



Rekomendacja nr 48/2023

z dnia 4 maja 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Influvac Tetra

**(szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy,
inaktywowana)**

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Influvac Tetra (szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach istniejącej grupy limitowej „247.0 Szczepionki przeciw grypie” i wydawanie go za odpłatnością 50% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, pod warunkiem obniżenia ceny lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który obniży CZN oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki płatnika publicznego.

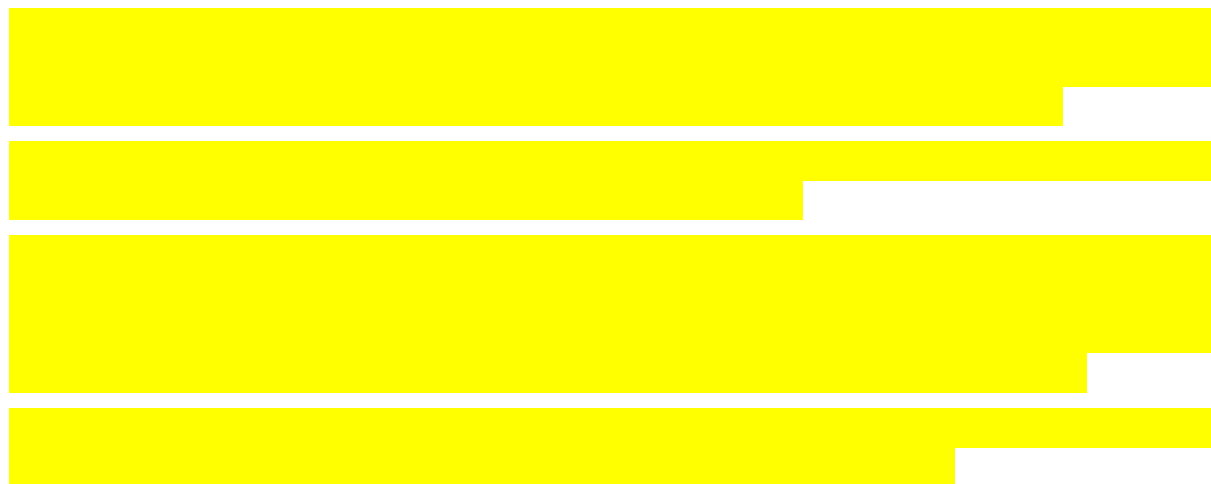
Uzasadnienie rekomendacji

Szczepionka Influvac Tetra jest aktualnie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej (247.0, Szczepionki przeciw grypie). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministerstwa Zdrowia z dnia 20.02.2023 r. preparat Influvac Tetra jest objęty refundacją we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj. po transplantacji narządów, 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, w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży. Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie o populację wszystkich osób w Polsce powyżej 6 miesiąca życia (z pominięciem osób, u których szczepionka jest obecnie finansowana).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Influvac Tetra (szczepionka czterowalentna, QIV) opiera się na wynikach randomizowanych badań klinicznych van de Witte 2018, Vesikari 2020, Pepin 2021 oraz Esposito 2022. Badanie van de Witte 2018, Vesikari 2020 oraz Esposito 2022 wskazują na korzyść ze stosowania czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie. Badania van de Witte 2018 oraz Vesikari 2020 porównujące

immunogenność szczepionki czterowalentnej (QIV) i trójwalentnej (TIV) wykazały, że szczepionka QIV nie jest gorsza od szczepionki TIV. Badanie Esposito 2022, przedstawiające laboratoryjnie potwierdzone przypadki grypy wykazało, że zaszczepienie preparatem Influvac Tetra (QIV) w porównaniu ze szczepionką kontrolną (CV) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na szczepy grypy A lub B- A(H1N1), szczep B/Victoria, szczep B/Yamagata. Ponadto, badanie Pepin 2021 w którym porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra) wskazuje, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT.

