosowane będą aktualnie (w sezonie 2020/2021) dostępne inaktywowane szczepionki czterowalentne (VaxigripTetra i Influvac Tetra), a także szczepionka Fluencz Tetra przy pełnopłatnej odpłatności pacjenta.

W scenariuszu istniejącym założono, że w grupie dzieci w wieku 2-4 lat cała sprzedaż szczepionki Fluencz Tetra jest refundowana, [REDACTED]

- **scenariusz nowy** - założono, że szczepionka Fluencz Tetra będzie finansowana w populacji docelowej [REDACTED] w ramach profilaktyki grypy sezonowej z poziomem odpłatności 50%. Założono, że w przypadku dostępności refundowanej szczepionki w tej grupie chorych, pewna grupa osób dotychczas niezszytych się, może zdecydować się na szczepienie ze względu na:
 - dotychczas niedostępną dla populacji [REDACTED] częściową refundację szczepionek ze środków budżetowych,
 - planowane akcje edukacyjne dotyczące korzyści ze szczepienia [REDACTED] przeciw grypie sezonowej,
 - bardziej akceptowalne i łatwiejsze stosowanie (w formie aerozolu do nosa) szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu,
 - wyższą skuteczność szczepionki QLAIV w porównaniu z dotychczas dostępnymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu

Udziały w rynku

Prognozę udziałów rynkowych w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o dane raportowane przez ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy OPZG. [REDACTED]

Tabela 29. Udziały w rynku

Udziały w rynku	Wariant podstawowy	
	I rok refundacji sezon 2021/2022	II rok refundacji sezon 2022/2023

Źródło: *publikacja Santibanez 2018 (strona: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369922/pdf/nihms-1010345.pdf> - dostęp 23.06.2021)

Założono podział rynku QIV produktu Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra na podstawie założeń własnych Wnioskodawcy.

Tabela 30. Podział rynku QIV (Vaxigrip Tetra i Influvac Tetra)

	I rok	II rok
Vaxigrip Tetra		
Influvac Tetra		

Poziom zaszczepialności

Aktualny poziom zaszczepialności w Polsce w scenariuszu istniejącym wyznaczono w ramach opracowania ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG 2021)⁵, w którym przedstawiono dane dotyczące liczby dawek szczepionek w podziale na kategorie wiekowe 0-5, 6-17, 18-64 oraz 65+. Do oszacowania zaszczepialności w grupie wiekowej wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące grupy wiekowej. Podwójne zaszczepienia rekomendowane są w grupie wiekowej 2-8 lat (wytyczne Green Book 2020)⁶.

W ramach tej podgrupy przyjęto, że pacjentów jest podwójnie szczepiona. Na tej podstawie obliczono faktyczną liczbę zaszczepionych pacjentów, która po podzieleniu przez liczebność populacji w danej grupie wiekowej pozwoliła określić poziom zaszczepialności.

⁵ Konsensus OPZG 2021 Konsensus Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2022 (strona: <https://opzg.pl/konsensus-ekspertow-w-sprawie-zapotrzebowania-na-szczepionki-przeciw-grypie-w-sezonie-2021-2022/> – dostęp 23.06.2021 r.)

⁶ Green Book 2020 Guidance. Flu in the children and young people's secure estate Updated 15 October 2020 (strona: <https://www.gov.uk/government/publications/seasonal-flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate/flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate-guidance#preparation-and-vaccination> – dostęp 23.06.2021 r.)

Tabela 31. Zaszczepialność na grype w Polsce. Stan w sezonie epidemiologicznym 2020/2021

Grupa wiekowa	Liczba dawek szczepionek w 2020 [^]	Udział grupy podwójnie szczepionej*	Zaszczepionych pacjentów**	Liczebność	Zaszczepialność	
					ogółem	bez przeciwwskazań##

Źródło: [^]dawki w 2020 r. - opracowanie ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy (OPZG 2021); [^] dane GUS; * Podwójne zaszczepienia rekomendowane są w grupie wiekowej 2-8 lat (Green Book 2020); ** W przypadku osób kwalifikujących się do podwójnego zaszczepiania, przyjęto że pacjentów faktycznie otrzymuje drugą dawkę; # Liczba zaszczepionych QIV liczbą zaszczepionych QLAIV ## Założono, że osób posiada przeciwwskazania do zaszczepienia

W scenariuszu nowym odsetek osób zaszczepionych przyjęto na podstawie prognoz zaszczepialności dostarczonych przez Wnioskodawcę

Po wprowadzeniu na rynek szczepionki QLAIV wskaźnik zaszczepialności w populacji docelowej bez przeciwwskazań do szczepienia osiągnie poziom:

(BIA

Wnioskodawcy rozdz. 6)

Szczegóły oszacowania liczby pacjentów, znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 7.

Analiza wrażliwości

Wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości). Przeprowadzono analizę wrażliwości w której testowano alternatywne założenia dotyczące przyszłych udziałów rynkowych ocenianej technologii oraz wartości i założenia dla kluczowych parametrów modelu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią , bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ChPL Fluenz Tetra , którzy po raz pierwszy szczepieni są przeciwko grypie należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. W analizie przyjęto, że spośród osób kwalifikujących się do podwójnego zaszczepienia (populacji docelowej) otrzyma podwójną dawkę szczepionki.

Koszty

⁷ GUS 2020 Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 VI, strona: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-30-06-2020.6.28.html> – dostęp 23.06.2021 r.)

⁸ GUS 2019 Trwanie życia w 2019 r. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2019, strona: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html> – dostęp 23.06.2021 r.)

Kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach Analizy ekonomicznej. Uwzględniono następujące koszty:

- Koszty zakupu szczepionek Fluenz Tetra oraz QIV,
- Koszty leczenia grypy w warunkach POZ,
- Koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Koszt Fluenz Tetra wynosi: z perspektywy płatnika publicznego: ██████████, z perspektywy wspólnej: ██████████, z perspektywy świadczeniobiorcy: ██████████. Koszt pojedynczej dawki QIV wynosi: z perspektywy płatnika publicznego: 0,00 zł, z perspektywy wspólnej: 47,83 zł (Influvac Tetra) / 45,76 zł (Vaxigrip Tetra), z perspektywy świadczeniobiorcy: 47,83 zł (Influvac Tetra) / 45,76 zł (Vaxigrip Tetra).

Oszacowany koszt leczenia objawowego wynosi 18,40 zł (koszt na rok 2007) na podstawie analizy Kuchar 2007. Oszacowany koszt wynosi 25,71 zł (za każdy epizod grypy), po uwzględnieniu skumulowanego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2008-2020 wynoszącego 139,72 (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny). Leki stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC), w związku z czym nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego, a jedynie z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy świadczeniobiorców.

