



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
VaxigripTetra
(szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony
wirion, inaktywowana)**

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
i przeznaczeń

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.15.2023

Data ukończenia: 30 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur Sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nie dotyczy).

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADRs	działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
aQIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (ang. adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome)
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRIVE	Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GIS	Główny Inspektor Sanitarny
GMT	średnia geometryczna mian przeciwciał anti-HA (ang. Geometric Mean Titer)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H	hemaglutynina
HAS	Haute Autorité de Santé
HD-IIV4	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (ang. high dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IIV4-HD	inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine)
IIV4-SD	inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine)
ILI	zachorowania grypopodobne (ang. influenza-like illness)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionka żywa atenuowana (ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	neuraminidazyna
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NNT/NNH	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec niekorzystnemu zdarzeniu/liczba chorych, których należałoby leczyć, aby zaobserwować dane działanie niepożądane u jednego z nich (ang. number needed to treat/number needed to harm)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PS	przeгляд systematyczny
PTMR//PTW/OPZG	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
QIV-SD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie o standardowym dawkowaniu (ang. standard-dose quadrivalent Inactivated Influenza vaccine)
QIV-HD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie wysokodawkowa (ang. high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine)
QLAIV	szczepionka czterowalentna żywa, atenuowana, donosowa (ang. quadrivalent live attenuated influenza vaccine)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. risk ratio)
SARI	ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu (ang. severe acute respiratory infection)
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 przeciw grypie (z ang. Trivalent Inactivated Influenza Vaccine)
TND	test-negative design
UE	Unia Europejska
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. 2023 poz. 826)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
VE	skuteczność szczepionki / efektywność rzeczywista szczepionki (ang. (Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
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.
ZOZ	zakład 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 i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	31
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	31
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – projekt DRIVE	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – projekt DRIVE	40
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3. Komentarz Agencji	46

5. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	50
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2. Wyniki analizy progowej	50
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	51
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	52
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	53
5.4. Komentarz Agencji	53
6. Ocena analizy wpływu na budżet	54
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	54
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	54
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	55
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	59
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	61
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy	62
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości	62
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	63
6.4. Komentarz Agencji	63
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę	65
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11. Kluczowe informacje i wnioski	71
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13. Źródła	78
14. Załączniki	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.07.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1116.2023.3.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991302108
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée 69007
Lyon, Francja

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.07.2023 r., znak PLR.4500.1116.2023.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.07.2023 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. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.07.2023 r., znak OT.423.0.15.2023.7.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.08.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023 r.
- Analiza kliniczna. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023.
- Analiza wpływu na budżet płatnika / Analiza ekonomiczna – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023.
- Analiza racjonalizacyjna. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.0. Kraków 2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego VaxigripTetra.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	VaxigripTetra, Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991302108
Kod ATC	J07BB02, szczepionka przeciw grypie
Substancja czynna	<p>Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–podobny szczep (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) 15 mikrogramów HA** A/Darwin/9/2021 (H3N2)–podobny szczep (A/Darwin/9/2021, IVR-228) 15 mikrogramów HA** B/Austria/1359417/2021–podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki) 15 mikrogramów HA** B/Phuket/3073/2013–podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dz ki) 15 mikrogramów HA**</p> <p>w dawce 0,5 ml</p> <p>* namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad ** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (dla Półkuli Północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2023/2024.</p> <p>VaxigripTetra może zawierać pozostałości jaj, takie jak albumina jaja kurzego oraz pozostałości neomycyny, formaldehydu i octoxynolu-9, które są stosowane podczas procesu wytwarzania.</p>
Droga podania	<p>Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.</p> <p>Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, lub mięsień naramienny u dzieci od 36. miesiąca życia i u dorosłych.</p> <p>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania: Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową. Wstrząsnąć przed użyciem. Sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Szczepionki nie należy stosować w przypadku obecności w zawieszynie zanieczyszczeń. Wsze kie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Szczepionka VaxigripTetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce.</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.</p> <p>Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO. Coroczne szczepienie szczepionką VaxigripTetra nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwartentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p>

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń:</p> <p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży. <p>Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
Dawkowanie	<p><u>Dorośli:</u> jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: jedna dawka 0,5 ml. - dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie. - niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone; brak dostępnych danych; bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione.

Źródło: ChPL VaxigripTetra

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2016 r. (URPL)</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.01.2021 r.</p> <p>Typ procedury: DCP (Procedura zdecentralizowana, ang. Decentralized Procedure).</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Szczepionka VaxigripTetra jest wskazana do zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży. <p>Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu*	<p>Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji.</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyka: brak</p> <p>Istotne potencjalne ryzyka: brak</p> <p>Brakujące informacje: brak</p>

Źródło: ChPL VaxigripTetra; Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) – dostępne na stronie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 14.08.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka VaxigripTetra nie była przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu. AOTMiT oceniało szczepionkę VaxigripTetra w 2017 roku we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B; w 2020 roku we wskazaniu:

w 2021 roku 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku¹</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.</p> <p>Główne argumenty decyzji: Wytoczne krajowych i międzynarodowych Towarzystw i ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki przeciw wirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup ryzyka (narażonych na zwiększone ryzyko pow. kłęb. pogrypowych oraz hospitalizacji).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 90/2017 z dnia 28 grudnia 2017 roku²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, 1 amp. -strzyk. 0,5 ml z igłą, we wskazaniu w: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2020 z dnia 5 października 2020 roku³</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vaxigrip Tetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108, we wskazaniu: [redacted]</p> <p>[redacted] jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Główne argumenty decyzji: Zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie może być szczególnie ważne w dobie panującej obecnie epidemii wirusa SARS-CoV-2. Doniesienia z badań obserwacyjnych sugerują, że szczepienie przeciw grypie może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby COVID-19. Badacze ze Stanów Zjednoczonych wykazali, że szczepienie przeciw grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Wyniki analizy danych z Brazylii wskazały, że pacjenci, którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności leczenia na oddziale intensywnej terapii, 18% mniejszą szansę konieczności inwazyjnego wspomaganego oddychania oraz o 17% mniejszą szansę zgonu. W celu zminimalizowania ryzyka poważnych problemów diagnostyczno-leczniczych, związanych z nałożeniem się dużej częstości zachorowań na grypę z epidemią Covid-19, należy przeprowadzić akcję promocyjną i masowe szczepienia przeciw grypie, traktując to jako zadanie priorytetowe dla systemu opieki zdrowotnej. Uwaga Rady Brak jest badań naukowych dowodzących, iż szczepionka czterowalentna charakteryzuje się lepszymi wynikami istotnych dla pacjenta punktów końcowych, niż trójwalentna.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 70/2020 z dnia 5 października 2020 roku⁴</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp. -strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108, we wskazaniu: [redacted]</p> <p>[redacted] w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznymi, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%. Rada Przejrzystości uważa, że ze względu na dużą niepewność co do populacji docelowej i potencjalnie wyższe obciążenie budżetu płatnika, powinien być zastosowany mechanizm RSS typu CAP. [dostęp: 29.08.2023 r.]</p> <p>Główne argumenty decyzji: Wytoczne krajowych i międzynarodowych towarzystw oraz ekspertów rekomendują stosowanie szczepień ochronnych w profilaktyce grypy. Dzieci są uważane za rezerwar wirusów grypy, pełniąc kluczową rolę w transmisji wirusa grypy wśród rówieśników, członków rodziny i reszty społeczeństwa. W komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 zaleca się szczepienia przeciw grypie dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 r.ż., zaś w związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia, w szczególności zdrowym dzieciom do ukończenia 18 r.ż. (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia). Niepewność szacowania populacji docelowej stwarza konieczność wprowadzenia mechanizmu RSS w postaci CAP.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2021 z dnia 23 lipca 2021 roku⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra we wskazaniu: czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, w ramach istniejącej grupy limitowej 247.0, Szczepionki przeciw grypie i wydawanie go w aptece z odpłatnością 50% limitu finansowania.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego szczepionki VaxigripTetra do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra obejmuje:

- zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, w tym:
 - czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia,
 - bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2023 r. szczepionka VaxigripTetra jest objęta refundacją we wskazaniu:

- czynne uodpornianie osób powyżej 65. roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B;
- 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.:
 - 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);
- czynne uodpornianie 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.

Rozpatrywane rozszerzenie wskazania refundacyjnego dotyczy *de facto* objęcie finansowania szczepionki w populacji wszystkich osób w Polsce powyżej 6. miesiąca życia (z pominięciem osób, u których szczepionka jest obecnie finansowana).

¹ [stanowisko RP 163 VaxigripTetra 2017](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

² [rekomendacja AOTMiT 90 VaxigripTetra 2017](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

³ [stanowisko RP 70 VaxigripTetra 2020](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

⁴ [rekomendacja AOTMiT 70 VaxigripTetra 2020](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

⁵ [stanowisko RP 93 VaxigripTetra 2021](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

⁶ [rekomendacja AOTMiT 93 VaxigripTetra 2021](#) [dostęp: 29.08.2023 r.]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku VaxigripTetra jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

J09 Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy ptasiej

J10 Grypa wywołana zidentyfikowanym wirusem:

J10.0 Grypa z zapaleniem płuc wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Grypowe (odoskrzelowe) zapalenie płuc wywołane zidentyfikowanym wirusem grypy;

J10.1 Grypa z innymi objawami ze strony układu oddechowego wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Grypa;
- Grypowe: ostre zakażenie górnych dróg oddechowych zidentyfikowany wirus grypy, zapalenie krtani, zapalenie gardła, wysięk opłucnowy (null);

J10.8 Grypa z innymi objawami wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy:

- Encefalopatia wywołana grypą;
- Grypowe: zapalenie (błony śluzowej) zidentyfikowany żołądka i jelit wirus grypy, zapalenie mięśnia sercowego (ostre).

J11 Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

J11.0 Grypa z zapaleniem płuc wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Grypowe (odoskrzelowe) zapalenie płuc wywołane nieokreślonym lub określonym niezidentyfikowanym wirusem;

J11.1 Grypa z innymi objawami z dróg oddechowych wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Grypa BNO;
- Grypowe: ostre zakażenie górnych dróg oddechowych wirus nieokreślony, zapalenie krtani lub określony, zapalenie gardła niezidentyfikowany, wysięk opłucnowy;

J11.8 Grypa z innymi objawami wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

- Encefalopatia spowodowana grypą;
- Grypowe: wirus nieokreślony, zapalenie (błony śluzowej) lub określony żołądka i jelit niezidentyfikowany, zapalenie mięśnia sercowego.

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/3819.choroby_ukladu_oddechowego [dostęp: 14.08.2023 r.];
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/druki/2016/MZ-56_2016.pdf [dostęp: 14.08.2023 r.]

Etiopatogeneza

Grypa sezonowa – zachorowania corocznie w okresie epidemicznym, spowodowane przez typowe wirusy grypy typów A i B krążące wśród u ludzi. Na półkuli północnej sezon grypowy zwykle trwa 3 mies. i przypada na okres od października do kwietnia, natomiast na półkuli południowej – od maja do września.

Grypa pandemiczna – groźniejszy rodzaj grypy, który występuje co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii (pandemii) wywołane przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa typu A, np. tzw. hiszpanka (w latach 20. XX w.). Zakażenie szerzy się bardzo szybko – podczas pandemii liczba zachorowań jest kilkakrotnie większa niż podczas corocznych epidemii grypy sezonowej. O ogłoszeniu

pandemii decyduje WHO na podstawie zasięgu geograficznego zakażeń nowym rodzajem wirusa, a nie ciężkości przebiegu grypy.

Czynnik etiologiczny: wirus grypy typu A, B lub C. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B. Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (śr. 20% zachorowań). Wirusy grypy A charakteryzuje krótki okres wylęgania i duża zmienność antygenowa, która wiąże się z ryzykiem zachorowania każdego roku i koniecznością corocznego przyjmowania zaktualizowanych szczepionek. W ostatnich latach zarejestrowano u ludzi sporadyczne zachorowania wywołane przez wirusy grypy ptaków (potencjalne typy pandemiczne), obciążone dużym ryzykiem powikłań i dużą śmiertelnością (głównie w Azji i Egipcie [H5N1], ostatnio w Chinach [H7N9]). W czerwcu 2009 r. WHO ogłosiła pandemię wywołaną przez nowy wariant wirusa grypy H1N1pdm09 (poprzednio A/H1N1v, tzw. świńska grypa), który zdominował sezon 2009/2010, niemal całkowicie wypierając dotychczasowe podtypy grypy sezonowej. W kolejnych sezonach popandemicznych ten wariant wirusa występuje nadal, choć w mniejszym odsetku. Sezony grypowe są bardzo zmienne.

Patomechanizm: wirusy grypy wiążą się za pośrednictwem hemaglutyniny z komórkami nabłonkowymi górnych i dolnych dróg oddechowych, a następnie namnażają się w nich, co powoduje obrzęk i martwicę nabłonka tchawicy, oskrzeli i oskrzelików. Nie występuje wiremia, a objawy ogólne są wynikiem działania cytokin uwalnianych w reakcji zapalnej. Wyjątkiem jest pozapłucna replikacja wirusa grypy ptaków podtypu H5N1. Cykl replikacji trwa 6–12 h. W porównaniu z typowymi wirusami grypy sezonowej wirus A/H1N1pdm09 ma większe powinowactwo do komórek nabłonkowych dolnego odcinka dróg oddechowych, głębiej penetruje układ oddechowy i zakaża pęcherzyki płucne.

Rezerwuar i droga przenoszenia: wirusy grypy A – ludzie, także niektóre zwierzęta (np. świnie, ssaki morskie, konie, kotowate, psy, ptaki domowe i dzikie); zakażenie przenoszone drogą kropelkową (możliwe także zakażenie przez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub poprzez ręce). Wirusy grypy ptaków – rezerwuar: chory ptak; możliwe przeniesienie zakażenia na ludzi przez bezpośredni, bliski kontakt z chorym lub martwym ptakiem (dotykanie), spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa lub surowych jaj chorych ptaków.

Czynniki ryzyka zakażenia:

- 1) dłuższe przebywanie w bliskiej odległości (do 1,5 m) od chorego na grypę bez zabezpieczenia (maseczka na twarzy), kontakt twarzą w twarz bez maseczki;
- 2) kontakt bezpośredni z chorym lub zakażonym albo ze skażonymi przedmiotami;
- 3) niedostateczna higiena rąk;
- 4) dotykanie skażonymi rękoma okolicy ust, nosa, oczu;
- 5) przebywanie w dużych skupiskach ludzi, zwłaszcza w pomieszczeniach zamkniętych, w sezonie zachorowań na grypę.

Okres wylęgania i zakaźności: okres wylęgania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni). 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.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Nagłe wystąpienie objawów:

- 1) ogólnych (początkowo dominują) – gorączka, uczucie zimna, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowy), uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie;
- 2) ze strony układu oddechowego (ujawniają się zwykle po ~3 dniach choroby, gdy nasilenie objawów ogólnych jest mniejsze) – ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel;
- 3) innych (czasami) – objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka.

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.

Powikłania

- 1) zapalenie płuc:
 - a) pierwotne grypowe – nie obserwuje się ustępowania objawów grypy; prawdopodobnie druga po COVID-19 najczęstsza wirusowa przyczyna zapalenia płuc o ciężkim przebiegu w sezonie epidemicznym grypy, może przebiegać jako ARDS;
 - b) wtórne bakteryjne wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* lub *H. influenzae* – w okresie ustępowania objawów grypy lub w fazie rekonwalescencji (ponowna gorączka i nasilenie duszności, kaszlu, osłabienia);
- 2) angina paciorkowcowa;
- 3) zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej;
- 4) rzadko – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie mięśni (w skrajnych przypadkach z mioglobinurią i niewydolnością nerek), zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, sepsa i niewydolność wielonarządowa;
- 5) sporadycznie (zwykle u dzieci) zespół Reye'a – zwykle związany z przyjmowaniem preparatów kwasu acetylosalicylowego.