Należy zaznaczyć, że ze względu na ograniczenia analizy klinicznej, m.in. związane z nieadekwatnością włączonych badań RCT dla oceny skuteczności Influvac Tetra we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów, istnieje niepewność wnioskowania z przedłożonej analizy klinicznej.



Wytyczne polskie (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy 2020, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019), amerykańskie (Advisory Committee on Immunization Practices 2022/23, American Academy of Pediatrics 2022/23), kanadyjskie (National Advisory Committee on Immunization 2023) oraz australijskie (Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2023) i WHO 2022 zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne w subpopulacjach będących przedmiotem oceny. Wszystkie pochodzą z francuskiej agencji HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*), z lat 2021, 2019 oraz 2017. HAS wskazuje na korzyści kliniczne, m.in. w zakresie stosunku skuteczności (immunogenności) do działań niepożądanych.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352, cena zbytu netto: 37,69 PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 50 % w ramach istniejącej grupy limitowej, tj.: "247.0 Szczepionki przeciw grypie".

Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J 10)

Grypa to wirusowa choroba zakaźna. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują wirusy grypy typu A i B. Typ A dzieli się na podtypy wg swoistości antygenowej dwóch białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Grypę sezonową najczęściej wywołują podtypy H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (średnio 20% zachorowań). Rozwój choroby związany jest z wiązaniem wirusów grypy z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych za pośrednictwem hemaglutyniny, a następnie replikacją wirusa, trwającą od 6 do 12 godzin i objawiającą się powstaniem stanu zapalnego, obrzęku i martwicy nabłonka tchawicy, oskrzeli i oskrzelików. Nie występuje wiremia, a objawy ogólne są wynikiem działania cytokin uwalnianych w reakcji zapalnej.

Do zakażenia wirusem grypy dochodzi drogą kropelkową, lecz możliwe jest także zakażenie przez kontakt ze skażonymi przedmiotami. Rezerwuarami wirusa są ludzie oraz świnie, ssaki morskie, konie, kotowate, psy, ptaki domowe i dzikie. Do czynników ryzyka zakażenia należą: dłuższe przebywanie w bliskiej odległości (do 1,5 m) od chorego na grypę bez zabezpieczenia (maseczka na twarzy), kontakt twarzą w twarz bez maseczki, kontakt bezpośredni z chorym lub zakażonym albo ze skażonymi przedmiotami, niedostateczna higiena rąk, dotykanie skażonymi rękoma okolicy ust, nosa, oczu, przebywanie w dużych skupiskach ludzi, zwłaszcza w pomieszczeniach zamkniętych w sezonie zachorowań na grypę. Okres wylęgania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni), a okres zakaźności u dorosłych to 1 dzień przed i do 5 dni po wystąpieniu objawów (czasem nawet do 10 dni), a u małych dzieci kilka dni przed i ≥ 10 dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z ciężkim upośledzeniem odporności mogą wydalać wirusa grypy nawet przez kilka miesięcy. Krótki okres wylęgania i zmienność antygenowa wirusów (przede wszystkim wirusa grypy A) sprawiają, że odporność nabyta jest przejściowa.

Przebieg naturalny choroby charakteryzuje nagłe wystąpienie objawów ogólnych (początkowo dominują) – gorączka, uczucie zimna, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy, uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie, ze strony układu oddechowego (ujawniają się zwykle po ok. 3 dniach choroby, gdy nasilenie objawów ogólnych jest mniejsze – ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel. U osób starszych głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3–7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo. Mogą pojawić się także powikłania takie jak zapalenie płuc, zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej oraz rzadziej – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie mięśni (w skrajnych przypadkach z mioglobinurią i niewydolnością nerek), zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, sepsa i niewydolność wielonarządowa, a sporadycznie (zwykle u dzieci) zespół Reye'a – zwykle związany z przyjmowaniem preparatów kwasu acetylosalicylowego.

Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 2021 roku (NIZP 2022), liczba zachorowań na grypę i liczba podejrzeń zachorowania na grypę ogółem wyniosła 2 973 793 (zapadalność 7 792,5/100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 7 992 osób (0,27% wszystkich chorujących). W biuletynie wskazano także, że w 2020 roku z powodu grypy umarły 143 osoby (z czego 82 z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *S. pneumoniae*, a 3 osoby z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *H. influenzae*).

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał szczepionkę przeciw grypie zawierającą inaktywowany, roszcziplony wirion VaxigripTetra. Przyjęty komparator VaxigripTetra, stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych u części populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. U pacjentów, u których zgodnie z Obwieszczeniem MZ, szczepionki przeciw grypie nie są refundowane, uznano za komparator brak działań i ewentualny naturalny przebieg choroby. Inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, u pacjentów którzy samodzielnie finansują sezonowe szczepienie przeciwko grypie także uznano jako komparator.

Podsumowując, wybór oraz uzasadnienie komparatorów uznano za właściwe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Influvac Tetra to preparat, który wg założeń daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Influvac Tetra indukuje wytwarzanie swoistych przeciwciał przeciwko hemaglutyninie, które neutralizują wirusy grypy. Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Influvac Tetra jest zalecany w profilaktyce grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy i powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego szczepionki Influvac Tetra do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie klinicznej uwzględniono 4 randomizowane badania kliniczne:

- van de Witte 2018 – ocena odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4-(QIV) i 3-walentnej (TIV) szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat), liczba pacjentów w grupie QIV: 1 538, w grupie komparatora TIV(Vic)- szczepionka trójwalentna ze szczepem B linii Victoria: 221, w grupie komparatora

TIV(Yam)- szczepionka ze szczepem B linii Yamagaya: 221, hipoteza non-inferiority (analiza pierwszorzędowa), hipoteza superiority (analiza drugorzędowa),

- Esposito 2022 – ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (QIV) lub szczepionki kontrolnej u małych dzieci (od 6 do 35 miesięcy), liczba pacjentów w grupie QIV: 1009 , w grupie CV (komparator, szczepionka kontrolna): 998, w grupie QIV2 (uczestnicy, którzy zostali ponownie zaszczepieni): 334, hipoteza superiority (analiza pierwszorzędowa),
- Pepin 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (IIV4-HD) z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce (IIV4-SD) u osób w wieku ≥ 60 lat, 774 pacjentów w grupie interwencji i 765 w grupie komparatora, hipoteza superiority,
- Vesikari 2020 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat, 402 pacjentów w grupie QIV, 404 w grupie TIV(VIC)- komparatora ze szczepem B z linii Victoria, 394 w grupie TIV(YAM)- komparatora ze szczepem B z linii Yamagata, hipoteza non-inferiority (analiza pierwszorzędowa), hipoteza superiority (analiza drugorzędowa).

Ponadto, do analizy, włączono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Minnozi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie (w tym QIV inaktywowanej) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT,
- Boddington 2021 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób w wieku poniżej 18 lat na podstawie badań obserwacyjnych (typ: test-negative),
- Demicheli 2018 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) przeciwko grypie w populacji osób zdrowych w wieku 16-65 lat na podstawie badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac,
- Rondy 2017 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób dorosłych na podstawie badań obserwacyjnych (typ: test-negative).

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej zostało ocenione za pomocą narzędzia RoB 2, opracowanego przez Cochrane Collaboration. Ogólne ryzyko błędu systematycznego dla badań van de Witte 2018, Esposito 2022, Pepin 2021, Vesikari 2020 zostało ocenione jako niskie.

Ponadto, Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności opracowań wtórnych za pomocą narzędzia AMSTAR-II. Wykazano wysoką jakość ogólną przeglądu systematycznego Demicheli 2018, niską jakość przeglądu systematycznego Minozzi 2022 oraz krytycznie niską jakość opracowań Boddington 2021 oraz Rondy 2017.