Koszt hospitalizacji związanej z grypą ██████████ wynosi 2 814,34 zł. Oszacowanie tego kosztu wykonano w oparciu o odsetki pacjentów hospitalizowanych z powikłaniami (24/65, tj. 37%) i bez powikłań (41/65, tj. 63%) na podstawie badania Zawłocka 2016⁹. Przyjęto, że 63% hospitalizacji pediatrycznych rozliczanych jest w ramach grupy P03 „Choroby górnego odcinka dróg oddechowych”, a 37% w ramach grupy D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”.

Całkowite koszty leczenia grypy (leków stosowanych objawowo oraz hospitalizacji) w porównywanych scenariuszach analizy obliczono w oparciu o parametry epidemiologiczne i kliniczne, zaczerpnięte z modelu ekonomicznego (AE Fluenz Tetra 2021): współczynnik zachorowalności na grypę ██████████ osób ██████████ u osób nieszczepionych, współczynnik hospitalizacji związanych z grypą ██████████ u osób nieszczepionych, skuteczność szczepionki QLAIV VE=78% i szczepionki QIV VE=57,4% (ang. Vaccine Efficacy) w zapobieganiu zakażenia wirusem grypy.

Szczegółowy opis w/w kosztów oraz pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie został przedstawiony w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 8 oraz w rozdz. 5.1.2 niniejszej analizy.

Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej			Źródło
Parametry związane z liczebnością populacji i strukturą zaszczepialności				
Liczba ██████████ w Polsce	Sezon 2021/2022: ██████████ Sezon 2022/2023: ██████████			Prognoza na podst. danych GUS: ludność w Polsce (GUS 2020), trwanie życia w Polsce w 2019 r. (GUS 2019)
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciwko grypie	██████████			Założenia własne ██████████
Poziom zaszczepialności ██████████	Szczepionka	██████████	██████████	W scenariuszu istniejącym estymacje rynkowe na podstawie opracowania ekspertów OPZG (Konsensus OPZG 2021) oraz danych sprzedażowych dostarczonych przez Wnioskodawcę. W scenariuszu nowym założenia własne na podstawie prognozy Wnioskodawcy
	scenariusz istniejący			
	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	
	Scenariusz nowy			

⁹ Zawłocka 2016 Grypa jako przyczyna hospitalizacji u dzieci w sezonie 2012/2013 – obserwacje własne. (strona: <http://www.czytelniamedyczna.pl/5588.grypa-jako-przyczyna-hospitalizacji-u-dzieci-w-sezonie-20122013-obszerwacje-wasn.html> -dostęp 23.06.2021 r.)

[redacted]					
Koszty szczepionek (1 dawka)				QLAIV (Fluenz Tetra)MZ 18/02/2021, refundacja dotyczy wyłącznie scenariusza nowego QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) MZ 18/02/2021	
	QIV	Vaxigrip Tetra	45,76]
		Influvac Tetra	47,83]
QLAIV	Fluenz Tetra				
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do otrzymania podwójnej dawki szczepionki				Obliczenia własne na podstawie prognozowanej struktury wiekowej społeczeństwa	
Odsetek pacjentów faktycznie otrzymujących drugą dawkę (spośród kwalifikujących się)				Założenia własne na podstawie prognozy Wnioskodawcy	
Koszt leczenia objawów grypy (za 1 epizod)		Płatnik publiczny: 0 zł Świadczenioborca: 25,71 zł		Na podst. Kuchar 2007, z korektą o CPI	
Koszt jednej hospitalizacji		Płatnik publiczny: 2 814,34 zł Świadczenioborca: 0 zł		Zawłocka 2016, Statystyki JGP	
[redacted]					
Wskaźnik zachorowań na grypę [redacted] u osób nieszczepionych			/100 tys.	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (AE Fluenz Tetra 2021)	
Wskaźnik hospitalizacji spowodowanych grypą [redacted] u osób nieszczepionych			/100 tys.	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (AE Fluenz Tetra 2021)	
Współczynnik zgonów związanych z grypą / 100 tys. osób ([redacted] u osób nieszczepionych)				Na podstawie wyników analizy ekonomicznej (AE Fluenz Tetra 2021)	
Skuteczność (VE) szczepionki QLAIV w zapobieganiu zakażenia wirusem grypy			78,0%	Jefferson 2018 (szczegóły zob. AE Fluenz Tetra 2021)	
Skuteczność (VE) szczepionki QIV w zapobieganiu zakażenia wirusem grypy			57,4%	Na podstawie Belongia 2016 (szczegóły zob. AE Fluenz Tetra 2021)	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji bez przeciwwskazań do szczepienia

Populacja	wiek	I rok Sezon 2021/2022	II rok Sezon 2022/2023
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym ^#			

Źródło: ^Model BIA wnioskodawcy; ^^ analiza BIA wnioskodawcy

*liczba [redacted] - wnioskowana technologia medyczna Fluenz Tetra pełnopłatna przez świadczenioborcę (na podstawie szacunkowych danych sprzedażowych szczepionki Fluenz Tetra przedstawionych przez wnioskodawcę);

**liczba dzieci w wieku 2-4 lat (dane GUS 30 czerwca 2020 r.) - wnioskowana technologia medyczna Fluenz Tetra jest obecnie stosowana w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych w ramach wskazania profilaktyki grypy sezonowej w grupie wiekowej dzieci od 24 do 60 miesiąca życia 2-4 lat);

Liczba szczepionych (wszystkie szczepionki) [redacted] osób w sezonie 2021/2022 oraz [redacted] osób w sezonie 2022/2023; Liczba zaszczepionych w populacji docelowej w I roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted] osób, QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted] osób; Liczba zaszczepionych w populacji docelowej w II roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted] osób, QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted] osób

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa świadczeniobiorców	
	I rok sezon 2021/2022	II rok sezon 2022/2023	I rok sezon 2021/2022	II rok sezon 2022/2023	I rok sezon 2021/2022	II rok sezon 2022/2023
Scenariusz istniejący						
QLAIV (Fluenz Tetra)	■	■	■	■	■	■
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia grypy	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki w populacji docelowej	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
QLAIV (Fluenz Tetra)	■	■	■	■	■	■
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia grypy	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki w populacji docelowej	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
QLAIV (Fluenz Tetra)	■	■	■	■	■	■
QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra)	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia grypy	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki w populacji docelowej	■	■	■	■	■	■

źródło: Model BIA Wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet w wariantcie prawdopodobnym z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z refundacją leku Fluenz Tetra wyniosą w wariantcie prawdopodobnym

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 10.3.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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?	TAK	Do oszacowań wielkości populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał W analizie nie przedstawiono danych ankietowanych ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie pierwszych dwóch jednorocznych sezonów grypowych, tj. 2021/2022 i 2022/2023.