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań (w tym hospitalizacji i zgonu):

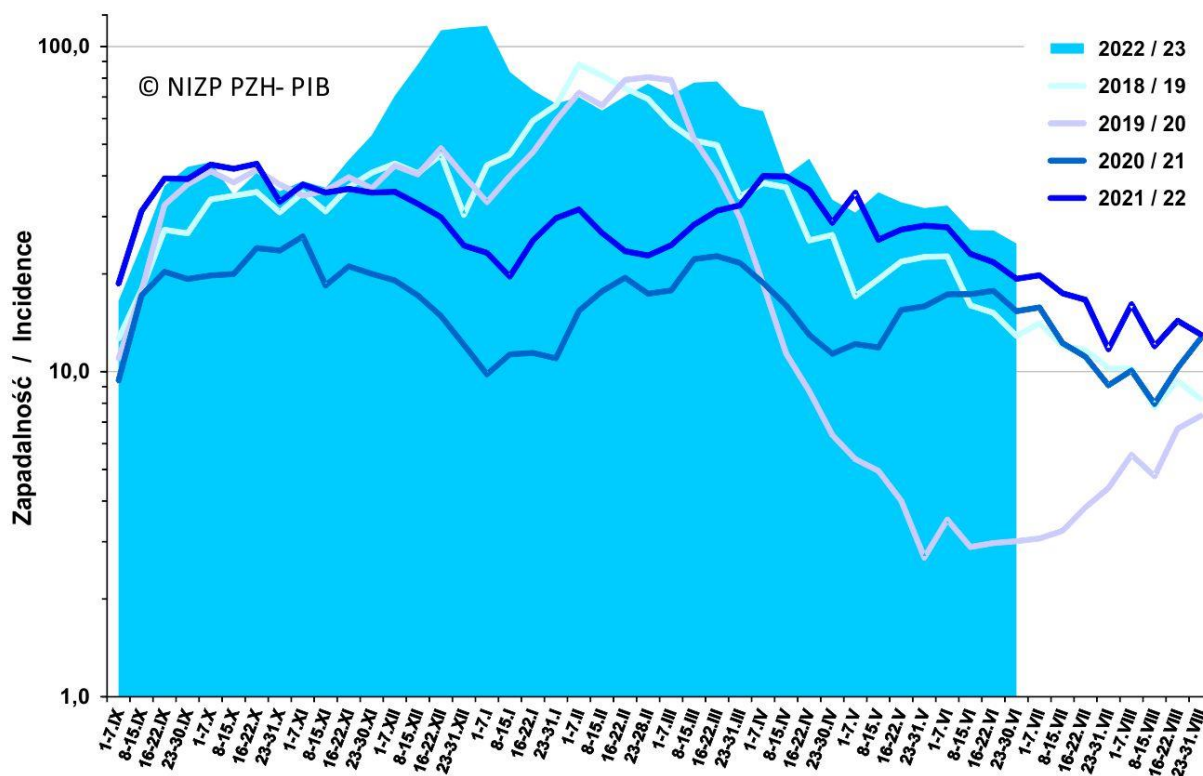
- 1) wiek ≥ 65 lat lub < 5 lat (zwłaszcza do 24. mż.)
- 2) ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tyg. połogu
- 3) otyłość olbrzymia (BMI ≥ 40 kg/m²)
- 4) niektóre przewlekłe choroby (bez względu na wiek): płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności (pierwotne, zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych (np. zaburzenia funkcji poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, nerwowo-mięśniowe).

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.1>. [dostęp: 14.08.2023 r.]

Epidemiologia

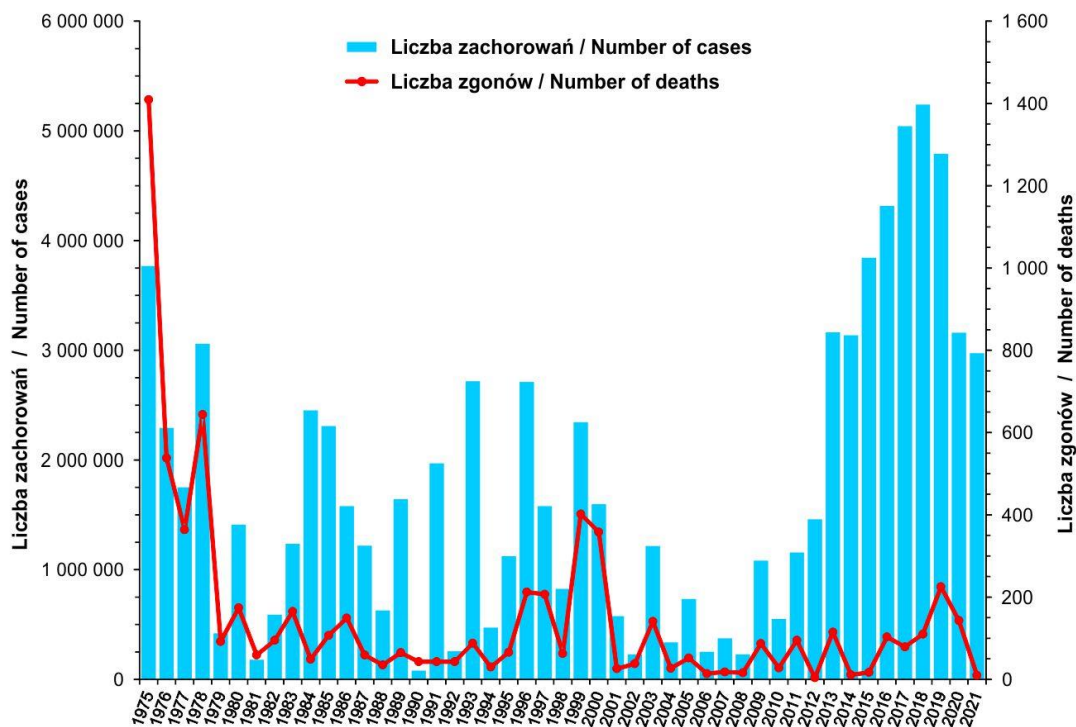
Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 2022 roku na podstawie wstępnych danych na stan w dniu 20.05.2023 r. [NIZP 2023]: liczba zachorowań na grypę i liczba podejrzeń zachorowania na grypę ogółem wyniosła 4 703 128 (zapadalność 12 433,1 / na 100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 20 434 osób (0,43% wszystkich chorujących). W 2022 nie odnotowano przypadków grypy ptaków typu A/H5 lub A/H5N1 u ludzi.

Na poniższych rysunkach przedstawiono aktualne (na dzień 14.08.2023 r.) dane dot. zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a także dot. liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz liczbę zgonów z powodu grypy w latach 1975-2021 publikowane przez NIZP.



Rysunek 1. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grype. Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2022/23 w porównaniu z sezonami 2018/19 - 2021/22

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 14.08.2023 r.]



Rysunek 2. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grype oraz liczba zgonów z powodu grypy w latach 1975-2021

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 14.08.2023 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane GUS

Populację wnioskowaną stanowią *de facto* wszystkie osoby w Polsce powyżej 6 miesięcy życia (z pominięciem osób, u których szczepionka jest obecnie finansowana). Zgodnie z danymi GUS [GUS 2022] całkowita liczba ludności w Polsce w 2021 roku wyniosła 37 907 704 osób (stan na 31.12.2021 r., na podstawie bilansów).

Przyjęto że liczba dzieci poniżej 6 m.ż. będzie odpowiadać połowie liczby urodzeń w 2021 roku, tj. $1/2 \cdot 332\,731 = 166\,366$ dzieci. Różnica między całkowitą liczbą ludności w Polsce, a oszacowaną liczbą dzieci poniżej 6 m.ż. życia stanowi odpowiada liczebności populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku VaxigripTetra, tj. 37 741 338 osób

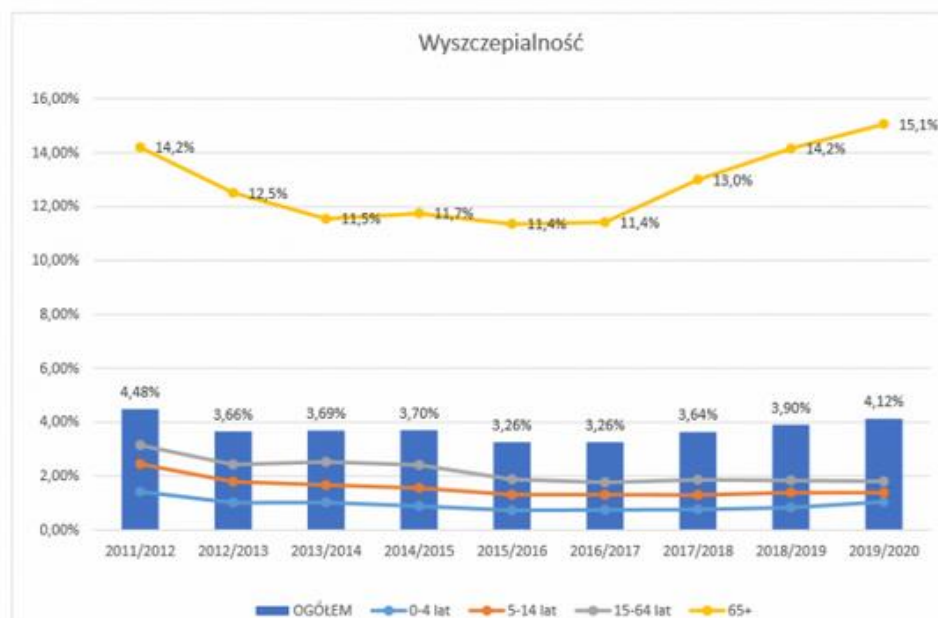
Wyszczepialność

Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy⁷ w sezonie 2022/2023 zostało zrealizowanych około 2,1 mln szczepień (wyszczepialność na poziomie ok. 5,7% populacji) co oznacza 19% spadek względem poprzedniego sezonu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyszczepialność. Szczepienia przeciw grypie. Sezony 2019/30 - 2022/23

	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
RYNEK PRYWATNY	1 554 000	1 614 439	1 930 088	2 150 000
apteki	849 000	916 439	1 311 000	1 536 000
placówki medyczne	705 000	698 000	619 088	614 000
RYNEK PUBLICZNY	17 000	686 380	711 000	0
TOTAL	1 571 000	2 300 819	2 641 088	2 150 000
Wzrost		46%	15%	-19%
Wyszczepialność POP	4,19%	6,02%	6,90%	5,65%

Zgodnie z danymi Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy⁸ wyszczepialność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych jest różna. Największy poziom zaszczepienia przeciw grypie obserwowana jest u osób powyżej 65 r.ż. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Średnie poziomy zaszczepienia populacji w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011-2020

⁷ <https://opzq.pl/spadek-liczby-szczepien-przeciw-grypie-w-sezonie-2022-2023-o-niemal-20-ekspertow-konieczne-jest-skroczenie-sciezki-pacjenta-i-zmiany-systemowe/> [dostęp: 16.08.2023 r.]

⁸ <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jaki-jest-poziom-zaszczepienia-przeciw-grypie-w-polsce/> [dostęp: 16.08.2023 r.]

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób, u których zastosowano szczepionkę przeciw grypie, liczby zrefundowanych szczepionek oraz kosztów poniesionych na ich refundację w latach 2018-2021. Dane za rok 2022 na temat liczby zrefundowanych szczepionek oraz kosztów poniesionych na ich refundację uzupełniono na podstawie Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r⁹. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

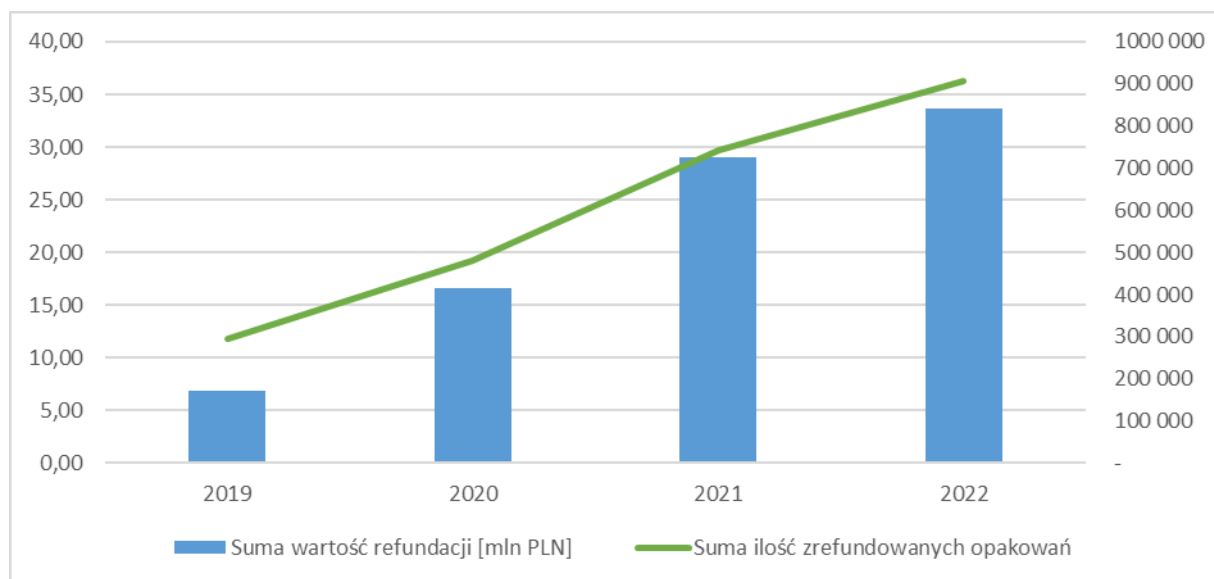
Tabela 6. Liczba pacjentów, liczba zrefundowanych szczepionek oraz koszty poniesione na ich refundację w latach 2018-2022 wg danych NFZ

Szczepionka (EAN)	Parametr	2019	2020	2021	2022
Fluenz Tetra (5000456061346)	Liczba pacjentów	-	10 600	12 006	bd
	Ilość zrefundowanych szczepionek	-	17 324	16 433	23 991
	Wartość refundacji [PLN]	-	829 270	780 121	1 130 216
VaxigripTetra (5909991302108; 5909991302115; 5909991302139)	Liczba pacjentów	289 010	271 827	466 744	bd
	Ilość zrefundowanych szczepionek	291 656	385 850	650 196	868 555
	Wartość refundacji [PLN]	6 762 262	13 997 770	26 315 073	32 070 100
Influvac Tetra (5909991347352; 5909991347345)	Liczba pacjentów	2 248	77 384	74 962	bd
	Ilość zrefundowanych szczepionek	2 270	77 489	75 376	15 768
	Wartość refundacji [PLN]	100 924	1 803 801	1 978 385	414 594
Suma	Liczba pacjentów	291 258	359 811	553 712	bd
	Ilość zrefundowanych szczepionek	293 926	480 663	742 005	908 314
	Wartość refundacji [PLN]	6 863 186	16 630 841	29 073 579	33 614 910

bd – brak danych

Jeden pacjent może przyjąć szczepionkę więcej niż jeden raz w ciągu roku.

W tabeli pominięto dane refundacyjne dla szczepionki Influvac (w 2019 roku zaszczepiono nią 14 osób – wartość refundacji 633,00 PLN; w 2021 roku 1 osoba – wartość refundacji 51,52 PLN).



Rysunek 4. Liczba zrefundowanych szczepionek oraz ich koszt wg danych NFZ w latach 2019-2022

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16 sierpnia 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyk przeciw grypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Advisory Committee on Immunization Practices — United States, <https://www.cdc.gov/>;
- American Academy of Emergency Medicine, <https://www.aaem.org/>;
- American Academy of Pediatrics, <https://www.aap.org/en/>,

⁹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv.6627.html> [dostęp: 29.08.2023 r.]

- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI), <https://www.health.gov.au/committees-and-groups/australian-technical-advisory-group-on-immunisation-atagi>,
- Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.cdc.gov/>;
- European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/en/>;
- European Centre for Disease Prevention and Control, <https://www.ecdc.europa.eu/en/>,
- Government departments UK, <https://www.gov.uk/>;
- Infectious Diseases Society of America, <https://www.idsociety.org/>;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation, <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>;
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, <https://www.klrwp.pl/pl/>;
- National Advisory Committee on Immunization, <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy, <https://opzq.pl/>;
- WHO, <https://www.who.int/>.

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie zalecanych szczepień przeciwko grypie w populacji ogólnej w zależności od grupy wiekowej.

Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 8 dokumentów polskich, europejskich i światowych towarzystw naukowych, pochodzących z ostatnich pięciu lat. Poszukiwano informacji, w jakich grupach wiekowych zalecane są szczepienia na grypę w populacji ogólnej (wyłączając m.in. pacjentów z grup ryzyka, kobiety w ciąży, pracowników ochrony zdrowia). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne w zakresie szczepień na grypę w populacji ogólnej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019	<p>Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygen różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019 szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Stosowana wcześniej szczepionka trójwalentna zawierała dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B. Z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być od 10 do 20% większa w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi. Ponieważ wirus grypy podlega szybkim zmianom antygenowym, konieczne jest coroczne powtarzanie szczepień aktualizowanymi szczepionkami.</p> <p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6 miesiąca życia [I, A]; • Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych [I, A]; • Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych [I, A]. <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.</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 (względy epidemiologiczne).</p> <p>Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane.</p> <p>Sposób podawania szczepionki przeciwko grypie uzależniony jest od wieku pacjenta i rodzaju szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli – domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnice; • niemowlęta od 6. miesiąca życia oraz małe dzieci – domięśniowo w przednio-boczną część uda; • donosowo w przypadku szczepionki żywej, atenuowanej. <p>Szczepionki nie można podawać dożylnie.</p> <p>Dawkowanie szczepionki VaxigripTetra:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci od 6 m.ż. do 36 m.ż. – 0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego 2 dawkami w przeszłości – 1 dawka); • dzieci od 3. r.ż. do 8. r.ż. – 0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego w przeszłości 2 dawkami – 1 dawka); • dzieci od 9. r.ż. i młodzież do 18. r.ż. – 0,5 ml (1 dawka); • dorośli – 0,5 ml (1 dawka). <p>Zgodnie z treścią wytycznych do szczepionek przeciwko grypie dostępnych w Polsce należą: Influvac Tetra (czterowalentna podjednostka, tzw. subunit), VaxigripTetra (czterowalentna z rozszczepionym wirionem, tzw. split) oraz Fluenz Tetra (czterowalentna, żywa atenuowana).</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> <i>I: istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, skuteczna i przydatna.</i></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u> <i>A: Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>nie podano</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu zwalczania Grypy 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia. • Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka. • Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów. • Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu. • W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być zaszczepieni, lub występuje ryzyko braku odpowiedzi na szczepienie, a są w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należy stosować strategię kokonową (szczepienie osób z bliskiego otoczenia). <p>Szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim należą do szczepionek inaktywowanych typu subunit (podjednostkowe) lub split (z rozszczepionym wirionem). Według dostępnych danych – nie ma różnic w ich immunogenności. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce to Vaxigrip, VaxigripTetra, Influvac oraz Influvac Tetra. W obecnym sezonie dostępne są tylko szczepionki 4-walentne (Tetra). Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV: Fluenz Tetra), zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż.</p> <p>Rekomendujemy coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia pod warunkiem braku bezwzględnych przeciwwskazań. Szczepienia przed każdym sezonem grypowym powinny przede wszystkim stosować osoby narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań, jak też – ze względów epidemiologicznych – osoby, które mogą przyczynić się do przeniesienia wirusa grypy na osoby należące do grup ryzyka. Szczepieniami powinno się ponadto objąć służby świadczące podstawowe usługi na rzecz społeczności lokalnych oraz osoby mające bezpośredni kontakt z drobiem ze względu na zwiększone ryzyko ptasiej grypy.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> <i>nie podano</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2023/2024 w Wielkiej Brytanii</u></p> <p>W przypadku szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych zaleca się stosowanie następujących szczepionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aQIV); • wysokodawkowych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (QIV-HD); • czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (QIVr). <p>Dostępne dowody wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania aQIV lub QIV-HD u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze standardową dawką inaktywowanych trójwartentnych i czterowalentnych szczepionek pochodzących z hodowli jaj (TIVe / QIVe). Jeśli aQIV, QIV-HD lub QIVr nie są dostępne, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc) jest uważana za akceptowalną alternatywę i jest odpowiednia do stosowania w tej grupie wiekowej. W tej grupie wiekowej preferuje się szczepionkę QIVc zamiast standardowych szczepionek przeciwko grypie z hodowli jaj (TIVe / QIVe). JCVI nie zaleca stosowania standardowych szczepionek przeciw grypie z hodowli jaj u osób starszych.</p> <p>W przypadku szczepienia osób dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (QIVr); • czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne, z zastrzeżeniem poniższych uwag. <p>W oparciu o dostępne dowody Komitet zdecydowanie preferuje szczepionki QIVc i QIVr zamiast QIVe i są to szczepionki z wyboru dla tej grupy. Czterowalentną szczepionkę inaktywowaną z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie, jeśli inne opcje nie są dostępne, ponieważ jakkolwiek wpływ adaptacji komórek jajowych będzie prawdopodobnie ograniczony do sezonów, w których sezon grypowy jest zdominowany przez dobrze dopasowane szczepy H3N2.</p> <p>Powyższe zalecenie dotyczy również osób dorosłych w wieku od 50 do 64 lat, które nie należą do grupy ryzyka klinicznego, jeśli program tymczasowego zaostrzenia grypy będzie kontynuowany w 2023/24.</p> <p>U tych dzieci w wieku od 2 do 18 lat, dla których LAIV nie jest odpowiedni, JCVI zaleca stosowanie QIVc. W związku z tym JCVI zaleca poniższe szczepionki przeciw grypie w następującej kolejności preferencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (LAIV); • czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc); <p>Czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.</p> <p>W przypadku szczepienia dzieci w wieku poniżej 2 lat z grupy ryzyka JCVI zaleca stosowanie następującej szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc). <p>Jest to zalecenie poza wskazaniami rejestracyjnymi, które jest poparte niepublikowanymi danymi, które wykazują równoważną immunogenność i bardzo podobny profil bezpieczeństwa QIVc w porównaniu z QIVe u dzieci w wieku poniżej dwóch lat. Czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.</p> <p>Ponadto, zalecane są szczepienia pacjentów w wieku 50-65 lat, natomiast pomimo, iż korzyści zdrowotne są oczywiste, nie ma pewności, czy szczepienie pacjentów w tej grupie wiekowej będzie efektywne kosztowo.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2022/23 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wszystkie osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione corocznie. Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne wśród osób, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych. W sytuacji, gdy dostępność szczepionek jest ograniczona, szczepienia powinny koncentrować się na szczepieniach osób z grupy podwyższonego ryzyka powikłań medycznych związanych z ciężką postacią grypy, u których nie występują przeciwwskazania.</p> <p>Szczepionki IIV4 lub RIV4 (w zależności od wieku osób) są odpowiednie dla osób ze wszystkich grup ryzyka. LAIV4 nie jest zalecany dla niektórych populacji, w tym niektórych z wymienionych grup. Odnotowano przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania LAIV4.</p> <p>Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy:</p> <p>W tej populacji zatwierdzono pięć szczepionek IIV4. Cztery z tych szczepionek są z hodowli jaj (Afluria Quadrivalent, Fluarix Quadrivalent, Flulaval Quadrivalent i Fluzone Quadrivalent), a jedna jest oparta na hodowli komórkowej (Flucelvax).</p> <p>Alternatywnie, zdrowe dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy (≥ 2 lata) mogą otrzymać LAIV4. Szczepionka LAIV4 nie jest zalecana dla niektórych populacji i nie jest zatwierdzona wśród dzieci w wieku < 2 lat. Szczepionka RIV4 nie jest zatwierdzona wśród dzieci w wieku < 18 lat.</p> <p>Kobiety w ciąży:</p> <p>ACIP i Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów zalecają, aby kobiety w ciąży lub kobiety mogące być w ciąży lub po porodzie w sezonie zachorowań na grype otrzymały szczepionkę przeciw grypie. W tym celu można użyć dowolnej, zalecanej i odpowiedniej do wieku IIV4 lub RIV4. Szczepionki LAIV4 nie należy stosować w czasie ciąży, ale można ją stosować po porodzie. Istnieje znacznie mniejsze doświadczenie z niedawno zarejestrowanymi IIV (np. szczepionkami czterowalentnymi i szczepionkami opartymi na hodowlach komórkowych) podczas ciąży niż z wcześniej dostępnymi produktami. W przypadku szczepionki RIV (dostępnej jako RIV3 w latach 2013–2014 do 2017–2018 i jako RIV4 od 2017–2018) dane są ograniczone do zgłoszeń ciężych występujących przypadkowo podczas badań klinicznych, raportów Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) i rejestrów ciąży.</p> <p>Starsi dorośli:</p> <p>ACIP zaleca, aby dorośli w wieku ≥ 65 lat otrzymywali jedną z następujących szczepionek przeciw grypie z wyższą dawką lub z adiuwantem: czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (HD-IIV4), czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (RIV4) lub czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aIIV4). Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna należy podać inną odpowiednią dla wieku szczepionkę przeciw grypie. Warto zauważyć, że na sezon 2020-2021 wprowadzono czterowalentne szczepionki wysokodawkowe (HD-IIV4) i szczepionki z adiuwantem (aIIV4). Trójwalentne szczepionki nie są już dostępne. Dane podsumowujące porównania nowszych preparatów czterowalentnych w stosunku do SD-IIV4 bez adiuwantu z potwierdzonymi laboratoryjnie wynikami grypy nie są jeszcze dostępne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wysokodawkowa inaktywowana szczepionka przeciw grypie (HD-IIV4) oraz inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aIIV4) nie są zatwierdzone dla osób w wieku <65 lat.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przestali formularz Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów.</p>
<p>American Academy of Pediatrics (AAP) 2022/23 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia AAP dotyczące szczepionek przeciw grypie</u></p> <p>Amerykańskie Towarzystwo Pediatrii zaleca szczepionkę przeciwko grypie wszystkim pacjentom w wieku 6 miesięcy i starszym, włączając dzieci i młodzież w sezonie grypowym 2022/2023.</p> <ul style="list-style-type: none"> AAP zaleca szczepienie przeciwko grypie wszystkich osób w wieku 6 miesięcy i starszych, w tym dzieci i młodzieży, w sezonie grypowym 2022–2023. AAP rekomenduje każdą licencjonowaną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla wieku i stanu zdrowia i nie preferuje jednego produktu nad drugim, w tym szczepionki IIV lub żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (LAIV). Można podawać dowolny produkt, który jest odpowiedni i łatwo dostępny, aby wykorzystać wszystkie możliwości szczepienia przeciwko grypie i osiągnąć jak największy zasięg w tym sezonie. IIV lub rekombinowana szczepionka przeciw grypie (RIV) (jeśli jest odpowiednia dla wieku) jest odpowiednim wyborem dla niektórych osób, w tym osób z obniżoną odpornością. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat, które otrzymały szczepionkę przeciw grypie po raz pierwszy lub które otrzymały tylko 1 dawkę (przed 1 lipca 2022 r.), lub których status szczepień jest niezny, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki przeciw grypie w odstępie co najmniej 4 tygodni. Dawki podane do 4 dni przed sugerowanym minimalnym odstępiem należy uznać za dopuszczalne. Wszystkie pozostałe dzieci powinny otrzymać 1 dawkę w tym sezonie. Należy podać całkowitą liczbę pełnych dawek odpowiednią dla wieku. Jeśli dziecko zostało nieumyślnie zaszczepione preparatem zatwierdzonym tylko dla starszych dzieci lub dorosłych, dawkę należy uznać za ważną. Jeśli dziecku w wieku 36 miesięcy lub starszemu przypadkowo podano mniejszą dawkę niż zalecana (np. 0,25 ml), należy podać dodatkową dawkę 0,25 ml, aby jak najszybciej podać pełną dawkę 0,5 ml. Dawki 0,5 ml jakiegokolwiek IIV nie należy dzielić na 2 oddzielne dawki 0,25 ml. Gdy dziecko wymaga 2 dawek szczepionki w danym sezonie, dawki nie muszą być tej samej marki. Dziecko może otrzymać kombinację IIV i LAIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku i stanu zdrowia. IIV (lub RIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku) można podawać jednocześnie lub w dowolnym momencie przed lub po innych inaktywowanych lub żywych szczepionkach. LAIV można podawać jednocześnie z innymi żywymi lub inaktywowanymi szczepionkami. Jeśli szczepionka nie zostanie podana jednocześnie, pomiędzy podaniem LAIV i innych żywych szczepionek nie doustnych powinny upłynąć 4 tygodnie. Dopuszczalny jest 4-dniowy okres karencji. Kobiety w ciąży mogą otrzymać IIV (lub RIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku) w dowolnym momencie ciąży, aby chronić siebie i dziecko. Kobiety, które nie otrzymały szczepionki w czasie ciąży, powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie przed wypisem ze szpitala. Szczepienie przeciw grypie w okresie karmienia piersią jest bezpieczne dla matek i ich dzieci. AAP popiera obowiązkowe szczepienia przeciwko grypie personelu medycznego jako kluczowy element zapobiegania grypie i ograniczania zakażeń wirusem grypy związanych z opieką zdrowotną. <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy złożyli oświadczenia dotyczące konfliktu interesów w Amerykańskiej Akademii Pediatrii. Wszelkie konflikty zostały rozwiązane w drodze procedury zatwierdzonej przez Radę Dyrektorów.</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2023 (Kanada)</p>	<p>Po dokonaniu przeglądu dostępnych dowodów dotyczących powtarzanych szczepień przeciw grypie sezonowej, NACI ustaliło, że nie odnotowano znaczącej różnicy w skuteczności lub efektywności szczepień między szczepieniami w dwóch kolejnych sezonach w porównaniu ze szczepieniami tyko w ostatnim sezonie w czasie badania.</p> <p>Wiele źródeł wskazuje, że powtarzane szczepienie przeciwko grypie, w tym w ostatnich sezonach, jest bardziej skuteczne niż brak szczepienia w ostatnim sezonie.</p> <p>NACI mocno rekomenduje, aby sezonowa szczepionka na grype była proponowana corocznie wszystkim pacjentom w wieku 6 miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki, niezależnie od tego, czy stosowali oni szczepionkę na grype w poprzednich sezonach.</p> <p>Ponieważ ryzyko jest wyższe w niektórych miejscach i dla niektórych osób, szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne dla następujących grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> osób z wyższym ryzykiem ciężkiej choroby, hospitalizacji i powikłań związanych z grypą; osób, które mogą przenosić grype na osoby z grupy podwyższonego ryzyka; osób świadczących podstawowe usługi społeczne; osób mających bezpośredni kontakt z drobiem, które mogły zarazić się ptasią grypą. <p>NACI zobowiązuje się do monitorowania zmieniających się dowodów i w razie potrzeby aktualizuje wytyczne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) 2023 (Australia)</p>	<p><u>Zalecenia ATAGI dotyczące szczepień przeciwko grypie na rok 2023</u></p> <p>Szczepionki przeciwko grypie są najważniejszym czynnikiem zapobiegającym grypie i jej powikłaniom. Zaleca się je wszystkim osobom w wieku ≥ 6 miesięcy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie jest najważniejszym środkiem zapobiegania grypie i jej powikłaniom. Jest ono zalecane dla wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesięcy. • Szczepionki przeciw grypie mogą być podawane jednocześnie (podawane tego samego dnia) z każdą szczepionką przeciwko COVID-19. • W przypadku osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zarówno szczepionka z adiuwantem (Fluad® Quad), jak i wysoka dawka szczepionki przeciw grypie (Fluzone High Dose Quadrivalent) są bardziej zalecane niż standardowa szczepionka przeciw grypie. Nie ma preferencji do stosowania pomiędzy Fluad® Quad lub Fluzone High-Dose Quadrivalent w tej grupie wiekowej. <p>Szczepionki czterowalentne są bardziej zalecane niż standardowe szczepionki przeciw grypie u osób w wieku >65 lat. Nie odnotowano preferencji w stosowaniu pomiędzy Fluad Quad, a Fluzone High-Dose Quadrivalent.</p> <p>Do szczepionek przeciwko grypie sezonowej zarejestrowanych i dostępnych do użytku w Australii w 2023 r. należą: VaxigripTetra, Fluarix Tetra, Afluria Quad, FluQuadri, Flucelvax Quad, Fluad Quad, Fluzone High-Dose Quad. Szczepionka VaxigripTetra zarejestrowana jest w całej populacji tj. u dzieci od 6. miesiąca życia, młodzieży i dorosłych.</p> <p>Uprawnienia do szczepień przeciwko grypie finansowanych przez Narodowy Program Szczepień Ochronnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie przeciw grypie jest zalecane i finansowane dla wszystkich dzieci w wieku od 6 miesięcy do <5 lat i wszystkich dorosłych w wieku ≥ 65 lat. • Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest również zalecane dla wszystkich osób w wieku od 5 do <65 lat, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań grypy (wszyscy Aborygeni i mieszkańcy wysp w Cieśninie Torresa; osoby, które mają określone schorzenia; kobiety w ciąży.) <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>World Health Organization (WHO) 2022 (Świat)</p>	<p>Szczepionki QIV, które zawierają obie linie wirusa grypy B, stają się coraz bardziej dostępne. Dlatego krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie nie powinny być ograniczone do TIV. W sezonach grypowych z wysokim krążeniem wirusa grypy B szczepionki QIV mogą zapewnić lepszą ochronę niż szczepionki TIV. Zależy to jednak od dopasowania linii wirusa grypy B w TIV i krążących wirusów B, a także od poziomu ochrony przed szczepem krzyżowym między liniami wirusa grypy B. Kraje powinny ustanowić kontekstowe procesy decyzyjne, które uwzględniają krajowe dane dotyczące chorób, obciążeń ekonomicznych i dostępności różnych produktów, aby określić, czy potencjalne korzyści zdrowotne przewyższają koszty przejścia z TIV na QIV.</p> <p>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. trójwartentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie), które są szerzej dostępne. Inne szczepionki (np. szczepionki przeciw grypie o wysokiej dawce lub zawierające adiuwant) przyniosły pewne korzyści niektórym grupom, ale ich stosowanie może skutkować mniejszą liczbą dostępnych szczepionek dla innych grup.</p> <p>Wiele produktów i preparatów szczepionek jest skutecznych i bezpiecznych oraz zatwierdzonych do stosowania w określonych populacjach. Skuteczność różni się w zależności od rodzaju szczepionki oraz podobieństwa antygenowego szczepionki i krążących szczepów. LAIV nie są obecnie zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat i dorosłych, w tym osób starszych i osób z chorobami współistniejącymi, ponieważ nie wykazano spójnie VE w tych grupach wiekowych. Ponieważ LAIV jest szczepionką zawierającą żywe wirusy, a dane dotyczące jej podawania kobietom w ciąży oraz związanego z tym ryzyka dla matki i płodu są ograniczone, LAIV nie jest również zalecana w czasie ciąży. Szczepionki wysokodawkowe i szczepionki z adiuwantem mogą być stosowane u osób starszych w miejscach, w których są dostępne i mogą zapewnić lepszą ochronę.</p> <p>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. obciążenie systemów opieki zdrowotnej i zmniejszenie transmisji wirusa.</p> <p><u>Osoby z chorobami współistniejącymi:</u></p> <p>Wszystkie obecnie dostępne szczepionki przeciw grypie sezonowej, zatwierdzone i odpowiednie dla wieku danych osób, wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy rozważyć szczepienie tych osób.</p> <p><u>Starsi dorośli:</u></p> <p>Dostępne tradycyjne szczepionki na grypę są mniej skuteczne u starszych dorosłych w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Pomimo to, szczepionki są najbardziej efektywnym narzędziem z zakresu zdrowia publicznego dostępnym w celu ochrony starszych dorosłych przed powikłaniami grypy i śmiertelnością z jej powodu. Z tego powodu rekomenduje się coroczne szczepienie na grypę starszych dorosłych. Wszystkie dostępne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>obecnie inaktywowane i rekombinowane szczepionki przeciw grypie sezonowej wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy je rozważyć u osób starszych.</p> <p>Wysokie dawki rekombinowanych i adiuwantowanych szczepionek wykazały wyższą skuteczność szczepionki lub skuteczność przeciwko chorobie objawowej, z nieznacznie zwiększoną reaktogennością niż standardowe szczepionki inaktywowane u osób starszych, chociaż istnieją pewne ograniczenia w danych. Jeżeli szczepionki te będą dostępne i przystępne cenowo dla krajów, należy je zalecać, o ile ich stosowanie nie zagraża możliwości zapewnienia szczepień przeciwko grypie innym grupom docelowym. Korzystanie z tych produktów dla osób starszych może zapewnić dodatkową ochronę tej szczególnie wrażliwej grupie.</p> <p><u>Kobiety w ciąży:</u></p> <p>Szczepionki przeciw grypie są bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakażeniom u ciężarnych, powikłaniom w trakcie ciąży i zakażenia grypą u dziecka w jego pierwszych miesiącach życia. Można zastosować dowolną z dostępnych obecnie inaktywowanych lub rekombinowanych szczepionek przeciw grypie sezonowej, dopuszczonych do stosowania w zależności od wieku, ponieważ wykazano korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia. Szczepienie można wykonać na każdym etapie ciąży, najlepiej przed rozpoczęciem sezonu grypowego. Ryzyko zakażenia grypą matki, a tym samym płodu, jest wyższe niż ryzyko związane z podaniem inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, której bezpieczeństwo jest dobrze udokumentowane.</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Szczepionki na grypę są skuteczne i bezpieczne u dzieci od 6 miesiąca życia. Dzieci poniżej 6 miesięcy są chronione przez przeciwciała matki nabyte w okresie płodowym. Istnieją udokumentowane korzyści szczepionek w porównaniu z brakiem szczepień w obecnym sezonie.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Skróty: **AAP** - American Academy of Pediatrics; **ACIP** - Advisory Committee on Immunization Practices; **ATAGI** - Australian Technical Advisory Group on Immunisation; **aQIV** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (ang. adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine); **HD-IIV4** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (ang. high dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **IIV4** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **JCVI** - Joint Committee on Vaccination and Immunisation; **LAIV** - szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine, quadrivalent); **LAIV4** – czterowalentna szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine, quadrivalent); **NACI** - National Advisory Committee on Immunization; **QIVc** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (ang. quadrivalent influenza cell-culture vaccine); **QIVe** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. egg-culture inactivated quadrivalent vaccines); **QIV-HD** – wysokodawkowa czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine); **QIVr** – czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent recombinant influenza vaccine); **RIV3** – trójwalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant influenza vaccine, trivalent); **RIV4** – czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant influenza vaccine, quadrivalent); **SD-IIV4** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (ang. standard dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **TIVe** – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. egg-culture inactivated trivalent vaccines); **VE** - skuteczność szczepionki (ang. Vaccine Efficacy); **WHO** - World Health Organization.

