



## Rekomendacja nr 94/2021

z dnia 23 lipca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra we wskazaniu: zapobieganie grypie

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra we wskazaniu: zapobieganie grypie [redacted], w ramach [redacted] grupy limitowej [redacted] i wydawanie w aptece [redacted].

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra we wskazaniu: zapobieganie grypie [redacted], w ramach [redacted] grupy limitowej [redacted] i wydawanie w aptece [redacted].

Wzięto przede wszystkim pod uwagę wyniki analizy klinicznej, do której włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) Mallory 2018-1/2, bezpośrednio porównujące donosowe podanie czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki (QLAIV) względem placebo (PBO) w populacji pacjentów w wieku 7-18 lat. Wykazana skuteczność szczepionki wyniosła VE 27,5% (95%CI: 7,4%; 43,0%) dla jakiegokolwiek szczepu wirusa grypy, bez względu na dopasowanie. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano, że częstość występowania oczekiwanych reakcji ogółem była porównywalna między grupami. Różnice zaobserwowano dla 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 w grupie badanej znamienne rzadziej (RR 0,72; 95%CI: 0,53; 0,98; p = 0,0348).

Zgodnie z wynikami CUA dla porównania Fluenz Tetra względem braku szczepienia, szczepienie [redacted] jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] PLN/QALY, a z perspektywy wspólnej [redacted] PLN/QALY. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa



w ustawie o refundacji. Oszacowana na podstawie CUA wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, [REDACTED].

W analizie wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową dla kilku warunków oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości [REDACTED]. W analizie probabilistycznej wykazano, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Fluenz Tetra w porównaniu z brakiem szczepienia wyniosło [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego i [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Przeprowadzona analiza

wrażliwości wskazuje, że [REDACTED]

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku  $\geq 6$  miesiąca życia bez przeciwwskazań. Większość wytycznych zaleca zastosowanie szczepionek czterowalentnych. Brak jest zaleceń co do preferencji określonego typu szczepionki, z wyjątkiem rekomendacji brytyjskich, według których dla populacji pediatrycznej od 2 roku życia, szczepionką pierwszego wyboru powinna być żywa szczepionka czterowalentna, o ile nie występują przeciwwskazania do jej zastosowania. Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną – HAS 2015. Odnosi się ona pozytywnie do finansowania szczepionki Fluenz Tetra. Jako podstawę rekomendacji podano wykazanie w badaniu klinicznym równoważności w zakresie immunogenności czterowalentnej szczepionki Fluenz Tetra względem trójwalentnej szczepionki Fluenz.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Fluenz Tetra, Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, zawiesina, 0,2 ml, 1, aplikator 0,2 ml, kod EAN: 05000456061346, proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności [REDACTED], produkt dostępny w aptece wydawany na receptę, finansowany w ramach [REDACTED] grupy limitowej [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11) jest ostrą chorobą zakaźną, której czynnikiem etiologicznym jest wirus grypy. Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub ręce. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A, B i C. Zachorowania epidemiczne wywołują tylko typy A i B. Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych: hemaglutyniny [H] i neuraminidazy [N].

Grypę można podzielić na sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia); oraz 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.

Istotnym zagadnieniem związanym z zachorowaniem na grypę jest zjawisko zmienności antygenowej wirusa grypy. Przesunięcie antygenowe (in. dryft antygenowy, ang. *antigenic drift*) to 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. Z kolei skok antygenowy (in. reasortacja, ang. *antigenic shift*) to zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A, które polega na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA 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.

Wirus grypy wykazuje powinowactwo głównie do komórek nabłonka dróg oddechowych, ale może również odpowiadać za reakcje cytotoksyczne zachodzące w komórkach mięśniowych, neuronach i komórkach śródbłonna naczyń. Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy. Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych.

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), co roku na świecie na grypę choruje około 5-10% osób dorosłych i 20-30% dzieci. W ciągu roku rejestruje się 3-5 mln ostrych przypadków choroby, a umiera 250-500 tys. osób, w tym 28-111,5 tys. stanowią dzieci poniżej 5 roku życia.

W zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz zachorowań grypopodobnych. 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. Zmarło 65 osób. Zgony dotyczyły głównie osób po 65. roku życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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 finansowane ze środków publicznych są trzy czterowalentne szczepionki przeciwko grypie sezonowej: Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra. Jednocześnie żadna z nich nie jest finansowana we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem wnioskowanym, tj. [REDACTED]

[REDACTED]. Z tego powodu jako komparator wskazano brak szczepienia.