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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[redacted] Należy zwrócić uwagę na możliwość przejęcia udziałów szczepionki QLAIV Fluenz Tetra przez pacjentów kupujących szczepionki QIV. Założenie [redacted] nie zostało uzasadnione.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej wnioskodawca wskazał komparator dla QLAIV: brak szczepień i szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	[redacted] (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7.3)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją wynosi [redacted] opakowań w 1 roku oraz [redacted] opakowań w 2 roku refundacji. W scenariuszu nowym prognozowana liczba osób szczepionych QLAIV (Fluenz Tetra) przeciw grypie sezonowej w populacji docelowej w I roku wynosi [redacted] osób, a w II wynosi [redacted] osób. Uwzględniając konieczność podwójnego zaszczepienia części populacji docelowej, prognozowana liczba zrefundowanych opakowań szczepionki Fluenz Tetra w populacji docelowej w pierwszym roku refundacji wynosi [redacted] opakowań, natomiast w drugim roku refundacji prognozowana liczba zrefundowanych opakowań szczepionki Fluenz Tetra wyniesie [redacted] opakowań. (BIA Wnioskodawcy rozdz. 10.5) Na podstawie opracowania Konsensusu ekspertów OPZG 2021 odnaleziono dodatkowo informację, że estymowane dawki w 2021 r. [redacted] wynoszą 110 000. Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją wydaje się być odpowiednia, aby pokryć zapotrzebowanie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskuje się o finansowanie leku w ramach [redacted] (BIA Wnioskodawcy rozdz. 3).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 10.4.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Fluenz Tetra jest wskazany w zapobieganiu grypy [redacted]. Na podstawie ChPL szczepionka Fluenz Tetra jest wskazana w zapobieganiu grypy u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. [redacted]

Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto [redacted]. [redacted] przyjęto, że przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie występują u około [redacted] osób, co oznacza, że populacja docelowa analizy obejmuje [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano minimalny [redacted] odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia [redacted] maksymalny [redacted] odsetek [redacted] pacjentów z przeciwwskazaniami do szczepienia.

Populacja docelowa [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia, wynosi [redacted] osób w 1 roku i [redacted] w 2 roku. Prognozowana łączna liczba [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia wszystkimi szczepionkami, w scenariuszu nowym wynosi [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2 roku refundacji. Oszacowana liczba zaszczepionych w populacji docelowej w I roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted], natomiast w II roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted].

Według założeń wnioskodawcy obecnie rocznie przeciw grypie szczepi się ok. [redacted] bez przeciwwskazań. W scenariuszu nowym analizy wnioskodawca założył, że wprowadzenie dodatkowej formy dostępności szczepionki Fluenz Tetra w ramach wykazu leków refundowanych [redacted], będzie prowadzić do wzrostu wyszczepialności w rozważanej populacji (do [redacted] w pierwszym sezonie szczepień i do [redacted] w drugim sezonie).

Od 1 września 2020 roku refundowane są szczepionki: Influvac Tetra (w populacji osób od 18 do 65 roku życia), Vaxigrip Tetra (od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia) oraz Fluenz Tetra (u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia).

W analizie nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA. W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej jako komparator dla QLAIV wskazano brak szczepień i szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV, które są zarejestrowane do stosowania we wnioskowanej populacji oraz są dostępne na rynku.

Udziały w rynku

Założono w scenariuszu nowym, że w pierwszym roku refundacji produkt Fluenz Tetra przejmie [redacted] udziałów rynkowych, zaś w drugim roku [redacted] udziałów. Przeprowadzono warianty minimalny i maksymalny analizy zakładają dwa skrajne warianty udziału wnioskowanej interwencji. W wariantcie maksymalnym przyjęto, udział Fluenz Tetra [redacted], jednakże wnioskodawca podkreślił, że wariant ten w praktyce jest mało prawdopodobny. W wariantcie minimalnym przyjęto, że udział szczepionki Fluenz Tetra wyniesie [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku.

[redacted] Należy zwrócić uwagę na możliwość przejęcia udziałów szczepionki QIV przez pacjentów kupujących szczepionki QLAIV.

Poziom zaszczepialności

W analizie podstawowe w scenariuszu istniejącym założono ogólny wskaźnik zaszczepialności na poziomie [redacted], a w scenariuszu nowym na poziomie [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Do oszacowania zaszczepialności w scenariuszu istniejącym założono, że podwójne zaszczepienia rekomendowane są w grupie wiekowej 2-8 lat (Green Book 2020), udział grupy podwójnie szczepionej [redacted]

[redacted] pacjentów jest podwójnie szczepiona. Należy podkreślić, że podział wiekowy na podstawie opracowania OPZG 2021 nieznacznie różni się od przyjętego w modelu, jednakże wnioskodawca wykorzystał podane w publikacji wartości z 2020 r. bez ich modyfikacji i do oszacowania zaszczepialności [redacted]. Na podstawie opracowania OPZG 2021 odnaleziono dodatkowo informację, że estymowane dawki w 2021 r. [redacted] wynoszą 110 000. [redacted]

Prognozowany poziom zaszczepialności na podstawie danych historycznych i prognozy Wnioskodawcy jest obarczona niepewnością, gdyż odsetek zaszczepialności w przyszłych sezonach epidemiologicznych będzie zależny od wielu, również lokalnych czynników. Przeprowadzona analiza wrażliwości z perspektywy NFZ wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy ma scenariusz zakładający

względem analizy podstawowej.

Koszty

Oszacowanie analizy wpływu na budżet wnioskodawca dokonał na podstawie oszacowań analizy ekonomicznej, dlatego też kategorie kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane w rozdziale 5.1.2. dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Uwzględniono koszty zakupu szczepionek Fluenz Tetra oraz QIV, koszty leczenia grypy w warunkach POZ, koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

W analizowanej populacji docelowej, dostępne na rynku szczepionki inaktywowane (VaxigripTetra i Influvac Tetra) nie są refundowane. Szczepionka VaxigripTetra znajduje się na wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, jednakże wskazania refundacyjne obejmują profilaktykę 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. Ponadto szczepionka VaxigripTetra jest również w wykazie leków refundowanych dla pacjentów 75+. Pozostali świadczeniobiorcy mogą nabyć VaxigripTetra za pełną odpłatnością, tj. po cenie detalicznej. Wnioskodawca przyjął cenę detaliczną 45,76 zł dla produktu VaxigripTetra na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 18/02/2021. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.06.2021 r. cena detaliczna dla produktu VaxigripTetra jest wyższa i wynosi 51,54 zł.

Szczepionka Influvac Tetra jest objęta refundacją w profilaktyce grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia. Wnioskodawca przyjął cenę detaliczną 48,14 zł dla produktu Influvac Tetra na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 18/02/2021. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.06.2021 r. cena detaliczna dla produktu Influvac Tetra nie uległa zmianie.