Wytyczne polskie (KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020), amerykańskie (ACIP 2022/23, AAP 2022/23), kanadyjskie (NACI 2023) oraz australijskie (ATAGI 2023) 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 (JCVI 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 bezspornie 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), które są szerzej dostępne. Inne szczepionki (np. szczepionki przeciw grypie z dużą dawką lub zawierające adiuwant) przyniosły pewne korzyści niektórym grupom, ale ich stosowanie może skutkować mniejszą liczbą dostępnych szczepionek dla innych grup.

Polskie wytyczne KLRwP 2019 zalecają stosowanie szczepionek czterowalentnych. W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania wnioskowanej technologii medycznej VaxigripTetra, które jest zgodne z dawkowaniem zawartym ChPL.

Do wnioskowanej technologii medycznej VaxigripTetra odniesiono się w wytycznych polskich KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020 oraz australijskich ATAGI 2023.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wytycznych zalecających szczepienia na grypę w populacji ogólnej w zależności od wieku pacjentów. Kolorem zielonym oznaczono grupy wiekowe, dla których szczepienia są zalecane.

Tabela 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zalecanych szczepień na grypę w populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych. Wskazanie „TAK” oznacza, że wytyczne zalecają szczepienie.

Rekomendowane szczepienie w grupie wiekowej	KLRwP (Polska)	PTMR/PTW/OPZG 2020 (FLU KOMPAS) (Polska)	JCVI 2022 (Wielka Brytania)	ACIP 2022 (Stany Zjednoczone)	AAP 2022 (Stany Zjednoczone)	NACI 2023 (Kanada)	ATAGI 2023 (Australia)	WHO 2022 (świat)
6 – 24 mies.	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
24 – 60 mies.	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5 – 6 lat	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6-18 lat	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
18 – 49 lat	TAK	TAK	NIE	TAK	nie dotyczy	TAK	TAK	NIE
≥50 lat	TAK	TAK	TAK (niższy priorytet)	TAK	nie dotyczy	TAK	TAK	NIE
>55 lat	TAK	TAK	TAK (niższy priorytet)	TAK	nie dotyczy	TAK	TAK	NIE
≥65 lat	TAK	TAK	TAK	TAK	nie dotyczy	TAK	TAK	TAK (starsi dorośli- wiek w zależności od ustaleń krajowych)

W uzupełnieniu wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe, poniżej przedstawiono fragment Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 w zakresie stosowania szczepień przeciw grypie. GIS zaleca szczepienie na grypę w populacji ogólnej u dzieci od 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku do 5 roku życia), a także u osób dorosłych powyżej 55 roku życia. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 9. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 w zakresie zalecanych szczepień przeciwko grypie [GIS 2022]

Droga podania szczepionki (według wskazań producenta szczepionki)	Szczepienie szczególnie zalecane w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Szczepienie szczególnie zalecane w związku z przesłankami epidemiologicznymi	Uwagi
Domięśniowo lub podskórnie	<ol style="list-style-type: none"> 1) osobom po transplantacji narządów; 2) przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i osobom dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i 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 immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, 	<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 (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); 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), pracownikom szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policji, 	Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tyko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.

	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.	wojska, straży granicznej, straży pożarnej; 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 pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.	
Donosowo	nie dotyczy	dzieciom i młodzieży w wieku od 24 miesiąca życia do 18 roku życia bez przeciwwskazań wskazanych w charakterystyce produktu leczniczego	

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. obecnie finansowane są trzy szczepionki przeciw grypie w ramach lista A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę”. Szczegóły dot. zakresu wskazań objętych finansowaniem oraz cen leków przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Zakres wskazań objętych refundacją szczepionek przeciw grypie [Obwieszczenie MZ]

Nazwa postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją
VaxigripTetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	<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.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego); <3>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.
Fluenc Tetra , aerazol do nosa, zawiesina, 1 dawka	<1>Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia; <2>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia.
Influvac Tetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Tabela 11. Szczegółowe dane kosztowe szczepionek podawanych parenteralnie objętych refundacją

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247,0, Szczepionki przeciw grypie	41,04	51,85	51,40	50%	26,15
Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą		40,61	51,40	51,40	50%	25,70

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Influvac Tetra, (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)</p> <p>Inne dopuszczone na terenie Polski szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) przeciw grypie, nieobjęte refundacją</p>	<p>„Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę objęte są produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne: VaxigripTetra, Influvac Tetra i Fluenz Tetra. Spośród nich we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. osób dorosłych i dzieci w wieku od ukończenia 6 miesięcy, bez konieczności wskazywania dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych finansowaniem objęty jest produkt leczniczy Influvac Tetra. Szczepionka Fluenz Tetra, która jest żywa, atenuowana, donosowa i przeznaczona dla dzieci i młodzieży, nie będzie stanowiła komparatora w rozważanej populacji.</p> <p>Populacja docelowa dla produktu leczniczego VaxigripTetra została sformułowana tak, by umożliwić finansowanie tej szczepionki w całym zakresie jej zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (rozszerzenie obecnych wskazań refundacyjnych). Ze względu na obecną refundację produktu leczniczego VaxigripTetra w populacji osób powyżej 65. roku życia, u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończenia 24 miesiąca życia do ukończenia 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia i wykonaną uprzednio ocenę w tych podgrupach populacja docelowa raportu (nieobjęta refundacją w stosunku do wszystkich zarejestrowanych wskazań obejmie osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży).</p> <p>Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę refundację w tak zdefiniowanej populacji docelowej innej czterowalentnej inaktywowanej (QIV) szczepionki przeciw grypie, należy przyjąć jako podstawowy komparator szczepionkę Influvac Tetra. Ponadto celem rozszerzenia oceny można za komparator dodatkowy przyjąć inne dopuszczone na terenie Polski szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) przeciw grypie, nieobjęte refundacją.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.</p>

Przyjęty komparator Influvac Tetra, stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych w populacji pacjentów zgodnych z wnioskowanym wskazaniem (wnioskowane rozszerzenie wskazania dla preparatu VaxigripTetra, tj. o osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych i z wyłączeniem kobiet w ciąży, przyczyni się do refundacji ocenianej szczepionki w tożsamej populacji jak dla przyjętego komparatora). Prawidłowo także przyjęto inne czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, nieobjęte refundacją, u pacjentów którzy samodzielnie finansują sezonowe szczepienie przeciwko grypie.

W chwili obecnej dopuszczenie do obrotu na terenie Polski posiadają:

- szczepionki czterowalentne inaktywowane o standardowym dawkowaniu (QIV-SD) Influvac Tetra, VaxigripTetra, Fluarix Tetra (nierefundowana);
- szczepionka czterowalentna inaktywowana wysokodawkowa (QIV-HD) Efluelda (nierefundowana);
- szczepionka czterowalentna inaktywowana z adiuwantem (aQIV) Fluad Tetra (nierefundowana);
- szczepionka czterowalentna żywa, atenuowana, donosowa (QLAIV) Fluenz Tetra.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV – quadrivalent influenza vaccine) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), celem objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań szczepionki będącej przedmiotem oceny.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o uwzględnione kryteria selekcji publikacji, w tym kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży).	Dopuszcza się włączenie prób prowadzonych w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników w populacji docelowej.	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV).	Wykluczano publikacje opisujące szczepionki czterowalentne inaktywowane o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki czterowalentne atenuowane, szczepionki czterowalentne wysokodawkowe, szczepionki czterowalentne rekombinowane, szczepionki trójwalentne..	Brak uwag.
Komparator	Influvac Tetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV). Dodatkowo – inne nier refundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie.	Wykluczano publikacje opisujące szczepionki z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki czterowalentne atenuowane, szczepionki czterowalentne wysokodawkowe, szczepionki czterowalentne rekombinowane, szczepionki trójwalentne.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • jakość życia; • immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA: <ul style="list-style-type: none"> - średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (GMT); - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); - odsetek serokonwersji; - odsetek seroprotekcji; • zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, 	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki.	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne kliniczne punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; <ul style="list-style-type: none"> • efektywność szczepionki (VE); • bezpieczeństwo. 		
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania bez grupy kontrolnej • Opisy przypadków i serii przypadków. • Badania nieopublikowane w pełnym tekście. 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań. Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej wymienionych poniżej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,

z zastosowaniem deskryptorów i słów kluczowych, które służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. Pozwoliło to uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu).

Przeszukiwano również abstrakty z doniesień konferencyjnych celem identyfikacji badań pełnotekstowych prezentowanych przez towarzystwa naukowe.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 19.06.2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza do uzyskania konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w wykorzystanych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategii wyszukiwania uwzględniono hasła dotyczące interwencji i komparatora, tj. Influvac Tetra, co mogło ograniczyć odnalezienie badań, w których badano inne nierefundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie (Fluarix Tetra, Efluelda, Fluad Tetra) wskazane jako przyjęte komparatory w analizie klinicznej Wnioskodawcy (szczegóły w rozdziale 3.6. niniejszej AWA).

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. wraz z przeszukaniem innych baz informacji stanowiących uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano hasła dotyczące wnioskowanej interwencji i typu badań (badania RCT oraz PS).