Skuteczność

Randomizowane badanie kliniczne van de Witte 2018

Na podstawie oznaczeń średniej geometrycznej miana przeciwciał HI po zaszczepieniu określono, że szczepionka 4-walentna (QIV) jest nie gorsza od 3-walentnej (TIV). Wykazano brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności (95% CI) dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI, swoistych dla danego szczepu, tj. A/H1N1: [95% CI 1,18 (1,02-1,37)], A/H3N2 [95% CI 1,06 (0,93-1,21)], B/Victoria [95% CI 0,88 (0,73-1,07)], B/Yamagata [95% CI 0,82 (0,68-1,00)].

Wykazano również, że szczepionka QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych

w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1, tj. B/Victoria [95% CI 0,41 (0,33-0,49)], B/Yamagata [95% CI 0,45 (0,37-0,55)].

Zgodnie z wynikami badania van de Witte 2018 dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98% oraz od 73% do 96%. Serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70% oraz 39% do 54%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) oznaczanego metodą HI zwiększyły się 6,3 – 11,4 oraz 4,2 – 5,5-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi, odpowiednio dla populacji 18-60 lat oraz ≥ 61 lat.

Randomizowane badanie kliniczne Esposito 2022

W badaniu Esposito 2022 przedstawiono dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypy występującej wśród pacjentów zaszczepionych QIV oraz szczepionką kontrolną (CV). Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (CV) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na szczepy grypy A lub B.

Grypę A niezależnie od szczepu laboratoryjnie potwierdzono u 56 pacjentów (5,6%) w grupie QIV (N=1005) vs 95 pacjentów (9,5%) w grupie CV (N=995), 95% CI RR= 0,58 [95% CI: 0,42; 0,80], NNT= 26 [16; 61]. Grypę B niezależnie od szczepu laboratoryjnie potwierdzono 15 pacjentów (1,5%) w grupie QIV vs 37 pacjentów (3,7%) w grupie CV, RR= 0,40 [95% CI: 0,22; 0,73], NNT= 45 [28; 121].

Zależnie od szczepu grypę laboratoryjnie potwierdzono; szczep A(H3N2) 2 przypadki (0,2%) w grupie QIV i 0 w grupie CV, RR= 4,95 [95% CI: 0,24; 102,98], RD= 0,0002 [-0,001; 0,01], szczep A(H1N1), 18 przypadków (1,8%) w grupie QIV i 40 (4,0%) w grupie CV, RR= 0,45 [95% CI: 0,26; 0,77], NNT= 45 [28; 132], szczep B/Victoria, 1 przypadek (0,1%) w grupie QIV i 5 przypadków (0,5%) w grupie CV, RR= 0,20 [95% CI: 0,02; 1,69], RD= -0,004 [-0,01; 0,001], szczep B/Yamagata, 4 przypadki (0,4%) w grupie QIV i 17 przypadków (1,7%) w grupie CV, RR= 0,23 [95% CI: 0,08; 0,69], NNT= 77 [46; 241], razem 25 przypadków (2,5%) w grupie QIV i 62 przypadki (6,2%) w grupie CV, RR= 0,40 [0,25; 0,63], NNT= 27 [19; 52].

Randomizowane badanie kliniczne Pepin 2021

W badaniu Pepin 2021 porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra). Wyniki badania wskazują, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT.

Wyniki serokonwersji dla wszystkich czterech szczepów występowały w przedziałach między 41% do 77% oraz 37% do 79% natomiast GMFI wzrosły 4,7 – 14,2 i 3,1 – 11,2-krotnie w odniesieniu do danych początkowych, odpowiednio w populacji dorosłych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat. W badaniu nie oceniano seroprotekcji.

Randomizowane badanie kliniczne Vesikari 2020

W ramach badania Vesikari 2020 wykazano, że QIV jest nie gorsza od TIV, z uwagi na brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu, tj. A/H1N1: [95% CI 1,13 (0,98-1,30)], A/H3N2 [95% CI 1,04 (0,90-1,19)], B/Victoria [95% CI 1,20 (0,98-1,46)], B/Yamagata [95% CI 0,98 (0,81-1,19)].