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Fluenz Tetra, którzy po raz pierwszy szczepieni są przeciwko grypie należy podać drugą dawkę w odstępie co najmniej 4 tygodni. W analizie przyjęto, że pacjentów jest podwójnie szczepiona spośród wszystkich kwalifikujących się do drugiej dawki.

Odsetek osób kwalifikujących się do otrzymania drugiej dawki obliczono jako stosunek liczebności i wynosi w 1 roku, natomiast w drugim roku.

(scenariusz 6).

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach

Ograniczenia według wnioskodawcy (BIA wnioskodawcy rozdz. 13):

- „Koszt szczepień profilaktycznych są częściowo rekompensowane przez oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby zachorowań, i w konsekwencji kosztów leczenia objawów i powikłań grypy, w scenariuszu nowym. W podstawowym wariantcie analizy, oszczędności te naliczono uwzględniając ochronny wpływ szczepień jedynie u zaszczepionych, co jest podejściem konserwatywnym. W rzeczywistości, efekt szczepień rozszerza się również na populację osób niezaszczepionych w wyniku redukcji transmisji wirusa na osoby z ich otoczenia. Uwzględnienie takiego zbiorowego efektu wymaga złożonego modelowania rozprzestrzeniania się epidemii grypy w całej populacji (we wszystkich grupach wiekowych), co zostało przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej (AE Fluenz Tetra 2021), natomiast w analizie wpływu na budżet – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.”
- „W niniejszej analizie, korzystano z prognoz oraz modelowania matematycznego, do którego konieczne było przyjęcie pewnych założeń pozwalających oszacować przyszłe wydatki płatnika ponoszone na profilaktykę i leczenie grypy sezonowej. Założenia oraz wykorzystane parametry pochodziły z różnych źródeł

oraz cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania i źródeł danych.

- ✓ Prognoza poziomu zaszczepialności na podstawie danych historycznych i prognozy Wnioskodawcy jest obciążona niepewnością, gdyż w praktyce odsetek zaszczepialności w przyszłych sezonach epidemiologicznych będzie zależny od wielu, również lokalnych czynników, takich jak przyszły zakres realizacji innych form finansowania szczepionek (np. samorządowe programy szczepień), ewentualne decyzje refundacyjne odnośnie finansowania innych szczepionek ze środków publicznych, nasilenie epidemii grypy w danym sezonie, wpływ akcji pro- i antyszczepionkowych i tym podobnych, o trudnym do oszacowania wpływie na poziom zaszczepialności czynników.
- ✓ W analizie podstawowej uwzględniano efekty zdrowotne (i związane z nimi oszczędności w kosztach leczenia grypy i jej powikłań) uzyskiwane wyłącznie u osób zaszczepionych, tj. pominięto ochronny wpływ zaszczepień na osoby nieuodpornione (niezszczone), w tym również osoby z innych grup wiekowych (w szczególności ograniczenie ryzyka przenoszenia grypy przez dzieci na osoby starsze, np. przez wnuków na dziadków). Podejście to należy uznać za konserwatywne, gdyż nie uwzględnia wszystkich korzyści płynących z zaszczepienia, jednak precyzyjne oszacowanie oszczędności wynikających z ochronnego wpływu szczepień na całą populację wymagałoby zaawansowanego modelowania procesu rozprzestrzeniania się epidemii, opartego na sieci kontaktów interpersonalnych.
- ✓ Dynamiczny model epidemii grypy uwzględniono w analizie ekonomicznej (AE Fluenz Tetra 2021), jednak wyniki modelowania trudno precyzyjnie odnieść do horyzontu analizy BIA ze względu na różnice w modelowaniu. W związku z powyższym, oszczędności uzyskiwane w wyniku ochronnego wpływu zaszczepień na osoby nieuodpornione rozważano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości, wyznaczając z modelu ekonomicznego średnią liczbę unikniętych zachorowań i hospitalizacji na jednego zaszczepionego QLAIV i przeliczając te oszczędności zgodnie z liczbą zaszczepionych w poszczególnych sezonach horyzontu BIA. Podejście to, choć oparte na pewnych uproszczeniach, pozwala jednak na szacunkową ocenę potencjalnych pełnych korzyści wynikających z wprowadzenia QLAIV i związanego z nim wzrostu zaszczepialności. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można oczekiwać, że oszczędności uwzględniające ochronny wpływ szczepień na całą populację (w tym niezszczone) mogą być kilkukrotnie wyższe od oszacowanych w analizie podstawowej.”

„Wyznaczając aktualny poziom zaszczepialności przeciwko grypie sezonowej w Polsce skorzystano w pierwszej kolejności z opracowania ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (OPZG) przedstawionego w liście do Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2021 roku dotyczącego Konsensusu Ekspertów w sprawie zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie w sezonie 2021/2022 (Konsensus OPZG 2021). Eksperti OPZG opracowali dostępne dane pochodzące z różnych źródeł: Narodowego Funduszu Zdrowia, Ministerstwa Zdrowia, rejestru NIZP-PZH, firmy PEX Pharma Sequence oraz danych sprzedażowych producentów szczepionek. Pomimo ograniczeń oszacowań wspomnianych w samym liście (m.in. ograniczone raportowanie szczepień, niespójności pomiędzy danymi różnych instytucji) jest to najobszerniejsze i najbardziej wiarygodne dostępne opracowanie dotyczące zaszczepialności na grypę w Polsce, którego dodatkową, istotną zaletą jest jego aktualność – wykorzystane w analizie dane dotyczą zaszczepialności w roku 2020, a więc biorąc pod uwagę harmonogram szczepień, dotyczą one zaszczepialności w obecnie trwającym na dzień sporządzenia analizy sezonie epidemiologicznym 2020/2021.” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7.4.1)