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.07.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wśród badań pierwotnych najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo VaxigripTetra (QIV) w ocenianym wskazaniu nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkty VaxigripTetra z Influvac Tetra. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym dane dotyczące efektywności praktycznej:

- Projekt DRIVE, ang. *Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness* (Bellino 2019, Stuurman 2020 i Stuurman 2021, dodatkowo publikacje DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020 i DRIVE 2021/2022), w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design*¹⁰ (TND) zarówno dla produktu VaxigripTetra, jak i wybranych dla niniejszej analizy komparatorów, czyli produktów Influvac Tetra i innych QIV przeciw grypie (dokładnie Fluarix Tetra). Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 64. roku życia podczas poszczególnych sezonów grypowych.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Minozzi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek przeciwko grypie (inaktywowane szczepionki trójwalentne i czterowalentne wytwarzane na zarodkach kurzych, a także szczepionki podawane śródskórnym, inaczej wysokodawkowe, adjuwantowe, rekombinowane oraz żywe atenuowane) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;
- Liang 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaczej czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV) na podstawie badań RCT.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań prowadzonych w ramach projektu DRIVE, który wykorzystano w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Projekt DRIVE 2017-2022* SEZON GRYPOWY 2018/2019: <i>DRIVE 2018/2019</i> + <i>Stuurman 2020</i> + <i>Bellino 2019</i>	Typ badania**: Projekt DRIVE, w którym analizowano w ramach badań typu TND. Przeanalizowano dane umożliwiające ocenę VE dla maksymalnie 13 różnych szczepionek przeciw grypie.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 6 miesięcy; • stwierdzenie ILI w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej, zgodnie z definicją ECDC bądź jako nagłego wystąpienia gorączki, objawów ze strony układu oddechowego i bólu stawów bądź SARI w trakcie hospitalizacji, zgodnie z definicją IMOVE+ 2017/18 lub zgodnie z definicją ECDC, bez nagłego wystąpienia; 	Skuteczność Efektywność szczepienia (VE, ang. vaccine effectiveness) zdefiniowano jako $100 \times (1 - OR)$, gdzie OR oznaczało szansę wystąpienia zaszczepienia u osób z potwierdzoną gripą w odniesieniu

¹⁰ „Badanie kliniczno-kontrolne typu *test-negative design* służy do analizy efektywności praktycznej szczepionki. Badanie obejmuje osoby, które zgłaszają się do lekarza i z typowymi dla danej choroby objawami. Pierwszym kryterium podziału jest fakt dokonania szczepienia, co klasyfikuje każdego pacjenta do grupy zaszczepionych lub niezaszczepionych. Następnie u wszystkich uczestników potwierdzana jest za pomocą diagnostyki laboratoryjnej obecność specyficznego czynnika patogennego, przeciwko któremu ma chronić szczepionka. Jest to drugie kryterium, które dzieli uczestników badania na osoby z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu. W ten sposób powstają cztery grupy, których liczebność może zostać wykorzystana do statystycznego wyznaczenia efektywności i ryzyka względnego szczepionki.”

Zródło: raport AOTMiT 2019 ws. Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej: <https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT> [dostęp: 30.08.2023 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SEZON GRYPOWY 2019/2020: <i>DRIVE 2019/2020 + Stuurman 2021</i></p> <p>SEZON GRYPOWY 2021/2022: <i>DRIVE 2021/2022</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant nr 777363), European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme, EFPIA</p>	<p>Liczba ośrodków:</p> <p>SEZON GRYPOWY 2018/2019: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Anglii) oraz 5 szpitali (w tym 2 sieci) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii oraz Włoch, dodatkowo w publikacji <i>Bellino 2019</i> przedstawiono oddzielne wyniki analizy z włoskiej sieci analizującej występowanie grypy.</p> <p>SEZON GRYPOWY 2019/2020: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (jedna w Austrii, dwie we Włoszech i jedna w Anglii) oraz 8 szpitali (w tym 3 sieci) z Finlandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch.</p> <p>SEZON GRYPOWY 2021/2022: 4 sieci jednostek podstawowej opieki zdrowotnej (Austria, Islandia, Włochy i Wielka Brytania) oraz 9 szpitali (w tym 4 sieci) z Islandii, Rumunii, Hiszpanii, Francji oraz Włoch.</p> <p>Interwencja: VaxigripTetra</p> <p>Komparator: Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra</p> <p>Czas obserwacji: Poszczególne sezony grypowe 2018/2019, 2019/2020 (okres obserwacji ograniczony do 29 lutego 2020 r. z uwagi na rozprzestrzenianie się epidemii SARS-CoV-2), 2021/2022.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pobranie wymazu do potwierdzenia laboratoryjnego grypy w ciągu < 8 dni po wystąpieniu objawów. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazanie do wykonania szczepienia przeciw grypie; osoby, u których w tym samym sezonie grypowym już potwierdzono jej wystąpienie i spowodowała ona wizytę w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej lub hospitalizację; w badaniach prowadzonych w szpitalach wykluczano osoby, które były hospitalizowane w ciągu < 48 godzin przed wystąpieniem objawów, a także u których objawy wystąpiły w ciągu ≥ 48 godzin po przyjęciu do szpitala. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>SEZON GRYPOWY 2018/2019: <u>Populacja ogólna:</u> Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej: N = 4467 Szpitale: N = 4884</p> <p><u>Wiek 18-64 lat:</u> Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej: n=2 036 Szpitale: n=1 095</p> <p>W populacji ogółem w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 178 (4,0%) osób, Influvac Tetra 7 (0,2%) pacjentów, a Fluarix Tetra 314 (7,0%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 216 (4,4%), 478 (9,8%) i 68 (1,4%) osób.</p> <p>SEZON GRYPOWY 2019/2020: <u>Wiek 18-64 lat:</u> Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej: n=2 241 Szpitale: n=1 057</p> <p>W podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 90 (4,0%) osób, Influvac Tetra 13 (0,6%) pacjentów, a Fluarix Tetra 53 (2,4%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 72 (6,8%), 37 (3,5%) i 19 (1,8%) osób.</p> <p>SEZON GRYPOWY 2021/2022: <u>Wiek 18-64 lat:</u> Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej: n=1 629 Szpitale: n=833</p> <p>W podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 154 (9,4%) osób, Influvac Tetra 51 (3,1%) pacjentów, a Fluarix Tetra 4 (0,2%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 129 (1,5%), 21 (2,4%) i 0 (0%) osób.</p>	<p>do osób bez potwierdzonej grypy.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie badano.

*W raporcie przedstawiającym wyniki efektywności szczepionek przeciwko grypie w sezonie 2017/2018 nie odnaleziono osobnych informacji dla produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia, z kolei w raporcie DRIVE 2020/2021 nie podano rezultatów dotyczących ogółem efektywności szczepionek z uwagi na niską zachorowalność na grupę w Europie w sezonie 2020/2021, co uniemożliwiło obliczenie VE w badaniach TND, stąd efektywność szczepionek przeciw grypie z sezonów 2017/2018 oraz 2020/2021 nie została opisana.

**W ramach projektu dla poszczególnych analizowanych sezonów grypowych w odnalezionych publikacjach zaprezentowano także wyniki zależne od wieku uzyskane w populacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Finlandii wśród pacjentów w wieku od ≥6 miesięcy do 6 lat i od 65 do 100 lat – nie stanowili oni jednak grup docelowych dla niniejszego raportu, dlatego rezultaty ich dotyczące nie zostały opisane.

Skróty: ECDC – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Centre for Disease Prevention and Control); ILI – choroby grypopodobne (ang. influenza-like illness), SARI – ostre zakażenie dróg oddechowych o ciężkim przebiegu (ang. severe acute respiratory infection), TND – badanie typu test-negative design), VE - efektywność szczepienia (ang. vaccine effectiveness)

Charakterystyka pacjentów w badaniach

W odnalezionych publikacjach dla sezonu grypowego 2019/2020 podano odrębne charakterystyki kliniczne i demograficzne dla osób w wieku 18-64 lat, którzy stanowili grupę zbliżoną do docelowej populacji niniejszego raportu, z kolei w przypadku sezonu 2018/2019 dostępne były dane dla populacji ogółem.

Zestawienie najważniejszych, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, danych dotyczących wyjściowej charakterystyki pacjentów w poszczególnych sezonach grypowych w obrębie analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej lub szpitali przedstawiono w poniższej tabeli – zaprezentowano informacje uwzględniające łącznie przypadki i kontrole.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka pacjentów uwzględnionych w projekcie DRIVE

Parametr	Sezon grypowy 2018/2019*		Sezon grypowy 2019/2020		Sezon grypowy 2021/2022	
	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
Liczba osób w wieku 18-64 lat z populacji ogólnej (%)	2 036 (45,6)	1 095 (22,4)	2 241(45,2)	1 057 (25,6)	1 629 (50,6)	833 (27,0)
w tym liczba przypadków/ liczba kontroli	814/ 1 222	371/ 724	838/ 1 403	331/ 726	181/ 1 448	206/ 677
Liczba mężczyzn (%)	2315 (51,8)	2579 (52,8)	1069 (47,7)	509 (48,2)	Brak danych	
Co najmniej jedna choroba przewlekła (%)	928 (20,8)	3158 (64,7)	541 (24,1)	662 (62,6)		
Ciąża	15 (0,7)	25 (1,1)	16 (1,4)	25 (4,6)		
Zaszczepienie w poprzednim sezonie (%)	285 (6,4)	1502 (30,8)	187 (8,3)	221 (20,9)		
0 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy (%)	418 (9,4)	bd.	356 (15,9)	64 (6,1)		
1-5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	1756 (39,3)	bd.	845 (37,7)	81 (7,7)		
> 5 wizyt w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej w ciągu 12 miesięcy	312 (7,0)	bd.	109 (4,9)	32 (3,0)		
0 hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	2311 (47,3)	1325 (59,1)	501 (47,4)		
1-2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	1086 (22,2)	46 (2,1)	275 (26,0)		
> 2 hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd.	337 (6,9)	2 (0,1)	63 (6,0)		

*przedstawione liczebności i odsetki dotyczące poszczególnych parametrów pochodzą z populacji ogólnej

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do przeglądu z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Niskie oceny wynikały m.in. z braku uzasadnienia wyboru rodzaju badań włączonych do PS (Liang 2021, Minozzi 2022), nie w pełni prawidłowo przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (Liang 2021, Minozzi 2022), niewystarczającego opisu charakterystyki włączonych do PS badań (Liang 2021, Minozzi 2022), nie podano informacji o protokole przeglądu, nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia oraz nie podano informacji o źródłach finansowania badań (Liang 2021), autorzy nie podali informacji o wykonaniu analizy lub uwzględnieniu potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych na wynik lub jego interpretację (Minozzi 2022).

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.2 Analizy klinicznej Wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które prezentowałyby wyniki porównania produktu VaxigripTetra z wybranymi w analizie komparatorami, zarówno odnośnie immunogenności, jak również efektywności klinicznej.
- Poza oceną efektywności szczepionek VE w ramach opisanego szczegółowo europejskiego projektu DRIVE, nie odnaleziono żadnych informacji na temat innych punktów końcowych, w tym oceny immunogenności i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA, a także analizy bezpieczeństwa dla porównania produktu Vaxigrip Tetra z przyjętymi komparatorami.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W pracach wtórnych uwzględnione interwencje (włączano badania oceniające QIV, wśród których był produkt o nazwie handlowej VaxigripTetra) porównano z nieodpowiednim komparatorem (TIV/ placebo), szczegóły dotyczące przyjętych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).
- W ramach prac wtórnych nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych w ramach wyszukiwania Wnioskodawcy, a w szczególności różnic między populacjami włączonymi do odnalezionych przeglądów a populacją wnioskowaną. W przeglądzie systematycznym Minozzi 2022 przedstawiono wyniki dla pacjentów ≥ 18 lat (w tym osób >65 r.ż.), włączano kobiety w ciąży oraz wskazano także, że 69,7% porównywanych ramion dotyczyło osób bez chorób współistniejących (tym samym można wskazać, że 30,3% ramion dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi); 5,4% z przewlekłymi chorobami układu oddechowego; 8,7% z wielochorobowością; 12,5% ramion dot. pacjentów z obniżoną odpornością – w publikacji wskazano, że włączano RCT niezależnie od stanu zdrowotnego pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe, analizowana populacja w przeglądzie Minozzi 2022 nie odpowiada w pełni ocenianemu problemowi zdrowotnemu pod względem zastosowanej populacji, tj. osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych i z wyłączeniem kobiet w ciąży.
- W odnalezionych przeglądach systematycznych nie przedstawiono wyników dla parametrów bezwzględnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.
- Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów uwzględnionych w projekcie DRIVE podczas sezonu grypowego 2018/2019, liczba osób w ramieniu kontrolnym w podgrupie wiekowej 18-64 lat (populacja najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej) obejmująca szpitale różni się w zależności od analizowanego źródła, tj. w głównej publikacji DRIVE 2018/2019 są to 722 osoby, natomiast w publikacji Stuurman 2020 – 724 osoby.
- Dla szeregu punktów końcowych częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (QIV vs TIV) Wnioskodawca szacował wartość parametru VE na podstawie nieistotnego statystycznie parametru OR, co spowodowało uzyskanie problematycznego do interpretacji wyniku (ujemna wartość VE).

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej.

W przypadku zmiennych dychotomicznych, obliczano iloraz szans (OR) albo ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD) jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą. W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną.

Dane ciągle oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD).

Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej.

W celu zestawienia wyników dotyczących efektywności produktu VaxigripTetra z przyjętymi komparatorami (produktami Influvac Tetra i Fluarix Tetra) na podstawie danych z projektu DRIVE przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator, tj. brak zaszczepienia.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- Z uwagi na obserwacyjny charakter badań TND prowadzonych w ramach projektu DRIVE nie można wykluczyć błędów selekcji pacjentów, nie mniej jednak metodyka *test-negative design* istotnie zmniejsza ryzyko jego wystąpienia, gdyż analizowane przypadki i kontrole pochodzą z tej samej lokalizacji i na podstawie tej samej definicji przypadku klinicznego, co powoduje, że pochodzą one z tej samej populacji źródłowej oraz co zmniejsza potencjalne błędy selekcji wynikające z różnic w podejściu do poszukiwania kontaktu z opieką zdrowotną; ponadto z publikacji przedstawiających wyniki tego projektu wynika, że najbliższa wiekowo docelowej populacji dla niniejszego raportu podgrupa chorych w wieku 18-64 lat, która została opisana, najprawdopodobniej nie była wolna od zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych – w sezonie grypowym 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat co najmniej jedno schorzenie przewlekłe występowało u 24,1% pacjentów z jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i 62,6% osób analizowanych w ramach danych szpitalnych;
- W opisanym projekcie DRIVE badacze zaznaczyli, że szerokie zakresy przedziałów ufności obliczonych dla sezonu 2018/2019 mogą być spowodowane łagodnym przebiegiem tego okresu grypowego i niskim odsetkiem wyszczepień, a co za tym idzie również małym zasięgiem stosowania poszczególnych szczepionek; wskazali oni również, że uzyskane wyniki mogą nie być miarodajne pod względem grup wiekowych, jak i danego rodzaju szczepionki, z powodu uwzględnienia w analizie zbyt małej liczby pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych – podobne ograniczenia projektu DRIVE wskazano również dla sezonu 2019/2020 i 2021/2022;

Komentarz analityczny: mała liczba pacjentów w niektórych podgrupach i wynikająca z tego mała moc statystyczna spowodowały szerokie przedziały ufności szacunków VE, co uniemożliwia także wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat skuteczności wnioskowanej technologii medycznej.

- W przypadku sezonu 2019/2020 badacze podkreślili, że pomimo rozpoczęcia się pandemii COVID-19 w tym sezonie grypowym udało się uzyskać w miarę dokładne szacunki dla poszczególnych szczepionek dostępnych na rynku, co wskazuje na dobrą jakość prowadzenia projektu DRIVE, choć zaznaczyć trzeba, że zbieranie danych dla tego okresu grypowego zakończono 29 lutego 2020 r.;
- W sezonie 2021/2022 badacze z projektu DRIVE zaznaczyli, że wirus grypy był mało rozpowszechniony, częściowo z uwagi na nefarmakologiczne działania i lockdowny podejmowane w ramach zwalczania pandemii COVID-19.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji wybrane wyniki dotyczące efektywności praktycznej z projektu DRIVE oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra na podstawie efektywności praktycznej z projektu DRIVE.

Dodatkowo dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych, przedstawiono charakterystykę i wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania szczepionek przeciw grypie, w tym czterowalentnej szczepionki (QIV) na podstawie odnalezionych badań wtórnych Liang 2021 i Minozzi 2022,. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziale 5. dla badań prowadzonych w ramach projektu DRIVE oraz w rozdziale 3. dla opracowań wtórnych w AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – projekt DRIVE

Efektywność szczepionek (ang. Vaccine Effectiveness)

Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie odnośnie efektywności analizowanych szczepionek (VE) przeciw grypie (VaxigripTetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra) w żadnym z analizowanych sezonów grypowych w obrębie osób w wieku 18-64 lat dla jakiegokolwiek analizowanego typu wirusa grypy zarówno dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej, jak i szpitali.

VE produktu VaxigripTetra względem dowolnego wirusa grypy w analizowanych sezonach grypowych mieściła się w zakresie 3-41% dla jednostek podstawowej opieki zdrowotnej i w przedziale od -19% do 50% dla szpitali.

W przypadku produktu Influvac Tetra wartości te wynosiły odpowiednio od -95% do 60% oraz od -25% do 23%, a dla produktu Fluarix Tetra odpowiednio 29-30% i 6-35%.