Wykazano również, że QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B

nie przekroczył wartości 1, tj. B/Victoria [95% CI 0,34 (0,27-0,42)], B/Yamagata [95% CI 0,14 (0,11-0,17)].

Bezpieczeństwo

Randomizowane badanie kliniczne van de Witte 2018

W fazie immunizacji (do 22 dni po szczepieniu) raportowano ogółem 37 zdarzeń niepożądanych (4,8%) w grupie QIV (N= 768) i 8 (3,6%) w grupie TIV, RR= 1,34 [95% CI 0,63; 2,83], RD [95% CI] 0,01 [-0,02; 0,04] w populacji dorosłych 18-60 lat oraz 29 zdarzeń niepożądanych (3,8%) w grupie QIV (N= 767) i 6 (2,7%) w grupie TIV, RR= 1,38 [95% CI 0,58; 3,28], RD [95% CI] 0,01 [-0,02; 0,04] w populacji dorosłych \geq 61 lat. Podczas długoterminowej obecny bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia) raportowano 1 zdarzenie niepożądane w grupie QIV i 0 w grupie TIV, RR= 0,87 [95% CI 0,04; 21,28], RD= 0,001 [-0,01; 0,01] w populacji dorosłych 18-60 lat i 0 w populacji dorosłych \geq 61 lat.

Randomizowane badanie kliniczne Esposito 2022

Podczas immunizacji podstawowej raportowano ogółem 631 zdarzeń niepożądanych (62,8%) w grupie QIV (N= 1005) oraz 655 (65,8%) w grupie CV (N= 995), R= 0,95 [95% CI 0,89; 1,02], RD= -0,03 [-0,07; 0,01]. Podczas ponownej immunizacji ogółem 157 zdarzeń niepożądanych (47%) bez podziału na grupy.

Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 30 do 34% pacjentów była drażliwość oraz choroba przypominająca grypę (41%), a najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądany było zapalenie płuc występujące u mniej niż 1% pacjentów.

Randomizowane badanie kliniczne Pepin 2021, Vesikari 2020

Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 20 do 30% pacjentów był ból głowy. (Pepin 2021, Vesikari 2020).

Najczęściej występujące miejscowe zdarzenia niepożądane we wszystkich badaniach dotyczyły bólu, w tym bólu w miejscu podania. Ból w miejscu podania szczepionki raportowano u 6-58% osób (van de Witte 2018, Vesikari 2020), natomiast sam ból występował u ok. 18-52% pacjentów (Esposito 2022, Pepin 2021).

Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 7 do 13% pacjentów był ból głowy oraz zmęczenie (od 7% do 13%) oraz ból w miejscu podania szczepionki raportowano u 6-58% osób. Podczas długotrwałej oceny bezpieczeństwa w grupie badanej wystąpił 1 zgon, lecz w publikacji nie podano jego dokładnej przyczyny (van de Witte 2018, Vesikari 2020).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Wyniki randomizowanego badania klinicznego Basu 2022

Częstość występowania TEAE w obu grupach zaszczepionych (0,8% i 0,4% odpowiednio w grupie badanej i referencyjnej). Większość uczestników w obu grupach zaszczepionych nie odczuwała żadnych niedogodności po szczepieniu szczepionką testową lub referencyjną. Odsetek uczestników zgłaszających niedogodności po szczepieniu był podobny u dorosłych i osób starszych. Reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 dni po szczepieniu były niskie (< 5%) i podobne w przypadku szczepionki testowej i referencyjnej. Odczyny miejscowe zaobserwowano u 2,9% (n = 7) uczestników badania i 4,2% (n = 10) w grupie referencyjnej. Najczęstszą reakcją miejscową był ból w miejscu szczepienia (odpowiednio 2,5% i 3,0% w grupie badanej i referencyjnej). Wszystkie miejscowe objawy reakcji utrzymywały się przez 1 do 2 dni u większości uczestników i były łagodne w obu grupach zaszczepionych. Reakcje ogólnoustrojowe zaobserwowano u 4,6% (n = 11) uczestników testu i 3,3% (n = 8) uczestników z grupy referencyjnej. Najczęstszą reakcją ogólnoustrojową była gorączka (odpowiednio 2,9% i 1,6% w grupie badanej i referencyjnej). Większość reakcji ogólnoustrojowych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych i miejscowych była nieco większa u dorosłych uczestników w porównaniu z dorosłymi uczestnikami