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu są obciążone niepewnością i mają największy wpływ na wyniki. Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 36. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu AW	Parametr	Wariant	Ustawienie w analizie podstawowej		Ustawienie w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym	Minimalny	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant minimalny)		Obliczone przy założeniu utrzymania zaszczepialności QIV na dotychczasowym poziomie () oraz udziału rynkowego Fluenz Tetra w scenariuszu nowym na poziomie kolejno w pierwszym i drugim sezonie
			Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	
2	Wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym	Maksymalny	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)*		Alternatywne oszacowanie wzrostu zaszczepialności przedstawione przez Wnioskodawcę
			Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	
			*Udział Fluenz Tetra:				
3	Odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia	Minimalny					Założenie własne
4		Maksymalny					Założenie własne
5	Odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki	Minimalny	Analiza podstawowa*		Analiza wrażliwości (wariant minimalny)**		Założenie skrajne (odpowiadające sytuacji, że osoby szczepione były już uprzednio szczepione przeciw grypie sezonowej bądź też nie zgłaszają się na drugą dawkę)
			Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	
			z kwalifikujących się w danym sezonie z kwalifikujących się w danym sezonie				
6	Odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki	Maksymalny	Analiza podstawowa*		Analiza wrażliwości (wariant minimalny)**		Założenie skrajne (odpowiadające sytuacji, że żaden szczepiony w sezonie 1 nie był uprzednio szczepiony przeciw grypie sezonowej oraz wszyscy pacjenci zgłaszają się na drugą dawkę. Ponieważ część szczepionych w kolejnym sezonie mogła otrzymać szczepienie w poprzednim roku założono, że około połowa szczepionych nie wymaga podwójnej dawki
			Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	Sezon 2021/2022	Sezon 2022/2023	
			z kwalifikujących się w danym sezonie; z kwalifikujących się w danym sezonie				
7	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną	Nie		Tak		Zgodnie z wynikami modelowania ekonomicznego (AE Fluenz Tetra 2021)	
8		Nie		Tak (w każdej grupie wiekowej)		Zgodnie z wynikami modelowania ekonomicznego (AE Fluenz Tetra 2021)	
9	Skuteczność QLAIV	Minimalny	VE = 78%		VE = 61%		Dolna granica 95%CI dla oszacowania podstawowego z Jefferson 2018
10		Maksymalny	VE = 78%		VE = 88%		Górna granica 95%CI dla oszacowania podstawowego z Jefferson 2018
11	Cena leku Fluenz Tetra	zmniejszona o 10%	Cena zbytu netto:		Cena zbytu netto:		Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
12		zwiększona o 10%	Cena zbytu netto:		Ceny zbytu netto:		Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku

Skrót: VE - skuteczność szczepionki (z ang. vaccine efficacy/effectiveness)

Tabela 37. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza wrażliwości

0	Analiza podstawowa				
1	Minimalny wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym				
2	Maksymalny wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym				
3	Minimalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia				
4	Maksymalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia				
5	Minimalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki				
6	Maksymalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki				
7	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną				
8	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną (w każdej grupie wiekowej)				
9	Minimalna skuteczność QLAIV				
10	Maksymalna skuteczność QLAIV				
11	Cena leku Fluenz Tetra zmniejszona o 10%				
12	Cena leku Fluenz Tetra zwiększona o 10%				

Źródło: *BIA Wnioskodawcy; ** obliczenia własne

Tabela 38. Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej oraz świadczeniobiorców – analiza wrażliwości

0	Analiza podstawowa				
1	Minimalny wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym				
2	Maksymalny wskaźnik zaszczepialności w scenariuszu nowym				
3	Minimalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia				
4	Maksymalny odsetek z przeciwwskazaniami do szczepienia				
5	Minimalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki				
6	Maksymalny odsetek otrzymujący podwójną dawkę szczepionki				
7	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną				
8	Uwzględnienie ochronnego wpływu szczepień na populację niezaszczepioną (w każdej grupie wiekowej)				
9	Minimalna skuteczność QLAIV				
10	Maksymalna skuteczność QLAIV				
11	Cena leku Fluenz Tetra zmniejszona o 10%				

12	Cena leku Fluenz Tetra zwiększona o 10%				

Źródło: *BIA Wnioskodawcy; ** obliczenia własne

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

„Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej [redacted].”

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej [redacted].

Populacja docelowa [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia, wynosi [redacted] osób w 1 roku i [redacted] w 2 roku. Prognozowana łączna liczba [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia wszystkimi szczepionkami, w scenariuszu nowym wynosi [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2 roku refundacji. Oszacowana liczba zaszczepionych w populacji docelowej w I roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted], natomiast w II roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted].

W analizie nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA. W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej jako komparator dla QLAIV wskazano brak szczepień i szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV, które są zarejestrowane do stosowania we wnioskowanej populacji oraz są dostępne na rynku.

W analizie podstawowej w scenariuszu istniejącym założono ogólny wskaźnik zaszczepialności na poziomie [REDACTED], a w scenariuszu nowym na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet w wariantach prawdopodobnym z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z refundacją leku Fluenz Tetra wyniosą w wariantach prawdopodobnym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych szczepionki Fluenz Tetra (żywa, atenuowana szczepionka przeciw grypie) o wskazanie profilaktyki grypy sezonowej w grupie wiekowej [redacted]”

Proponowane rozwiązanie polega [redacted]

[redacted] (AR Wnioskodawcy rozdz. 4).

Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego [zł].

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fluenz Tetra we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.06.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Fluenz Tetra/ Fluenz Quadrivalent. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną wydaną przez francuską agencję HAS w 2015 r. Podstawą rekomendacji pozytywnej było wykazanie w badaniu klinicznym nie gorszej w zakresie immunogenności produktu Fluenz Tetra względem trójwartościowej szczepionki Fluenz. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Fluenz Tetra

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	Dzieci między 2 a 18 rokiem życia, u których szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane	<p>HAS rekomenduje włączenie szczepionki Fluenz Tetra do listy leków refundowanych dostępnych w aptekach i na użytek szpitali.</p> <p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść (ang. actual benefit) ze stosowania szczepionki Fluenz Tetra jest istotna. Fluenz Tetra nie przynosi klinicznej wartości dodanej (poziom V wg. ASMR) uznano, że stosowanie szczepionki nie przynosi dodatkowych korzyści w populacji docelowej w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną.</p> <p>W badaniu klinicznym wykazano, że odporność indukowana przez FLUENZ TETRA nie była gorsza od odporności indukowanej przez FLUENZ, pod względem średniej geometrycznej miana przeciwciał. W stosunku do dwóch szczepów typu A, H1N1 i H3N2, zaobserwowano słabszą odpowiedź immunologiczną niż w stosunku do szczepów typu B. W szczególności wskaźniki serokonwersji dla szczepów typu B były na poziomie 40%, a dla szczepów typu A poniżej 10%. Tę zmniejszoną odpowiedź immunologiczną zaobserwowano zarówno w przypadku FLUENZ TETRA, jak i FLUENZ.</p> <p><u>Wybrane ograniczenia:</u></p> <p>Znaczenie kliniczne pomiaru poziomu przeciwciał w surowicy jest wątpliwe, biorąc pod uwagę, że jest to żywa szczepionka, która indukuje przede wszystkim miejscową odpowiedź poprzez wytwarzanie przeciwciał IgA w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych. Obecnie nie ma wystandaryzowanej, zwalidowanej metody, która pozwala na wyizolowanie i oznaczenie ilościowe poziomu przeciwciał IgA. Interpretacja kliniczna wyników tego punktu końcowego jest zatem problematyczna, zwłaszcza że nie ustalono korelacji ochrony przed grypą w oparciu o miano przeciwciał w surowicy dla podawanych donosowo żywych szczepionek. Bezpieczeństwo nie zostało ocenione w populacjach pediatrycznych z grup ryzyka, takich jak: chorzy na astmę i osoby z osłabioną odpornością.</p> <p>Według francuskiej Rady Zdrowia Publicznego szczepienie przeciwko grypie sezonowej jest zalecane u wszystkich osób w wieku 65 lat i starszych oraz w następujących szczególnych populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w ciąży, niezależnie od trymestru ciąży; - osoby w wieku 6 miesięcy i starsze ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia poważnych powikłań grypy; - osoby otyłe (BMI \geq 40 kg/m²); - osoby przebywające w ośrodkach rekonwalescencji lub w domu opieki; - rodzina dzieci poniżej 6 miesiąca życia z poważnymi czynnikami ryzyka; - profesjonaliści mający regularny i długotrwały kontakt z osobami o wysokim ryzyku zachorowania na grypę, w szczególności pracownicy służby zdrowia i załoga lotnicza.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2021 r., znak PLR.4500.888.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 17.05.2021 r.), 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 produktu leczniczego:

- Fluenz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawieszina, 0,2 ml, 1, aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456061346.