Jako komparator wskazano także nieobjęte refundacją w przedmiotowym wskazaniu szczepionki inaktywowane czterowalentne (QIV) oraz trójwalentne (TIV), które w świetle rekomendacji klinicznych stanowią aktualny standard profilaktyki grypy. Są to preparaty o iniekcyjnej drodze podania.

Z uwagi na specyfikę rejestracji produktu Fluenz Tetra jako komparator uwzględniono także żywą, trójwalentną szczepionkę (TLAIV). 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 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. Jedyną różnicą wynika z dodania czwartego szczepu (drugiego szczepu typu B) do szczepionki Fluenz Tetra.”

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fluenz Tetra to żywa, atenuowana szczepionka przeciw grypie, która zawiera zawiesinę czterech szczepów – dwóch typu A oraz dwóch typu B. Jest podawana donosowo. Szczepy wirusa grypy w produkcie Fluenz Tetra są przystosowane do warunków niskiej temperatury, wrażliwe na temperaturę oraz atenuowane. Dzięki temu replikują się w nosogardzieli i wywołują zwiększenie odporności.

Wskazania rejestracyjne Fluenz Tetra to zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Wnioskowana populacja obejmuje [redacted], zaś wskazania rejestracyjne Fluenz Tetra obejmuje dzieci i młodzież w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. [redacted]

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W analizie skuteczności populację stanowią [redacted]

Do analizy klinicznej wnioskodawcy w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) Mallory 2018-1/2 (NCT02269475), w którym oceniano donosowe podanie czterowalentnej, żywej, atenuowanej szczepionki (QLAIV; n = 868) w porównaniu do placebo (PBO; n = 433) w grupie dzieci w wieku 7-18 lat (N = 1 301).

#### *Skuteczność*

#### Skuteczność kliniczna QLAIV vs placebo (RCT Mallory 2018-1/2)

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 (VE, ang. *vaccine efficacy*) na poziomie 27,5% (95%CI: 7,4%; 43,0%).

Grypę wywołaną przez szczepy dopasowane do szczepionki nie odnotowano u pacjentów z grupy QLAIV (0 z 849) i odnotowano u 1 (1 z 430) pacjenta z grupy placebo.

#### Immunogenność QLAIV vs TLAIV (Block 2012)

W ramach oceny immunogenności przedstawiono średnią geometryczną mian przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean titer*), stosunek średniej geometrycznej miana po szczepieniu do wyjściowego (GMTR, ang. *geometric mean titer ratio*), odsetek serokonwersji oraz odsetek seroprotekcji.

W badaniu Block 2012 wykazano równoważność (ang. *non-inferiority*) QLAIV względem TLAIV w stosunku GMT oraz GMFR zarówno w grupie pacjentów wyjściowo seronegatywnych jak i wszystkich pacjentów.

Odsetek osób wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu uzyskujących serokonwersję dla QLAIV i TLAIV był zbliżony. Zaobserwowano zróżnicowanie poziomu w zależności od szczepu wirusa. Dla H1N1 serokonwersję uzyskało około 6% pacjentów otrzymujących QLAIV oraz około 8% pacjentów otrzymujących TLAIV, dla H3N2 około 4% dla obu typów szczepionek, dla antygeny B Yamagata około 44% dla obu typów szczepionek i dla antygeny B Victoria około 39% dla obu typów szczepionek.

Odsetek osób uzyskujących seroprotekcję, definiowaną jako zwiększenie miana przeciwciał  $\geq 32$ , był w grupie QLAIV na podobnym poziomie co w grupie TLAIV. Jedyne istotne różnice odnotowano dla miana przeciwciał przeciwko antygenowi B Yamagata – odsetek osób 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 punkt końcowy w postaci seroprotekcji jest równie istotny w przypadku szczepionek LAIV, co w przypadku szczepionek IIV z uwagi na fakt, że odpowiedź immunologiczna w przypadku szczepionek LAIV jest wywoływana zarówno w mechanizmie humoralnym, jak również w komórkowym.

#### *Bezpieczeństwo*

##### QLAIV vs placebo (RCT Mallory 2018-1/2)

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

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. Różnice zaobserwowano dla 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 w grupie badanej z namiennie rzadziej (RR 0,72; 95%CI: 0,53; 0,98;  $p = 0,0348$ ).