w podeszłym wieku. W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane (SAE) ani TEAE prowadzące do przerwania badania.

ChPL Influvac Tetra

We wszystkich grupach wiekowych najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra miejscowe działania niepożądane po zaszczepieniu to ból w miejscu zaszczepienia. Najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 17 lat ogólne działania niepożądane po zaszczepieniu to uczucie zmęczenia i ból głowy, a u dzieci w wieku od 3 do 5 lat to senność, drażliwość i utrata apetytu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu szczepionki w badaniach klinicznych szczepionki Influvac Tetra z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy były drażliwość/rozdrażnienie. Obserwowano podobny zakres działań niepożądanych u osób przyjmujących Influvac Tetra i trójwartościową szczepionkę Influvac. Częstość spodziewanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych była podobna u osób, które przyjęły szczepionkę Influvac Tetra i szczepionkę inną niż szczepionka przeciw grypie, przy czym częstość zgłaszanych działań niepożądanych miejscowych była mniejsza u osób, które otrzymały szczepionkę Influvac Tetra.

URPL i EMA

Nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

VigiBase

Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29% wszystkich ADRs, w tym najczęściej gorączka – 42 001, ból w miejscu wstrzyknięcia – 32 781, rumień w miejscu wstrzyknięcia – 23 965). Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej ból głowy – 26 881, zawroty głowy – 15 254, parestezje – 8 684) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (10% wszystkich ADRs, w tym najczęściej wysypka – 16 233, rumień – 15 828, świąd – 14 986).

Ograniczenia analizy

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej należy wymienić brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, które w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. We włączonych do przeglądu Wnioskodawcy opracowaniach pierwotnych i wtórnych wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra.

Należy zatem podkreślić, że przedstawione w analizie klinicznej dane dotyczące skuteczności szczepionki Influvac Tetra są nieadekwatne w kontekście wnioskowanych subpopulacji pacjentów, dlatego wnioskowanie o skuteczności klinicznej szczepionki Influvac Tetra na podstawie odnalezionych badań jest ograniczone.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wniosek nie zawiera propozycji 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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz perspektywy społecznej w której uwzględniono koszty pośrednie związane z absencją chorobową i obniżoną wydajnością w pracy w trakcie epizodu grypy.

Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Ograniczenia analizy

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń poprzez nieuwzględnienie wpływu szczepień przeciwko grypie na śmiertelność, wywołanym grypą zaostrzeniem chorób współistniejących oraz długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy. Jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

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 2022 r., poz. 2555 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 przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki Influxac Tetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. szczepionką VaxigripTetra u dzieci i pacjentów powyżej 65 r.ż.) w opinii Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

We wskazaniach, w których preparat Influxac Tetra nie jest obecnie refundowany, najtańszą dotychczas finansowaną interwencją jest preparat VaxigripTetra, w związku z tym to jego urzędowa cena zbytu stanowi odniesienie dla poszukiwanej wartości (tj. 41,04 PLN).

W związku z brakiem refundowanego komparatora, dla populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, w opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 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 z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za lek. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej, z uwzględnieniem kosztów pośrednich utraty produktywności z powodu grypy. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia).

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym utrzymano aktualny status refundacyjny, tj. finansowania preparatu Influxac Tetra ze środków publicznych wyłącznie w populacji pacjentów w wieku 18-64 lat o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz scenariusz nowy, czyli finansowanie preparatu Influxac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych ze środków publicznych.