Produkt Fluenz Tetra oceniany był przez AOTMiT w 2019 r. we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”.

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.

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.

W zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę i zachorowania grypopodobne. Szczyt zachorowań ma miejsce zwykle między styczniem, a marcem.

Z danych epidemiologicznych NIZP-PZH wynika, że w sezonie 2019/2020 liczba zachorowań na grypę i zachorowania grypopodobne była niższa w porównaniu do lat poprzednich. W okresie od 01.09.2019 do 15.07.2020 na grypę i zakażenia grypopodobne zachorowało 3 873 136 osób, co oznacza 13,2% mniej zachorowań niż w analogicznym sezonie roku poprzedniego, kiedy odnotowano 4 491 879 zachorowania. Z powodu grypy i jej powikłań hospitalizowano 17 317 osób. Zmarły 65 osoby. Zgony dotyczyły głównie osób po 65. roku życia, które są najbardziej narażone na powikłania grypy.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał: szczepionki trójwalentne żywe atenuowane (TLAIV), brak szczepienia/placebo i szczepionki inaktywowane – QIV lub TIV. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Jako komparatory dla QLAIV w polskich warunkach należy przyjąć brak szczepienia (lub postępowanie z zastosowaniem placebo w badaniach klinicznych) oraz czterowalentne szczepionki inaktywowane (QIV, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, nieobjęte refundacją we wnioskowanej populacji, komparator dodatkowy).

Uwzględnienie jako komparator szczepionki żywej trójwalentnej TLAIV wynika ze specyfiki rejestracji produktu Fluenz Tetra.

Proces rejestracji szczepionki Fluenz Tetra opierał się częściowo na danych klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny do EMA w ramach rejestracji uprzedniej szczepionki żywej, atenuowanej, donosowej trójwalentnej - Fluenz. W celu rejestracji Fluenz Tetra, EMA zaakceptowała, by przedłożone

przez podmiot dane wykazywały równoważność odpowiedzi immunologicznej szczepionki czterowalentnej i trójwalentnej i na tej podstawie dane dla szczepionki Fluencz mogły być esktrapolowane na Fluencz Tetra.

Zgodnie z zapisami ChPL: „dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluencz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluencz Tetra, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. Jedyną różnicą wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluencz Tetra.”

W związku z powyższym, na potrzeby niniejszej oceny przez AOTMiT produktu Fluencz Tetra, w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badania porównujące immunogenność QLAIV z TLAIV, a także badania obejmujące wyłącznie szczepionkę trójwalentną TLAIV. Analogiczne podejście wnioskodawca zastosował w ramach poprzedniej oceny Fluencz Tetra w 2019 r.

Mając jednak na uwadze, że przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z danymi z poprzedniego wniosku, odstąpiono od ich szczegółowego omawiania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

QLAIV vs TLAIV

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wielośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem: *Block 2012* i *Mallory 2020*. Pierwsza próba porównywała donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z dotychczas stosowaną, trójwalentną formacją (TLAIV, 2 rodzaje: szczep wirusa B Yamagata lub B Victoria) u dzieci w wieku 2-17 lat. Natomiast w próbie *Mallory 2020* dzieci w wieku od 24 do < 48 miesięcy zostały poddane randomizacji do dwóch rodzajów donosowej, żywej, atenuowanej szczepionki czterowalentnej przeciw grypie (nowa szczepionka z sezonu 2017-2018 [QLAIV₂₀₁₇₋₂₀₁₈] i wcześniejsza formacja z sezonu 2015-2016 [QLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆] oraz do ramienia szczepionki trójwalentnej TLAIV₂₀₁₅₋₂₀₁₆. Celem badania było porównanie immunogenności nowego szczepu A/H1N1 - A/Slovenia z dotychczasowym szczepem A/Bolivia, który wykazywał niższą skuteczność. **Populacja włączona do badania Mallory 2020 była niezgodna z populacją wnioskowaną, w związku z tym odstąpiono od prezentowania jego wyników w niniejszej analizie.**

- Ocena średniego miana przeciwciał

Głównym punktem końcowym w badaniu *Block 2012* była ocena stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TLAIV do średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QLAIV. Główny cel badania został spełniony – wykazano nie mniejszą skuteczność szczepionek QLAIV w stosunku do TLAIV, gdyż w porównaniu do każdego z 4 szczepów górna granica 95% przedziału ufności była niższa niż 1,5, co było warunkiem nie mniejszej skuteczności. Wartości GMTR dla porównania TLAIV vs QLAIV wyniosły 1,07 [95% CI: 0,98; 1,16] dla H1N1, 1,04 [95% CI: 0,94; 1,14] dla H3N2, 1,21 [95% CI: 1,07; 1,37] dla B Yamagata, oraz 1,05 [95% CI: 0,93; 1,18] dla B Victoria. Podobne wyniki odnotowano gdy rozpatrywano stosunek GMFR jako miarę efektywności szczepienia - również w tym przypadku żaden z przedziałów ufności nie przekroczył górnej granicy 1,5, a wyniki wyniosły odpowiednio (H1N1, H3N2, B Yamagata, B Victoria) dla poszczególnych antygenów 1,07 [95% CI: 1,01; 1,13], 0,99 [95% CI: 0,94; 1,03], 1,13 [95% CI: 1,01; 1,27] oraz 0,99 [95% CI: 0,87; 1,09].

- Odsetek serokonwersji/seroodpowiedzi

Wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu *Block 2012*, odsetek osób uzyskujących seroodповідź/serokonwersję był zbliżony dla QLAIV i TLAIV względem dopasowanych szczepów wirusa i wyniosły: dla H1N1 około 6% wśród pacjentów otrzymujących QLAIV oraz około 8% wśród pacjentów otrzymujących TLAIV, dla H3N2 około 4% dla obu typów szczepionek oraz około 44% dla oceny antygenu B Yamagata i około 39% w przypadku oceny antygenu B Victoria zarówno dla QLAIV jak i TLAIV.