Częstość występowania 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 lub prowadzących do zgonu.

Jakiegokolwiek SAE wystąpiły u 0,3% w grupie QLAIV i 0,7% w grupie PBO. W grupie QLAIV 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 jako związane z otrzymaniem analizowanego produktu.

##### QLAIV vs TLAIV (Block 2012)

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) na niekorzyść grupy badanej.

#### *Dodatkowe informacje w zakresie 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.

Przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne dla TLAIV niemal w całości pokrywają się z danymi z wniosku, dla którego wydana została rekomendacja Prezesa Agencji nr 42/2019 z dnia 5 czerwca 2019 r. Poniżej zaprezentowano skrótkowe podsumowanie wyników w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla porównań TLAIV z TIV oraz TLAIV z PBO.

#### TLAIV vs TIV

W analizie wszystkich dopasowanych szczepów TLAIV, wykazano istotnie statystycznie większą skutecznością TLAIV 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, odnotowano także istotnie większą skuteczność TLAIV w porównaniu do TIV w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie (VE 55%; 95% CI: 46%; 62%).

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

#### TLAIV vs PBO

Analiza obejmowała dwa następujące po sobie sezony epidemiczne grypy. Metaanaliza odnalezionych danych dla szczepów dopasowanych wykazała, że zastosowanie szczepienia wiązało się z istotnie statystycznie większą skutecznością względem jego braku – 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 dotyczący populacji dzieci, które przyjęły tylko jedną dawkę szczepionki wykazała, że zastosowanie szczepienia wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością ostrego zapalenia ucha środkowego (VE 17%; 95%CI: 1%; 31%).

Na podstawie metaanalizy 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 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). Z wyjątkiem ryzyka wystąpienia kataru, analizowane punkty końcowe nie różniły się istotnie statystycznie.

## Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej należą:

- Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio szczepionkę QLAIV z placebo. Dodatkowo ocena była ograniczona z uwagi na populację badania – przeprowadzono je wśród japońskich pacjentów w wieku 7-18 lat, co ogranicza odniesienie wyników badania do populacji polskiej.
- Część z badań włączonych do analizy dotyczy populacji innej niż wnioskowana. W badaniu Mallory 2020 uczestniczyły dzieci w wieku od 24 miesięcy do poniżej 48 miesięcy życia, a wniosek dotyczy [REDAKTOWANE]. Z kolei 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%), a więc były to [REDAKTOWANE]. Należy zarazem wskazać, że Mallory 2020 i Block 2012 to jedyne RCT porównujące QLAIV z TLAIV. Także większość badań dotyczących TLAIV (dla porównania z TIV i z PBO) obejmowała [REDAKTOWANE]. 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 lat.
- Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których szczepionka żywa czterowalentna donosowa (QLAIV) byłaby porównywana ze szczepionką czterowalentną inaktywowaną (QIV).
- Ocena immunogenności opiera się na wyniku pomiaru stężenia przeciwciał w surowicy krwi. Jak wskazuje rekomendacja kliniczna HAS 2015, w przypadku żywych szczepionek indukowana jest przede wszystkim odpowiedź miejscowa, a produkowane przeciwciała IgA obecne są w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych. 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.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4230.11.2021).

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

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

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG*

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której porównywano Fluenz Tetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie, żywa atenuowana, QLAIV) we wskazaniu profilaktyka grypy sezonowej [redacted] z brakiem szczepienia. Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym pięciu lat, jednak wyniki przedstawiono w formie uśrednionej dla jednego roku kalendarzowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), świadczeniobiorcy oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych: koszty jednostkowe szczepionek QLAIV (Fluenz Tetra) oraz QIV (Influvac Tetra lub Vaxigip Tetra); koszty hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy; koszty leczenia objawowego. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia grypy w warunkach POZ, ze względu na ich rozliczanie stawką kapitacyjną.

Zgodnie z wynikami CUA dla porównania Fluenz Tetra vs brak szczepienia, szczepienie [redacted] w miejsce braku szczepienia jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] PLN/QALY, a z perspektywy wspólnej [redacted] PLN/QALY. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY).