Z kolei VE względem wirusa grypy typu A (uwzględniając różne podtypy wirusa) w obrębie analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej mieściła się w zakresie 3-37% dla produktu VaxigripTetra, od -132% do 59% dla produktu Influvac Tetra i 24-29% dla produktu Fluarix Tetra. Dla oceny uwzględniającej szpitale wartości te wynosiły odpowiednio 6-50%, 17-23% i od -2% do 35%.

VE względem wirusa grypy typu B (uwzględniając różne podtypy wirusa) w ramach oceny w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej mieściła się w zakresie 18% dla produktu VaxigripTetra i 41% dla produktu Fluarix Tetra. Dla analizy biorącej pod uwagę tylko szpitale wartości te wynosiły -207% dla produktu VaxigripTetra i 176% dla produktu Influvac Tetra.

Dodatkowo w publikacji *Bellino 2019*, w której przedstawiono wyniki efektywności szczepionek w kontekście włoskiej sieci nadzoru nad grypą, podano, że biorąc pod uwagę zbiorczo jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale w grupie wiekowej 18-64 lat VE względem dowolnego wirusa grypy efektywność dla produktu VaxigripTetra była większa niż dla produktu Fluarix Tetra, odpowiednio 40,0% (95% CI: -2,9%; 65,0%) vs -11,9% (95% CI: -151,9%; 50,3%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Efektywność inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra) w populacji w wieku 28-64 lat [projekt DRIVE]

Szczepionka	Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitale	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitale	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitale
VE – dowolny wirus grypy (95% CI)						
VaxigripTetra	41% (-2; 66) (1463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	47% (-12; 75) (692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	32% (-13; 59) (1509 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 29)	-19% (-142; 56) (645 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 18)	3% (-110; 56) (1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	50% (-92; 87) (365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
Influvac Tetra	60% (-422; 97) (408 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-95% (-879; 80) (806 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	-25% (-188; 48) (318 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
Fluarix Tetra	30% (-37; 66) (1861 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	35% (-221; 87) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	29% (-54; 68) (1956 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 10)	6% (-251; 75) (279 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
VE – wirus grypy typu A (95% CI)						
VaxigripTetra	37% (-10; 64) (1393 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	47% (-12; 75) (692 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	31% (-19; 60) (1355 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 24)	6% (-99; 59) (597 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 13)	3% (-110; 56) (1564 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 28)	50% (-92; 87) (365 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
Influvac Tetra	59% (-424; 97) (407 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	-132% (-1099; 72) (743 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	17% (-125; 70) (280 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	-13% (-302; 68) (1251 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	23% (-1050; 95) (164 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
Fluarix Tetra	29% (-37; 65)	35% (-221; 87)	24% (-76; 68)	-2% (-284; 73)	bd.	bd.

Szczepionka	Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
	(1859 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 34)	(346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	(1771 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	(270 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)		
VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI)						
VaxigripTetra	49% (-8; 76) (1150 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	65% (-9; 89) (314 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	21% (-53; 59) (1100 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 15)	-15% (-192; 63) (293 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	bd.	bd.
Influvac Tetra	41% (-644; 95) (346 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -754% (-7749; 7) (463 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	VE – wirus grypy AH1N1 (95% CI): -4% (-247; 69) (240 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 4)	bd.	bd.
Fluarix Tetra	-5% (-227; 85) (1195 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 11)	26% (-818; 94) (218 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	4% (-145; 62) (1499 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 6)	1% (-401; 80) (245 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
VE – wirus grypy AH3N2 (95% CI)						
VaxigripTetra	25% (-50; 63) (726 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 16)	3% (-202; 69) (505 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 8)	41% (-28; 73) (1070 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 9)	-328% (-2283; 23) (226 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	5% (-112; 58) (1559 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 27)	44% (-85; 83) (362 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 20)
Influvac Tetra	bd.	bd.	bd.	-40% (-674; 75) (155 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	-21% (-335; 66) (1248 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 3)	17% (-1109; 94) (163 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)
Fluarix Tetra	38% (-40; 73) (1396 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 22)	1% (-1108; 92) (171 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	18% (-267; 82) (432 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	-49% (-795; 75) (229 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
VaxigripTetra	DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI)		VE – wirus grypy B (95% CI)			
	40,0% (-2,9; 65,0)		18% (-130; 71) (624 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	-207% (-1183; 74) (243 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	bd.	bd.
			VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)			
		8% (-688; 89) (548 osób; liczba przypadków grypy u	-407% (-2589; 4) (154 osób; liczba przypadków grypy	bd.	bd.	

Szczepionka	Sezon 2018/2019 DRIVE 2018/2019 [^] + Stuurman 2020 + Bellino 2019		Sezon 2019/2020 DRIVE 2019/2020 [^] + Stuurman 2021		DRIVE 2021/2022	
	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej	Szpitala
			osób zaszczepionych: 1)	u osób zaszczepionych: 4)		
Influvac Tetra	bd.	bd.	VE – wirus grypy B (95% CI)			
			bd.	-176% (-811; 17) (246 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 5)	bd.	bd.
	bd.	bd.	VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)			
			bd.	-190% (-1667; 52) (158 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.
Fluarix Tetra	DRIVE (Włochy): VE – dowolny wirus grypy (95% CI):		VE – wirus grypy B (95% CI):			
	-11,9% (-151,9; 50,3)		41% (-168; 87) (442 osoby; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 2)	bd.	bd.	bd.
			VE – wirus grypy BYamagata (95% CI)			
			-209% (-3389; 73) (410 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.
			VE – wirus grypy BVictoria (95% CI)			
		61% (-205; 95) (433 osób; liczba przypadków grypy u osób zaszczepionych: 1)	bd.	bd.	bd.	

Porównanie pośrednie metodą Buchera

Dla prawie wszystkich analizowanych sezonów grypowych w populacji osób w wieku 18-64 lat, rodzaju ośrodka i wirusa grypy nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami w VE. Tylko w przypadku jednego porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w analizie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i podtyp AH1N1 wirusa grypy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95%CI: 6%; 99%). Wnioskodawca w AKL podkreślił przy tym, że generalnie liczby przypadków zachorowań na grypę wśród szczepionych były niewielkie, zatem uzyskany wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID.

Wyniki porównania pośredniego szczepionek przeciw grypie istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną ccionką w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra w populacji w wieku 28-64 lat [projekt DRIVE]

Typ/ podtyp wirusa	Dane wyjściowe z projektu DRIVE			Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Influvac Tetra, VE (95% CI)*	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Fluarix Tetra, VE (95% CI)*
	VaxigripTetra, VE (95% CI)	Influvac Tetra, VE (95% CI)	Fluarix Tetra, VE (95% CI)		
Sezon grypowy 2018/2019					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej					
Dowolny	41% (-2%; 66%)	60% (-422%; 97%)	30% (-37%; 66%)	<u>-48% (-1962%; 89%)</u>	<u>16% (-105%; 65%)</u>
Typ A	37% (-10%; 64%)	59% (-424%; 97%)	29% (-37%; 65%)	<u>-54% (-2056%; 89%)</u>	<u>11% (-114%; 63%)</u>
Podtyp AH1N1	49% (-8%; 76%)	41% (-644%; 95%)	-5% (-227%; 85%)	<u>14% (-1078%; 94%)</u>	<u>51% (-170%; 91%)</u>
Podtyp AH3N2	25% (-50%; 63%)	bd.	38% (-40%; 73%)	nd.	<u>-21% (-256%; 59%)</u>
Szpitale					
Dowolny	47% (-12%; 75%)	bd.	35% (-221%; 87%)	nd.	<u>18% (-379%; 86%)</u>
Typ A	47% (-12%; 75%)	bd.	35% (-221%; 87%)	nd.	<u>18% (-379%; 86%)</u>
Podtyp AH1N1	65% (-9%; 89%)	bd.	26% (-818%; 94%)	nd.	<u>53% (-651%; 97%)</u>
Podtyp AH3N2	3% (-202%; 69%)	bd.	1% (-1108%; 92%)	nd.	<u>2% (-1440%; 94%)</u>
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i szpitale					
Dowolny	40,0% (-2,9%; 65,0%)	-11,9% (-151,9%; 50,3%)	bd.	<u>46% (-42%; 80%)</u>	nd.
Sezon grypowy 2019/2020					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej					
Dowolny	32% (-13%; 59%)	-95% (-879%; 80%)	29% (-54%; 68%)	<u>65% (-160%; 95%)</u>	<u>4% (-144%; 62%)</u>
Typ A	31% (-19%; 60%)	-132% (-1099%; 72%)	24% (-76%; 68%)	<u>70% (-110%; 96%)</u>	<u>9% (-150%; 67%)</u>
Podtyp AH1N1	21% (-53%; 59%)	-754% (-7749%; 7%)	4% (-145%; 62%)	<u>91% (6%; 99%)</u>	<u>18% (-158%; 74%)</u>
Podtyp AH3N2	41% (-28%; 73%)	bd.	18% (-267%; 82%)	nd.	<u>28% (-292%; 87%)</u>
Typ B	18% (-130%; 71%)	bd.	41% (-168%; 87%)	nd.	<u>-39% (-769%; 78%)</u>
Podtyp BVictoria	8% (-688%; 89%)	bd.	61% (-205%; 95%)	nd.	<u>-136% (-4471%; 88%)</u>
Szpitale					
Dowolny	-19% (-142%; 56%)	-25% (-188%; 48%)	6% (-251%; 75%)	<u>5% (-219%; 72%)</u>	<u>-27% (-510%; 74%)</u>
Typ A	6% (-99%; 59%)	17% (-125%; 70%)	-2% (-284%; 73%)	<u>-13% (-307%; 69%)</u>	<u>8% (-332%; 80%)</u>
Typ AH1N1	-15% (-192%; 63%)	-4% (-247%; 69%)	1% (-401%; 80%)	<u>-11% (-442%; 77%)</u>	<u>-16% (-687%; 83%)</u>
Typ AH3N2	-328% (-2283%; 23%)	-40% (-674%; 75%)	-49% (-795%; 75%)	<u>-206% (-3 363%; 73%)</u>	<u>-187% (-3327%; 76%)</u>
Typ B	-207% (-1183%; 74%)	-176% (-811%; 17%)	bd.	<u>-11% (-996%; 89%)</u>	nd.

Typ/ podtyp wirusa	Dane wyjściowe z projektu DRIVE			Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Influvac Tetra, VE (95% CI)*	Wynik porównania pośredniego VaxigripTetra vs Fluarix Tetra, VE (95% CI)*
	VaxigripTetra, VE (95% CI)	Influvac Tetra, VE (95% CI)	Fluarix Tetra, VE (95% CI)		
Typ BVictoria	-407% (-2589%; 4%)	-190% (-1667%; 52%)	bd.	<u>-75% (-1936%; 85%)</u>	nd.
Sezon grypowy 2021/2022					
Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej					
Dowolny	3% (-110%; 56%)	-13% (-302%; 68%)	bd.	<u>14% (-280%; 81%)</u>	nd.
Typ A	3% (-110%; 56%)	-13% (-302%; 68%)	bd.	<u>14% (-280%; 81%)</u>	nd.
Typ AH3N2	5% (-112%; 58%)	-21% (-335%; 66%)	bd.	<u>21% (-255%; 83%)</u>	nd.
Szpitale					
Dowolny	50% (-92%; 87%)	23% (-1050%; 95%)	bd.	<u>35% (-1249%; 97%)</u>	nd.
Typ A	50% (-92%; 87%)	23% (-1050%; 95%)	bd.	<u>35% (-1249%; 97%)</u>	nd.
Typ AH3N2	44% (-85%; 83%)	17% (-1109%; 94%)	bd.	<u>33% (-1137%; 96%)</u>	nd.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Wnioskodawcę

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – projekt DRIVE

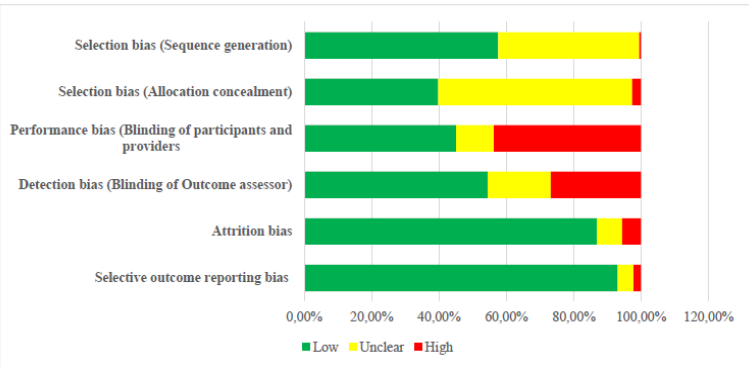
Nie badano.

4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 18. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy [Liang 2021, Minozzi 2022]

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski końcowe
<p>Liang 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Medical Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences [2020-I2M-2-014] Medical Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences [2016-I2M-3-026] Innovation Team in Yunnan Province [2015HC027] <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: lata 2011–2020. Populacja: zdrowe osoby w wieku 18-64 lat. Interwencja: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki czterowalentne). Komparator: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwalentne). Punkty końcowe: wskaźnik serokonwersji, wskaźnik seroprotekcji, bezpieczeństwo. Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT.</p>	<p>Włączone badania: Przeszukane bazy danych: Cochrane Library, PubMed, EMBASE, China Biology Medicine disc (CBMdisc), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, rejestr clinicaltrials.gov. W wyn ku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 213 publikacji (po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 187 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 26 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 17 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: trwające badania, niewystarczające dane, bądź brak możliwości połączenia danych, populacja pediatryczna bądź młodzi dorośli. Finalnie wykorzystano 9 badań do przygotowania syntezy wyników, w tym 2 badania oceniające VaxigripTetra. Ograniczenia włączonych badań: Wszystkie badania włączone do przeglądu uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej) oraz utajnienia procesu randomizacji. W przypadku oceny procesu zaślepienia uczestników badania i personelu: 1 badanie przypisano do kategorii wysokiego ryzyka i 2 badania do niepewnego. Z kolei w przypadku oceny procesu zaślepienia podczas oceny punktów końcowych: 1 badanie przypisano do kategorii wysokiego ryzyka i 1 do niejasnego. Większość badań zostało ocenionych jako badania o niskim ryzyku błędu raportowania (1 badanie o wysokim ryzyku) i błędu utraty (1 badanie o niejasnym ryzyku).</p> <p>Ocena AMSTAR2: krytycznie niska wiarygodność.</p>	<p>Nie wykazano istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie QIV vs TIV dla szczepów zawartych w obu szczepionkach. Wykazano istotnie większą częstość osiągnięcia serokonwersji i seroprotekcji po szczepieniu QIV w porównaniu do TIV dla szczepu wirusa grypy B występującego jedynie w QIV. Wskazuje to na brak odporności krzyżowej obejmującej szczep wirusa B nieuwzględniony w TIV. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji. Zwiększenie wykorzystania QIV u dorosłych może zapewnić lepszą prewencję i kontrolę grypy B, w konsekwencji może zmniejszyć związaną z nią chorobowość i śmiertelność.</p>
Wyniki [dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych] w populacji dorosłych (18-64 lat)			
Punkt końcowy	Interwencja/ komparator	RR [95%CrI]	p
serokonwersja dla szczepu A ogółem	QIV/ TIV	0,98 [0,96; 1,01]	p = 0,77