QLAIV vs PBO

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące donosową, żywą, atenuowaną szczepionkę czterowalentną przeciw grypie (QLAIV) z placebo u dzieci i młodzieży w wieku 7-18 lat w Japonii: *Mallory 2018-1/2*.

- Analiza skuteczności

Grypę wywołaną przez szczepu dopasowane do szczepionki odnotowano tylko u 1 (0,2%) pacjenta z grupy placebo (został on zakażony szczepem linii B/Yamagata). Na tej podstawie określono skuteczność szczepionki VE wynoszącą 100% (95% CI: -1875,3%; 100,0%). Z kolei grypę spowodowaną przez jakikolwiek szczep, bez względu na dopasowanie odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy QLAIV i 27,4% osób z grupy PBO.

Szacunkowa skuteczność szczepionki VE wyniosła 27,5% (95% CI: 7,4%; 43,0%). Zdaniem autorów badania, niska skuteczność badanej QLAIV dla wszystkich szczepów, bez względu na dopasowanie wynikała z braku dopasowania szczepów zawartych w szczepionce do szczepów krążących w środowisku w danym sezonie grypowym.

Analiza bezpieczeństwa

QLAIV vs TLAIV

W badaniu *Block 2012* zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujących szczepionki cztero- i trójwalentne – 21%. Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wymioty (2,6% vs 2,2%, QLAIV vs TLAIV), a w dalszej kolejności gorączkę (1,7% vs 0,7%) oraz ból głowy (0,9% vs 0,2%). Wśród tych zdarzeń, jedynie w przypadku gorączki odnotowano istotność statystyczną różnic RR = 2,56 [95% CI: 1,05; 6,26].

QLAIV vs PBO

W badaniu Mallory 2018-1/2 częstość oczekiwanych reakcji ogółem była zbliżona pomiędzy grupami i wyniosła 41,7% w grupie QLAIV i 40,6% w grupie placebo. Do najczęściej obserwowanych spodziewanych reakcji należał katar/zatkany nos (ok. 33% vs. ok. 28%), kaszel (ok. 12% vs. ok. 16%) i ból gardła (ok. 10% vs. ok. 14%). W większości analizowanych reakcji poszczepiennych nie stwierdzono różnic między grupami, z wyjątkiem kataru i zatkanego nosa, które stwierdzono u istotnie większego odsetka pacjentów zaszczepionych QLAIV (RR = 1,20 (95% CI: 1,00; 1,43), p = 0,0488, oraz bólu gardła, który z kolei występował u tych osób znamienne rzadziej, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98).

Dodatkowe informacje dotyczące trójwalentnej żywej atenuowanej szczepionki donosowej TLAIV (na podstawie AWA nr OT. 4330.10.2019)

TLAIV vs TIV

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla porównania trójwalentnych szczepionek: żywej donosowej (TLAIV) z inaktywowaną (TIV). Metodologia przeprowadzonego porównania oraz uzyskane wyniki są analogiczne do tych, przedstawionych w poprzedniej analizie dotyczącej Fluencz Tetra z 2019 r.

- Analiza skuteczności:

Ogólnie rzecz ujmując wykazano, że w analizie wszystkich dopasowanych szczepów zastosowanie TLAIV wiązało się z istotnie większą skutecznością wobec TIV pod względem zapobiegania zachorowaniu na grype potwierdzoną laboratoryjnie – VE = 47% [95% CI: 30%; 60%].

Dodatkowo, biorąc pod uwagę szczepy bez względu na dopasowanie, także odnotowano istotnie większą skuteczność TLAIV w porównaniu do TIV w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie – VE = 55% [95% CI: 46%; 62%].

- Analiza bezpieczeństwa:

Analiza bezpieczeństwa dla porównania TLAIV z TIV wykazała, że zastosowanie TLAIV w porównaniu z TIV wiązało się przeważnie z istotnie statystycznie częstszym występowaniem kataru oraz zdarzeń określanych jako reakcje poszczepienne.

Ponadto w badaniu Belshe 2007 odnotowano, że nie było istotnych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, z wyjątkiem dzieci wcześniej nieszczepionych po podaniu pierwszej dawki szczepienia, dla których odnotowane różnice były znamienne. Wnioskodawca wykonał obliczenia własne, które wykazały istotne statystycznie różnice w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu pomiędzy grupami TLAIV i TIV, po podaniu pierwszej dawki szczepionki w podgrupach dzieci wcześniej nieszczepionych w wieku 6–59 m.ż., < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż. oraz wcześniej szczepionych w wieku < 24 m.ż. i ≥ 24 m.ż., a także dzieci ze świszczącym oddechem w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej szczepionych oraz nieszczepionych i dzieci bez świszczącego oddechu w wywiadzie w wieku 6–59 m.ż. wcześniej nieszczepionych oraz dla drugiej dawki szczepionki we wszystkich wyróżnionych podgrupach. W okresie do 180 dni od podania ostatniej dawki szczepionki nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania medycznie istotnych epizodów świszczącego oddechu, zarówno w populacji ogólnej jak i w poszczególnych podgrupach wyróżnionych z uwagi na wiek.

TLAIV vs PBO

- Analiza skuteczności:

Analiza obejmowała dwa następujące po sobie sezony.

Główna metaanaliza odnalezionych danych dla szczepów dopasowanych wykazała, że zastosowanie szczepienia wiązało się z istotnie statystycznie większą skutecznością względem jego braku – skuteczność szczepionki (VE) dla szczepów dopasowanych i dla wszystkich szczepów bez względu na dopasowanie wyniosła w sezonie 1 odpowiednio: 74% [95% CI: 64%; 80%] oraz 71% [95% CI: 56%; 81%], zaś w sezonie 2: 86% [95%CI: 80%; 90%] i 70% [95%CI: 35%; 86%].

Wśród dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepionki odnotowano istotne statystycznie mniejszą częstość wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem w 1 sezonie grypowym w porównaniu do pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni (VE = 14% [95% CI: 4%; 24%]). W drugim sezonie grypowym wyniki nie były już znamienne statystycznie (Bracco 2009). Z kolei metaanaliza danych dzieci, które przyjęły tylko jedną dawkę szczepionki wykazała, że zastosowanie szczepienia także wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością ostrego zapalenia ucha środkowego - VE = 17% [95% CI: 1%; 31%].

- Analiza bezpieczeństwa:

Na podstawie metaanalizy odnalezionych danych wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia kataru, RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18], NNH = 14 [95% CI: 10; 27], p < 0,0001.

Podanie szczepionki TLAIV względem PBO związane było również ze znamienym zwiększeniem o 16% ryzyka wystąpienia gorączki z temperaturą $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, RR = 1,16 [95% CI: 1,07; 1,26, p = 0,2905]. W grupie TLAIV w porównaniu do grupy PBO istotnie statystycznie częściej odnotowywano obniżenie apetytu, RR = 1,09 [95% CI: 1,01; 1,17, p = 0,1351]. Kaszel występował istotnie rzadziej u pacjentów z grupy interwencji w porównaniu z kontrolą, RR = 0,92 [95% CI: 0,88; 0,96, p = 0,2064].