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W jednokierunkowej analizie wrażliwości [redacted]. Największy wpływ na wzrost ICUR względem analizy podstawowej miały następujące parametry: wartości minimalnej QALY na epizod grypy, wartości maksymalnej dla początkowej odporności naturalnej, wartości maksymalnej dla czasu trwania odporności naturalnej, wartości minimalnej dla efektywności szczepionek QLAIV, wartości minimalnej dla wpływu śmiertelności na QALY oraz wartości maksymalnej dla udziałów szczepionek LAIV. Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Fluenz Tetra przy ustawowej wysokości progu opłacalności (155 514 PLN/QALY) w porównaniu z brakiem szczepienia wyniosło [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i [redacted] w perspektywie wspólnej.

#### Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń należą:

- Model uwzględnia przewidywane efekty zdrowotne osiągnięte nie tylko wśród osób zaszczepionych, lecz także poprzez mechanizm odporności zbiorowej wśród osób z populacji ogólnej, w tym w innych grupach wiekowych.
- W analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące efektywności szczepionek przeciwko grypie z metaanalizy Jefferson 2018 (VE 78%; 95%CI: 61%; 88%). Wartość VE jest znacznie wyższa niż wykazana w przedstawionym w ramach analizy klinicznej RCT Mallory 2018-1/2 dla porównania szczepionek QLAIV względem placebo (VE 27,5%; 95%CI: 7,4%; 43,0%).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4230.11.2021).



**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);**

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

W związku z brakiem refundowanego komparatora nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, tj. obejmująca sezony epidemiczne grypy 2021/2022 i 2022/2023. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy świadczeniobiorcy oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto przedłużenie na lata 2021-2023 stanu istniejącego i założono, że we wnioskowanej populacji stosowane będą obecnie dostępne, lecz nier refundowane szczepionki czterowalentne: inaktywowane VaxigripTetra i Influvac Tetra oraz żywa atenuowana Fluenz Tetra. Scenariusz nowy zakłada, że szczepionka Fluenz Tetra zostanie objęta wykazem leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu w ramach [REDAKTOR] i wydawana w aptece za odpłatnością [REDAKTOR] limitu finansowania.

Populacja docelowa obejmuje [REDAKTOR] bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie sezonowej.

Liczebność populacji docelowej stosującą Fluenz Tetra w scenariuszu nowym oszacowano na [REDAKTOR] osób w pierwszym roku i [REDAKTOR] osób w drugim roku.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki Fluenz Tetra w perspektywie NFZ spowoduje

Z perspektywy wspólnej

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem są nieznaczne różnice w doborze komparatorów w analizach AKL, AE i BIA.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (OT.4230.11.2021).

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

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

Zidentyfikowano 10 rekomendacji klinicznych opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciwgrypowej, w tym 3 krajowe i 7 zagranicznych.

Wszystkie wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkich osób w wieku  $\geq 6$  miesiąca życia bez przeciwwskazań. Większość wytycznych zaleca zastosowanie szczepionek czterowalentnych. Brak jest zaleceń co do preferencji określonego typu 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 – w związku z przesłankami epidemiologicznymi zaleca się szczepienie przeciw grypie (domięśniowo,

podskórnice lub donosowo – według wskazań producenta szczepionki) wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną rekomendację – HAS 2015. Odnosi się ona pozytywnie do finansowania szczepionki Fluenz Tetra. Jako podstawę rekomendacji podano wykazanie w badaniu klinicznym równoważności w zakresie immunogenności czterowalentnej szczepionki Fluenz Tetra względem trójwalentnej szczepionki Fluenz. Jednocześnie jako ograniczenie podano wątpliwe znaczenie kliniczne pomiaru poziomu przeciwciał w surowicy, biorąc pod uwagę, że jest to żywa szczepionka, która indukuje przede wszystkim miejscową odpowiedź poprzez wytwarzanie przeciwciał IgA w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych. Zarazem wskazano, że wystandaryzowana, zwalidowana metoda, pozwalająca na wyizolowanie i oznaczenie ilościowe poziomu przeciwciał IgA nie była dostępna na czas wydania rekomendacji.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 maja 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.888.2021.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Fluenz Tetra we wskazaniu:

, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie oceny szczepionki Fluenz Tetra we wskazaniu: Zapobieganie grypie

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie oceny szczepionki Fluenz Tetra we wskazaniu: Zapobieganie grypie
2. Raport nr OT.4230.11.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Fluenz Tetra we wskazaniu: Zapobieganie grypie Analiza weryfikacyjna” z 8 lipca 2021 r.