Wyniki analizy wrażliwości

Ograniczenia analizy

Analiza wpływu na budżet oparta jest na źródłach danych, założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej, z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca założył, że objęcie preparatu Influvac Tetra refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami wiąże się m.in. z udostępnieniem refundowanego preparatu osobom, które dotychczas nie miały dostępu do szczepień refundowanych (populacja osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, nie w ciąży), natomiast podany przez eksperta klinicznego odsetek 20% pacjentów stosujących szczepienia przeciwko grypie w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w całym zakresie wskazań rejestracyjnych

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wniosek nie zawiera propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów 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 w ocenianych wskazaniach.

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

Propozycja dotyczy wprowadzenia rozwiązań generujących oszczędności, [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne polskie (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy 2020, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019), amerykańskie (Advisory Committee on Immunization Practices 2022/23, American Academy of Pediatrics 2022/23), kanadyjskie (National Advisory Committee on Immunization 2023) oraz australijskie (Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2023) i WHO 2022 zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami.

Wytyczne brytyjskie (Joint Committee on Vaccination and Immunisation 2022/23) w populacji ogólnej zalecają szczepienie dzieci w wieku 2-17 lat oraz seniorów (≥ 65 lat). Ponadto wskazują, iż populacja ogólna w wieku 50-65 lat odniosłaby korzyści zdrowotne, jednakże szczepienie tej grupy mogłoby okazać się kosztowo nieefektywne, dlatego tej grupie wiekowej nadano niższy priorytet.

Według odnalezionych wytycznych WHO 2022 głównym celem szczepionek na grypę jest ochrona pacjentów z grup wysokiego ryzyka przed powikłaniami grypy i zgonem. Ponadto, szczepienie w pewnych populacjach (np. pracownicy ochrony zdrowia oraz dzieci) może być korzystne z powodów wykraczających poza indywidualną ochronę, np. odciążenie systemów opieki zdrowotnej i zmniejszenie transmisji wirusa. W krajach, w których zasoby są ograniczone, WHO zaleca dążenie do osiągnięcia maksymalnej liczby zaszczepionej ludności. Można to osiągnąć stosując tradycyjne, tańsze szczepionki przeciw grypie (np. trójwalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne w subpopulacjach będących przedmiotem oceny. Wszystkie pochodzą z francuskiej agencji HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*), z lat 2021, 2019 oraz 2017. W rekomendacji z 2021 roku odnoszono się do populacji dzieci od 6 miesięcy do 3 lat, u których zaleca się szczepienie zgodnie z oficjalnymi rekomendacjami. HAS wskazuje na korzyści kliniczne, m.in. w zakresie stosunku skuteczności (immunogenności) do działań niepożądanych. Jednocześnie podkreślono, że szczepionka przeciw grypie Influvac Tetra nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej w porównaniu ze szczepionką VaxigripTetra.

Rekomendacja HAS z 2019 roku dotyczyła profilaktyki grypy u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie przeciw grypie. Uznano, że oceniana technologia jest ważna w profilaktyce grypy

u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie przeciw grypie, ale wobec braku danych dotyczących skuteczności klinicznej nie zapewnia rzeczywistych korzyści zdrowotnych.

Pozytywna rekomendacja z 2017 roku dotyczyła zastosowania szczepionki Influvac Tetra u pacjentów od 18 roku życia w ramach francuskiej strategii szczepień przeciwko grypie sezonowej. HAS wskazywał na istotną rzeczywistą korzyść w zapobieganiu grypie przy jednoczesnym braku korzyści klinicznych w porównaniu z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.03.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.421.2023.2.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352 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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 48/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy) we wskazaniu: profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy) we wskazaniu: profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.
2. Raport nr OT.423.0.7.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Influvac Tetra (szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14.04.2023r.