	serokonwersja dla szczepu B/Victoria	QIV vs TIV-B/Victoria	1,04 [0,98; 1,12]	p = 0,21
	serokonwersja dla szczepu B/Yamagata	QIV vs TIV-B/Victoria	1,88 [1,53; 2,31]	p < 0,00001
	serokonwersja dla szczepu B/Victoria	QIV vs TIV-B/Yamagata	2,20 [1,44; 3,37]	p = 0,0003
	serokonwersja dla szczepu B/Yamagata	QIV vs TIV-B/Yamagata	1,10 [1,00; 1,20]	p = 0,05
	seroprotekcja dla szczepu A ogółem	QIV vs TIV	1,00 [0,99; 1,00]	p = 0,70
	seroprotekcja dla szczepu B/Victoria	QIV vs TIV-B/Victoria	1,01 [0,99; 1,03]	p = 0,53
	seroprotekcja dla szczepu B/Yamagata	QIV vs TIV-B/Victoria	1,11 [1,03; 1,19]	p = 0,006
	seroprotekcja dla szczepu B/Victoria	QIV vs TIV-B/Yamagata	1,34 [1,10; 1,63]	p = 0,004
	seroprotekcja dla szczepu B/Yamagata	QIV vs TIV-B/Yamagata	1,01 [0,99; 1,02]	p = 0,43
	miejscowe AEs	QIV vs TIV	1,11 [1,00; 1,23]	p = 0,06
	ogólnoustrojowe AEs	QIV vs TIV	1,05 [0,97; 1,13]	p = 0,22
<p>Minozzi 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Dyrekcja Generalna ds. Opieki Społecznej, region Lombardii (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> dwóch autorów zgłosiło historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko grypie w populacji zdrowych (dzieci, dorośli w wieku 18-60 lat, osoby starsze w wieku ≥ 61 lat, kobiety w ciąży, osoby ze zwiększonym ryzykiem powikłań grypy z powodu chorób współistniejących).</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od roku 1991 do 15 grudnia 2020 roku.</p> <p>Populacja: osoby zdrowe.</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwartenne i czterowalentne).</p> <p>Komparatory: brak interwencji lub placebo.</p> <p>Punkty końcowe: Występowanie potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę, choroby grypopodobnej, grypowego zapalenia płuc lub choroby dolnych dróg oddechowych, hospitalizacji; bezpieczeństwo, zgon.</p>	<p>Włączone badania: Przeszukano bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (od 1991 do 15.12.2020); MEDLINE (od 1991 do 15.12.2020); Embase (od 1991 do 15.12.2020) oraz referencje odpowiednich publikacji (np. poprzednio opublikowanych przeglądów systematycznych).</p> <p>W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 13 439 publikacji (po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 13 046 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 393 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 162 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja. Finalnie wykorzystano 231 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 220 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie sieciowej, NMA). W analizie pacjentów dorosłych oraz w starszym wieku uwzględniono 40 badań, w tym 2 badania oceniające VaxigripTetra.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ponad połowę badań włączonych do przeglądu (58%) uznano za obciążone niskim ryzykiem błędów selekcji (generowanie sekwencji losowej), 42% zostało uznanych za obciążone niejasnym ryzykiem błędów zaś pozostałe jedno badanie cechowało się wysokim ryzykiem błędów.</p> <p>W kategorii utajnienia procesu randomizacji: 40% badań miało niskie ryzyko błędów, 3% wysokie oraz 58% niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia uczestników badania i personelu: 45% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędów, 44% do wysokiego ryzyka i 11% do niepewnego. Z kolei w przypadku oceny procesu zaślepienia podczas oceny punktów końcowych:</p>	<p>Szczepionki 4-walentne inaktywowane pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób, u których dojdzie do rozwoju grypy potwierdzonej laboratoryjnie oraz istotnie zmniejszyły śmiertelność ogólną w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji i występowania choroby grypopodobnej pomiędzy chorymi, którzy otrzymali QIV oraz placebo. W odniesieniu do bezpieczeństwa, wyższe wskaźniki ogólnoustrojowych i miejscowych zdarzeń niepożądanych odnotowano po leczeniu czterowalentnym inaktywowanym w porównaniu z placebo.</p> <p>Przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami.</p> <p>Ogółem nie zaobserwowano różnic w skuteczności pomiędzy typami szczepionek przy porównywaniu ich między sobą.</p>	

	<p>Metodyka: przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) badań RCT.</p>	<p>55% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu, 27% do wysokiego ryzyka i 19% do niejasnego. Większość badań została natomiast oceniona jako badania o niskim ryzyku błędu utraty (97%) i błędu raportowania (93%).</p> <p>Cochrane risk of bias results across studies</p>  <p>Ocena AMSTAR2: krytycznie niska wiarygodność. Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego.</p>		
Wyniki [dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych] w populacji dorosłych, w tym osób starszych (≥18 lat)				
	Punkt końcowy	Interwencja/ komparator	RR [95%CrI]*	VE [95%CrI]
	Grypa (przypadki potwierdzone laboratoryjnie)	QIV/ PLACEBO	0,56 [0,36; 0,86]	44% [14%; 64%]
	Zgony (z dowolnej przyczyny)		0,31 [0,11; 0,75]	69% [25%; 89%]
	Hospitalizacje		0,29 (0,07; 1,06)	71% (-10%; 93%)
	Choroba grypopodobna		0,74 (0,50; 1,11)	26% (-10%; 50%)
	Jakiegokolwiek ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane		1,17 [1,06 1,29]	-
	Jakiegokolwiek miejscowe zdarzenie niepożądane		2,87 [2,29; 3,61]	-
	Grypa (przypadki potwierdzone laboratoryjnie)	QIV/ TIV	1,40 (0,90; 2,10)	-40% (-110%; 10%)
	Hospitalizacje		1,00 (0,28; 3,23)	0% (-220%; 72%)
	Zgony (z dowolnej przyczyny)		0,85 (0,42; 1,43)	15% (-40%; 58%)
	Choroba grypopodobna		0,93 (0,61; 1,41)	7% (-14%; 39%)
	Jakiegokolwiek ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane		1,02 (0,95; 1,1)	-
	Jakiegokolwiek miejscowe zdarzenie niepożądane		1,13 (0,95; 1,35)	-

* wyniki zostały ekstrahowane przez analityków Agencji z suplementu do publikacji Minozzi 2022

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL VaxigripTetra):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze), neomycyna, formaldehyd i octoxynol-9.

Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z umiarkowaną lub wysoką gorączką, lub ostrą chorobą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki VaxigripTetra donaczyniowo.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, ta szczepionka powinna zostać podana ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Omdlenie (zastąpienie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.

Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione.

U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Ciąża

Kobiety w ciąży są w grupie wysokiego ryzyka powikłań grypy, w tym przedwczesnego porodu, hospitalizacji i zgonu: kobiety w ciąży powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie.

Szczepionka VaxigripTetra może być podana we wszystkich okresach ciąży.

Karmienie piersią

Szczepionka VaxigripTetra może być stosowana podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących płodności u człowieka. Jedno badanie na zwierzętach z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra nie wykazało niekorzystnego wpływu na płodność samic.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki Vaxigrip Tetra zostało ocenione w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku

od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

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

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

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

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

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

Inne szczególne populacje

Profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach.

Kobiety w ciąży

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u kobiet w ciąży w Republice Południowej Afryki oraz w Mali, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki była zgodna z częstościami obserwowanymi u osób dorosłych podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę Vaxigrip. W badaniu przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki reakcje miejscowe występowały częściej w grupie otrzymującej szczepionkę Vaxigrip niż w grupie otrzymującej placebo zarówno u osób HIV-negatywnych, jak i u osób HIV-pozytywnych. W obu przypadkach nie odnotowano żadnych innych znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupami otrzymującymi Vaxigrip i placebo.

W jednym badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra u kobiet w ciąży w Finlandii, częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki VaxigripTetra była zgodna z częstościami obserwowanymi u dorosłych kobiet niebędących w ciąży podczas badań klinicznych, w których podawano szczepionkę VaxigripTetra, chociaż wyższa dla niektórych działań niepożądanych (ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, dreszcze, ból głowy, ból mięśni).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. suspected adverse drug reactions) – bazy European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center oraz bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) prowadzonej przez FDA.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase¹¹, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 20.08.2023 r. wynika, że całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 311 607.

Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29% wszystkich ADRs, w tym najczęściej gorączka – 43 262, ból w miejscu wstrzyknięcia – 33 407, rumień w miejscu wstrzyknięcia – 24 117). Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej ból głowy – 27 632, zawroty głowy – 15 673, parestezje – 8 801) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (10% wszystkich ADRs, w tym najczęściej wysypka – 16 517, rumień – 15 940, świąd – 15 118).

ADRReports

Nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

FAERS

W bazie FDA¹² (stan na 24.08.2023 r.) odnotowano łącznie 68 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 68 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 4 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu preparatem VaxigripTetra, należały (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 30; 44,1%), zaburzenia układu nerwowego (n = 28; 41,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 23; 33,8%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 15; 22,1%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 14; 20,6%).

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi wskazuje się, że szczepionki przeciwko grypie są najważniejszym czynnikiem zapobiegającym grypie i jej powikłaniom. Zaleca się je wszystkim osobom w wieku ≥ 6 miesięcy.

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV – quadrivalent influenza vaccine) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej

¹¹ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 24.08.2023 r.]

¹² FAERS VaxigripTetra: <https://fis.fda.gov/sense/app> [dostęp: 24.08.2023 r.]

dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), celem objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań szczepionki będącej przedmiotem oceny.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto inną inaktywowaną szczepionkę QIV (Influvac Tetra) i inne nier refundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie.

Wśród badań pierwotnych najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Influvac Tetra (QIV) w ocenianym wskazaniu nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkty VaxigripTetra z Influvac Tetra. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym dane dotyczące efektywności praktycznej:

- Projekt DRIVE, ang. *Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness* (Bellino 2019, Stuurman 2020 i Stuurman 2021, dodatkowo publikacje DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020 i DRIVE 2021/2022), w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design*¹³ (TND) zarówno dla produktu VaxigripTetra, jak i wybranych dla niniejszej analizy komparatorów, czyli produktów Influvac Tetra i innych QIV przeciw grypie (dokładnie Fluarix Tetra). Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 64. roku życia podczas poszczególnych sezonów grypowych.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Minozzi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek przeciwko grypie (inaktywowane szczepionki trójwalentne i czterowalentne wytwarzane na zarodkach kurzych, a także szczepionki podawane śródskórnie, inaktywowane wysokodawkowe, adjuwantowe, rekombinowane oraz żywe atenuowane) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;
- Liang 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV) na podstawie badań RCT.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które prezentowałyby wyniki porównania produktu VaxigripTetra z wybranymi w analizie komparatorami, zarówno odnośnie immunogenności, jak również efektywności klinicznej.

Poza oceną efektywności szczepionek VE w ramach opisanego szczegółowo europejskiego projektu DRIVE, nie odnaleziono żadnych informacji na temat innych punktów końcowych, w tym oceny immunogenności i osiągnięcia zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA, a także analizy bezpieczeństwa dla porównania produktu VaxigripTetra z przyjętymi komparatorami. W opisanym projekcie DRIVE badacze zaznaczyli, że szerokie zakresy przedziałów ufności obliczonych dla sezonu 2018/2019 mogą być spowodowane łagodnym przebiegiem tego okresu grypowego i niskim odsetkiem wyszczepień, a co za tym idzie również małym zasięgiem stosowania poszczególnych szczepionek; wskazali oni również, że uzyskane wyniki mogą nie być miarodajne pod względem grup wiekowych, jak i danego rodzaju szczepionki, z powodu uwzględnienia w analizie zbyt małej liczby pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych – podobne ograniczenia projektu DRIVE wskazano również dla sezonu 2019/2020 i 2021/2022. Mała liczba pacjentów w niektórych podgrupach i wynikająca z tego mała moc statystyczna spowodowały szerokie przedziały ufności szacunków VE, co uniemożliwia także wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat skuteczności wnioskowanej technologii medycznej. Jednakże należy wskazać, że Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dane.

¹³ „Badanie kliniczno-kontrolne typu *test-negative design* służy do analizy efektywności praktycznej szczepionki. Badanie obejmuje osoby, które zgłaszają się do lekarza i z typowymi dla danej choroby objawami. Pierwszym kryterium podziału jest fakt dokonania szczepienia, co klasyfikuje każdego pacjenta do grupy zaszczepionych lub niezaszczepionych. Następnie u wszystkich uczestników potwierdzana jest za pomocą diagnostyki laboratoryjnej obecność specyficznego czynnika patogennego, przeciwko któremu ma chronić szczepionka. Jest to drugie kryterium, które dzieli uczestników badania na osoby z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu. W ten sposób powstają cztery grupy, których liczebność może zostać wykorzystana do statystycznego wyznaczenia efektywności i ryzyka względnego szczepionki.”

Źródło: raport AOTMiT 2019 ws. Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej: <https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT>

W ramach prac wtórnych nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych w ramach wyszukiwania Wnioskodawcy, a w szczególności różnic między populacjami włączonymi do odnalezionych przeglądów a populacją wnioskowaną.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej włączonych do AKL Wnioskodawcy badań prowadzonych w ramach projektu DRIVE oraz opracowań wtórnych:

- W przypadku porównania pośredniego w obrębie wyników dotyczących efektywności praktycznej z projektu DRIVE dla produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami w VE dla prawie wszystkich analizowanych sezonów grypowych w populacji osób w wieku 18-64 lat, rodzaju ośrodka i wirusa grypy. Tylko w przypadku jednego porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w analizie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i podtyp AH1N1 wirusa grupy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95%CI: 6%; 99%). Wnioskodawca w AKL podkreślił przy tym, że generalnie liczby przypadków zachorowań na grypę wśród szczepionych były niewielkie, zatem uzyskany wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID. W ramach projektu DRIVE nie oceniano bezpieczeństwa szczepionek.
- Wyniki opracowania wtórnego Liang 2021 dostarczają spójnych wniosków, w których wskazuje się, że nie wykazano istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie QIV vs TIV dla szczepów zawartych w obu szczepionkach. Nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji. W publikacji Minozzi 2022 wskazano, że szczepionki QIV pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy oraz istotnie zmniejszyły śmiertelność ogólną w porównaniu do placebo. W odniesieniu do bezpieczeństwa, wyższe wskaźniki ogólnoustrojowych i miejscowych zdarzeń niepożądanych odnotowano po leczeniu czterowalentnym inaktywowanym w porównaniu z placebo. Przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności ekonomicznej decyzji o objęciu refundacją czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18. roku życia do ukończenia 65. roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy porównano koszty szczepionki VaxigripTetra oraz szczepionki Influvac Tetra (obecnie dostępnej szczepionki przeciw grypie w analizowanej populacji pacjentów na podstawie Obwieszczenia MZ).

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 sezon grypowy – jedno podanie szczepionki.

Model

Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano koszty ocenianych szczepionek.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczyła oceny kosztów szczepienia jednego pacjenta z populacji docelowej, tj. pacjentów od ukończenia 18. roku życia do ukończenia 65. roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży).

Skuteczność kliniczna

Ze względu na przyjętą technikę analityczną nie uwzględniono danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych szczepionek.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych szczepionek. Koszty szczepionki Influvac Tetra określono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. Pozostałe kategorie kosztów określono jako koszty nieróżnicujące.

Dyskontowanie

Ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego nie dyskontowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (p. NFZ)	Perspektywa wspólna (p. NFZ i pacjenta)	Perspektywa pacjenta
Koszt szczepionki VaxigripTetra [PLN]			
Koszt szczepionki Influvac Tetra [PLN]	25,72	51,45	25,73
Różnica kosztów [PLN]			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi zero to [redacted] i jest równa aktualnej CZN technologii opcjonalnej (Influvac Tetra).

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki VaxigripTetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. szczepionką Influvac Tetra) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VaxigripTetra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach CMA przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Wartości w analizie podstawowej	Źródło / uzasadnienie
AW 1. [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 PLN) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w pierwszym etapie podwyższenia marży	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji.	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł). Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji.	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Wariant AW	Perspektywa	Koszt VaxigripTetra [PLN]	Koszt Influvac Tetra [PLN]	Różnica (VaxigripTetra vs Influvac Tetra) [PLN]
Analiza podstawowa	Wspólna		51,45	
	NFZ		25,72	
	pacjent		25,73	
AW 1.	Wspólna		51,40	
	NFZ		25,70	
	pacjent		25,70	
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	Wspólna		52,75	
	NFZ		26,37	
	pacjent		26,38	
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)	Wspólna		52,85	
	NFZ		26,42	
	pacjent		26,43	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 22. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Zasadność wyboru CMA oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy odpowiadający jednemu sezonowi grypy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Brak konieczności dyskontowania kosztów ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Brak konieczności (brak uwzględnienia w technice analitycznej stanów zdrowia).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Patrz wyżej.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Ze względu na brak dostępu do ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla szczepionki Inluvac Tetra, porównanie z technologią opcjonalną przeprowadzono w oparciu o ceny urzędowe.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Wnioskodawca wybór techniki analitycznej uzasadnił wynikami analizy klinicznej, gdzie nie wykazano „różnic w skuteczności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej”. W wyniku wyszukiwania Wnioskodawcy nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkt VaxigripTetra z Inluvac Tetra. Zidentyfikowano natomiast trzy publikacje, w których zaprezentowano wyniki pochodzące z sieci DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness*), będącej publiczno-prywatną współpracą, której celem jest zaawansowanie współpracy europejskiej w badaniach efektywności praktycznej szczepionek przeciw grypie.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie”, oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, w opinii analityków Agencji, nie spełniono powyższych warunków (brak jest badań wysokiej wiarygodności porównujących szczepionkę VaxigripTetra z Inluvac Tetra). Dlatego formalnie prawidłową techniką analityczną byłaby analiza konsekwencji kosztów. Należy wskazać, że po stronie kosztów wyniki analizy nie różniłyby się od wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną w analizie uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych szczepionek. Koszty porównywanych interwencji określono poprawnie.