Podobnie jak po podaniu pierwszej z dawek, po drugiej dawce w grupie TLAIV vs PBO istotnie częściej występował katar, RR = 1,05 [95% CI: 1,01; 1,09, p = 0,7302]. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy klinicznej, która „wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra, a brakiem szczepienia oraz szczepionkami inaktywowanymi, które stanowią – w zależności od scenariusza analizy – strategie opcjonalne względem QLAIV w grupie wiekowej

Dane, na podstawie których, oszacowano skuteczność szczepionki QLAIV i QIV w modelu zaczerpnięto odpowiednio na podstawie przeglądu systematycznego Jefferson 2018 i Belongia 2016 - odszukanego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast wprowadzenie dodatkowego szczepienia wśród z perspektywy społecznej jest tańsze i skuteczniejsze – scenariusz nowy jest scenariuszem dominującym.

Do największych wzrostów wartości ICUR (o co najmniej + 25%) względem analizy podstawowej, prowadził testowanie w modelu wartości: QALY na epizod grypy, początkowej odporności naturalnej, czasu trwania odporności naturalnej, efektywności szczepionek QLAIV, wpływu śmiertelności na QALY, udziałów szczepionek QLAIV.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Fluenz Tetra (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie, QLAIV) w profilaktyce grypy sezonowej

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowią, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Populacja docelowa [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia, wynosi [redacted] osób w 1 roku i [redacted] w 2 roku. Prognozowana łączna liczba [redacted], bez przeciwwskazań do szczepienia wszystkimi szczepionkami, w scenariuszu nowym wynosi [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2 roku refundacji. Oszacowana liczba zaszczepionych w populacji docelowej w I roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted], natomiast w II roku QLAIV (Fluenz Tetra) wynosi [redacted], QIV (Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra) wynosi [redacted].

W analizie nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA. W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej jako komparator dla QLAIV wskazano brak szczepień i szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV, które są zarejestrowane do stosowania we wnioskowanej populacji oraz są dostępne na rynku.

W analizie podstawowej w scenariuszu istniejącym założono ogólny wskaźnik zaszczepialności na poziomie [redacted], a w scenariuszu nowym na poziomie [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet w wariancie prawdopodobnym z perspektywy NFZ wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted]

[redacted] Inkrementalne wydatki płatnika publicznego z perspektywy NFZ związane wyłącznie z refundacją leku Fluenz Tetra wyniosą w wariancie prawdopodobnym [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną wydaną przez francuską agencję HAS w 2015 r. Podstawą rekomendacji pozytywnej było wykazanie w badaniu klinicznym nie gorszej w zakresie immunogenności produktu Fluenz Tetra względem trójwalentnej szczepionki Fluenz.

Uwagi dodatkowe

-

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W ramach analizy ekonomicznej:</p> <p>W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych danych dotyczących skuteczności QLAIV na podstawie wyników z analizy klinicznej, np. według badania <i>Mallory 2018-1/2</i>. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.: „Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej.”</p>	NIE	Wyjaśniono.
<p>W ramach analizy wpływu na budżet:</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia).</p>	TAK	-
<p>W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet: (...)</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej jako komparator obok braku szczepień wskazano szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV, które są zarejestrowane do stosowania we wnioskowanej populacji oraz są dostępne na rynku. W związku z tym należałoby uwzględnić porównanie ze szczepionkami QIV także w pozostałych analizach.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	?	Wyjaśniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak

Analiza ekonomiczna:

- Koszty i wyniki zdrowotne nie zostały oszacowane w tym samym horyzoncie czasowym.
- Sposób prezentacji wyników nie był na tyle przejrzysty, żeby zapewnić zarówno prawidłową interpretację analizy, jak i możliwości odtwarzania i wykorzystania danych w przyszłości. Wyniki analizy ekonomicznej zostały przedstawione dla całej populacji nie zostały przedstawione w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta.

Analiza wpływu na budżet: brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Block 2012	Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2012; 31(7):745-751
Mallory 2018-1/2	Mallory R M, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. <i>Influenza and other Respiratory Viruses</i> 2018; 12(4):438-445
Mallory 2020	Mallory R M, Nyborg A, Kalyani R N, Yuan Y, Block S L, Dubovsky F. A study to evaluate the immunogenicity and shedding of live attenuated influenza vaccine strains in children 24-<48 months of age. <i>Vaccine</i> 2020; 38(5):1001-1008

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAP 2020	American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. Committee on Infectious Diseases.
ACIP 2020	Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) —United States, 2020-21 Summary of Recommendations.
ATAGI 2021	Australian Technical Advisory Group On Immunisation (ATAGI). Clinical Advice. Statement On The Administration Of Seasonal Influenza Vaccines In 2021 – Updated June 2021.
Flu Forum 2020	Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020. List otwarty ekspertów.
Green Book 2020	Public Health England – Green Book. Guidance. Flu in the children and young people's secure estate. Dostęp on-line pod adresem: https://www.gov.uk/government/publications/seasonal-flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate/flu-in-the-children-and-young-peoples-secure-estate-guidance#preparation-and-vaccination
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion FLUENZ TETRA, tetravalent vaccine against seasonal influenza in children. April 2015.
JCVI 2020	Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2020/21.
KLR 2019	Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.
NACI 2020	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.
PTD 2021	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. <i>Clinical Diabetology</i> 2021, Vol. 10, No. 1
WHO 2020	WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Interim guidance. 21 September 2020

Pozostałe publikacje

AWA nr OT.4330.10.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Fluenz Tetra we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5987-65-2019-zlc
ChPL Fluenz Tetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra (08.2020)
Grohskopf 2018	Grohskopf LA, Sokolow LZ, Fry AM, Walter EB, Jernigan DB. Update: ACIP Recommendations for the Use of Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV4) — United States, 2018–19 Influenza Season. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2018;67:643–645. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020)
GUS 2020	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktur-ludnosc-i-struktur-ludnosc-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html (dostęp: 29.06.2021)
Kuchar 2017	Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. Grypa. W: XI, Choroby zakaźne. D. Wybrane choroby wirusowe, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 2363-2369
Makowiec-Dyrda 2016	Makowiec-Dyrda, M., & Tomasik, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Szczepionka przeciwko grypie https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/ (dostęp: 14.06.2021)
Szczekli k 2018	Szczekli k, A. (2018). Interna Szczekli ka 2018. Medycyna Praktyczna.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.
- Zał. 6. Załącznik nr 1. Fluenz Tetra® (żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie) w zapobieganiu grypie [redacted]
[redacted] Wersja 1.0. Kraków 2021.