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki porównania kosztów szczepionki VaxigripTetra z szczepionką Inluvac Tetra przy uwzględnieniu cen szczepionek określonych na podstawie aktualnego na dzień opublikowania AWA Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano prac, które szczegółowo odpowiadałyby omawianemu problemowi decyzyjnemu.

Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, jednak biorąc pod uwagę charakter przedstawionej analizy (nieskomplikowana CMA), przeprowadzenie analizy konwergencji można uznać za wystarczające.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki porównania kosztów szczepionki VaxigripTetra z Influvac Tetra przy uwzględnieniu cen szczepionek określonych na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ można wskazać, iż preparatem stanowiącym podstawę limitu grupy 247.0 jest szczepionka Influvac Tetra, w konsekwencji nie występuje różnica kosztów z p. NFZ, natomiast z p. wspólnej i p. pacjenta szczepionka VaxigripTetra jest droższa o 0,45 PLN w porównaniu do szczepionki Influvac Tetra. Szczegóły przedstawiano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Obliczenia własne Agencji – analiza ekonomiczna

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (p. NFZ)	Perspektywa wspólna (p. NFZ i pacjenta)	Perspektywa pacjenta
Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy			
Koszt szczepionki VaxigripTetra [PLN]	■	■	■
Koszt szczepionki Influvac Tetra [PLN]	25,72	51,45	25,73
Różnica kosztów [PLN]	■	■	■
Wyniki przy uwzględnieniu cen szczepionek określonych na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.*			
Koszt szczepionki VaxigripTetra [PLN]	25,70	51,85	26,15
Koszt szczepionki Influvac Tetra [PLN]	25,70	51,40	25,70
Różnica kosztów [PLN]	0,00	0,45	0,45

*Wysokość limitu finansowania wynosi 51,40 PLN.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej decyzji o objęciu refundacją czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18. roku życia do ukończenia 65. roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano koszty szczepionki VaxigripTetra oraz szczepionki Influvac Tetra. Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 sezon grypowy – jedno podanie szczepionki.

Wartość ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi zero to ■ i jest równa aktualnej CZN technologii opcjonalnej (Influvac Tetra).

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VaxigripTetra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi ■

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki porównania kosztów szczepionki VaxigripTetra z Influvac Tetra przy uwzględnieniu cen szczepionek określonych na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ można wskazać, iż preparatem stanowiącym podstawę limitu grupy 247.0 jest szczepionka Influvac Tetra, w konsekwencji nie występuje różnica kosztów z p. NFZ, natomiast z p. wspólnej i p. pacjenta szczepionka VaxigripTetra jest droższa o 0,45 PLN w porównaniu do szczepionki Influvac Tetra.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjentów oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za produkt VaxigripTetra.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych w ramach w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populacja

Populację docelową stanowi populacja, w której szczepionka VaxigripTetra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, tj. osoby od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży).

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka VaxigripTetra nie jest refundowana w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży) istnieje jedynie możliwość zastosowania finansowanej obecnie szczepionki Influvac Tetra oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych (rozszerzając obecny zakres refundowanych wskazań o populację osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży)) ze środków publicznych.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny. W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki, przetestowano dodatkowe warianty.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowi populacja, w której szczepionka VaxigripTetra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, tj. osoby od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży). Wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu finansowanego wskazania do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. czynnego uodpornienia dorosłych i dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej (o którą będą rozszerzone wskazania refundacyjne szczepionki VaxigripTetra) przyjmując jako punkt wyjścia liczbę osób w wieku 18-64 lat w Polsce (23 462 046 na podstawie danych GUS).

Zgodnie z obecnymi zapisami wskazań objętych refundacją, zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych zdefiniowano jako: stan po transplantacji narządów; 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 oraz stany obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego).

Wnioskodawca dokonał oszacowań rozpowszechnienia powyższych czynników ryzyka w populacji pacjentów w wieku 18-64 lat w oparciu o wyniki badania Clark 2020¹⁴, którego celem była estymacja globalnej, regionalnej i narodowej liczebności populacji z podwyższonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 związanym z wiekiem i obecnością określonych stanów klinicznych. W badaniu uwzględniono zbliżony zakres czynników ryzyka do kryteriów zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych we wskazaniu refundacyjnym szczepionki VaxigripTetra, w związku z czym na jego podstawie określono roczną liczebność populacji osób, u których wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu VaxigripTetra na 17,3 mln pacjentów.

Ze względu na krótki horyzont analizy oraz ograniczoną wiarygodność prognoz demograficznych Wnioskodawca w analizie przyjął, że liczebność populacji w najbliższych dwóch sezonach grypowych utrzyma się na obecnym poziomie (17,3 mln osób).

Populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych na wartość [] (średnia []) w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023). Ze względu na objęcie od 1 lipca 2023 r. refundacją szczepionki Inluvac Tetra, w nadchodzącym sezonie 2023/2024 spodziewany jest jednak wzrost wyszczepialności w tej grupie pacjentów. Na podstawie prognoz Wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych wzrośnie [] względem minimalnego szacowanego poziomu wyszczepienia przed wprowadzeniem refundacji szczepionek, tj. osiągnie [] w sezonach 2023/2024 i 2024/2025 ([] zaszczepionych osób rocznie w populacji o liczebności 17 258 272 osób).

Prognozowana przez Wnioskodawcę wyszczepialność obejmuje obie dostępne na rynku szczepionki czterowalentne stosowane u dorosłych (VaxigripTetra, Inluvac Tetra) oraz wszystkie formy dostępności szczepionek na rynku prywatnym (sprzedaż apteczna, świadczenie podania szczepionki w przychodni). Strukturę udziałów poszczególnych szczepionek oraz kanałów dystrybucji w scenariuszu istniejącym (refundacja wyłącznie szczepionki Inluvac Tetra) w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych wyznaczono zgodnie z prognozami rynkowymi Wnioskodawcy, zakładając, że:

- [] łącznego zużycia szczepionek przypada na sprzedaż apteczną, z czego [] stanowi refundacja w ramach wykazu leków refundowanych, a [] - zakup za pełną odpłatnością (bez refundacji);
- [] łącznego zużycia szczepionek przypada na inne formy dostępności na rynku prywatnym (nabycie w placówkach medycznych), z czego pacjent finansuje koszt szczepionki w [] przypadków (indywidualny zakup w przychodni), a w [] koszty finansowania pochodzą z innych źródeł (samorządowe programy profilaktyki grypy, prywatne ubezpieczenia zdrowotne, finansowanie szczepień przez pracodawców);

¹⁴ Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C, McKee M, Troeger C, Ong KL, Checchi F, Perel P, Joseph S, Gibbs HP, Banerjee A, Eggo RM; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Aug;8(8):e1003-e1017.

- w przypadku wykazu leków refundowanych, udział szczepionki VaxigripTetra wynosi 0% (co wynika z braku refundacji wnioskowanej technologii w rozważanej populacji), natomiast w pozostałych przypadkach udziały szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra są zbliżone (przyjęto po [REDAKT])

Prognozowaną liczbę zaszczepionych osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych w podziale na rodzaj szczepionki i kategorię dostępności w wariantcie podstawowym w scenariuszu istniejącym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Prognozowana liczba zaszczepionych osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych – wariant podstawowy, scenariusz istniejący

Kategoria dostępności / Rodzaj szczepionki	Udział w zużyciu		Liczba zaszczepionych / Liczba opakowań	
	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025
Sprzedaż apteczna (odpłatność 50%)				
Sprzedaż apteczna (odpłatność 50%)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
VaxigripTetra	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Influvac Tetra	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Łącznie (wszystkie kategorie dostępności)				
Łącznie (wszystkie kategorie dostępności)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
VaxigripTetra	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Influvac Tetra	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

*Na wszystkie kategorie dostępności składa się: sprzedaż apteczna (odpłatność 50% i 100%) oraz placówki medyczne (odpłatność 100% i bezpłatne otrzymanie szczepionki).

Prognozowana przez Wnioskodawcę liczba zaszczepionych pacjentów przeciwko grypie w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych wynosi [REDAKT] osób rocznie (wyszczepialność na poziomie [REDAKT], z czego liczba szczepionych produktem VaxigripTetra wynosi [REDAKT] osób [REDAKT] udziału w rynku) uwzględniając wszystkie formy dostępności szczepionek oraz 0 osób z refundacją szczepionki w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której produkt leczniczy VaxigripTetra zostanie objęty refundacją w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności 50% w całym zakresie wskazań rejestracyjnych, tj. dodatkowo w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych (pomijając wskazania dotychczas objęte refundacją).

Strukturę rynku szczepionek w rozważanej populacji docelowej w scenariuszu nowym wyznaczono zgodnie z danymi Wnioskodawcy, zakładając że:

- prognozowane dostawy szczepionki VaxigripTetra na rynek apteczny, udział wnioskowanej technologii w liczbie zrefundowanych szczepionek w ramach wykazu aptecznego wyniesie [REDAKT] w sezonie 2023/2024 i [REDAKT] w sezonie 2024/2025;

- [REDAKT]
- [REDAKT]

Prognozowaną liczbę zaszczepionych osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych w podziale na rodzaj szczepionki i kategorię dostępności w wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Prognozowana liczba zaszczepionych osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych – wariant podstawowy, scenariusz nowy

Kategoria dostępności / Rodzaj szczepionki	Udział w zużyciu		Liczba zaszczepionych / Liczba opakowań	
	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025
Sprzedaż apteczna (odpłatność 50%)				
Sprzedaż apteczna (odpłatność 50%)	■	■	■	■
VaxigripTetra	■	■	■	■
Influvac Tetra	■	■	■	■
Łącznie (wszystkie kategorie dostępności)				
Łącznie (wszystkie kategorie dostępności)	■	■	■	■
VaxigripTetra	■	■	■	■
Influvac Tetra	■	■	■	■

*Na wszystkie kategorie dostępności składa się: sprzedaż apteczna (odpłatność 50% i 100%) oraz placówki medyczne (odpłatność 100% i bezpłatne otrzymanie szczepionki).

Prognozowana liczba zaszczepionych przeciwko grypie w populacji docelowej wynosi ■ osób (wyszczepialność na poziomie ■ w jednym sezonie grypowym w scenariuszu nowym, z czego liczba szczepionych produktem VaxigripTetra wynosi ■ osób w sezonie 2023/2024 i ■ osób w sezonie 2024/2025 (odpowiednio ■ i ■ udział w rynku) uwzględniając wszystkie formy dostępności szczepionek oraz ■ osób (sezon 2023/2024) i ■ osób (sezon 2024/2025) z refundacją szczepionki w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (odpowiednio ■ i ■ udział w rynku).

Ze względu na niepewność prognoz przyszłego rozpowszechnienia wnioskowanej technologii, Wnioskodawca w analizie wariantów minimalnego i maksymalnego założył odpowiednio:

- ■ niższe niż w wariantcie podstawowym udziały szczepionki VaxigripTetra w refundowanej sprzedaży aptecznej (wariant minimalny);
- ■ wyższe niż w wariantcie podstawowym udziały szczepionki VaxigripTetra w refundowanej sprzedaży aptecznej (wariant maksymalny).

Prognozowany udział preparatów w liczbie zrefundowanych szczepionek w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Prognozowany udział szczepionek w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych – wariant minimalny i maksymalny

Rodzaj szczepionki	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025	Sezon 2023/2024	Sezon 2024/2025
VaxigripTetra	■	■	■	■
Influvac Tetra	■	■	■	■

Szczegółową strukturę rynku w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) przedstawiono w załączniku 16.2 (tabela 40, 41) analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Koszty

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie uwzględnił wyłącznie koszty nabycia szczepionek przeciw grypie (technologii wnioskowanej – VaxigripTetra i technologii opcjonalnej – Influvac Tetra). Ze względu na dostępność refundowanej szczepionki czterowalentnej w rozważanym wskazaniu Wnioskodawca założył, że wprowadzenie refundacji szczepionki VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym, tj. wnioskowana technologia będzie wyłącznie zastępować szczepionkę o tym samym schemacie podania oraz skuteczności. W związku z powyższym, zarówno koszty podania szczepionki, jak i koszty leczenia grypy nie będą różniące w porównywanych scenariuszach,

co według Wnioskodawcy uzasadnia pominięcie tych kategorii kosztów w oszacowaniach inkrementalnego wpływu na budżet.

Koszty w analizie wpływu na budżet nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

Koszt wnioskowanej technologii - szczepionka VaxigripTetra

Koszty szczepionki VaxigripTetra przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie zawierające jedną szczepionkę VaxigripTetra wynosi [redacted]

Nabycie i podanie szczepionki VaxigripTetra może odbyć się w następującym trybie (różne kategorie dostępności):

- zakupienie przez pacjenta (za częściową lub pełną odpłatnością) szczepionki w aptece na receptę i podanie w przychodni POZ lub w aptece z zakontraktowanym punktem szczepień;
- nabycie i podanie szczepionki w przychodni POZ, z rozliczeniem szczepienia jako pełnopłatnego świadczenia („kosztu zakupu szczepionki”) w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń w rodzaju POZ, koszt świadczenia może obejmować (poza ceną szczepionki) również koszty materiałów higienicznych, koszty transportu i przechowania szczepionki;
- realizowanie programu bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka w jednostkach samorządu terytorialnego (samorządowe programy profilaktyki grypy);
- inne (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych oraz jako świadczenie bez dodatkowej opłaty dla osób objętych pakietem świadczeń medycznych wykupionych w centrach medycznych, np. przez pracodawców).

Zestawienie kosztów jednostkowych szczepionki VaxigripTetra w zależności od perspektywy, scenariusza analizy oraz kategorii dostępności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszt wnioskowanej technologii - szczepionka VaxigripTetra

Scenariusz BIA	Perspektywa	Kategoria dostępności			
		Sprzedaż apteczna (refundacja 50%)	Sprzedaż apteczna (pełnopłatnie)	Świadczenie w ZOZ (pełnopłatnie)	Świadczenie w ZOZ (bezpłatnie) *
Nowy	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	pacjent	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Istniejący	NFZ	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	pacjent	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	wspólna	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Koszt spoza perspektywy płatnik publicznych i świadczeniobiorców (np. samorządy, ubezpieczyciele, pracodawcy).

Uwzględnione koszty jednostkowe, wraz z prognozami zużycia szczepionek posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków na szczepionkę VaxigripTetra w porównywanych scenariuszach.

Koszt technologii opcjonalnej - szczepionka Influvac Tetra

Wnioskodawca na potrzebę przeprowadzenia analizy wpływu na budżet przyjął następujące założenia dotyczące przewidywanych cen technologii opcjonalnej (szczepionki Influvac Tetra):

- szczepionki będą dostępne w każdej formie dostępności, tj. zarówno w sprzedaży aptecznej, jak i w ramach świadczenia w ZOZ;
- zgodnie ze stanem aktualnym, szczepionka Influvac Tetra będzie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w populacji docelowej w obu scenariuszach (istniejącym i nowym);

- ceny urzędowe szczepionki Influvac Tetra przyjęto zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych, nie uwzględniono ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka, gdyż dostępne dane NFZ dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań Influvac Tetra nie wskazują na obecność RSS (przy czym Wnioskodawca wskazuje, że najbardziej prawdopodobne w przypadku leków aptecznych instrumenty typu payback nie są uwzględniane w danych raportowanych przez DGL);
- podobnie jak w przypadku VaxigripTetra, koszt szczepionki zakupionej w zakładach opieki zdrowotnej przyjęto na poziomie urzędowej ceny hurtowej brutto.

Zestawienie kosztów jednostkowych szczepionki Influvac Tetra w zależności od perspektywy, scenariusza analizy oraz kategorii dostępności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Koszt technologii opcjonalnej - szczepionka Influvac Tetra

Scenariusz BIA	Perspektywa	Kategoria dostępności			
		Sprzedaż apteczna (refundacja 50%)	Sprzedaż apteczna (pełnopłatnie)	Świadczenie w ZOZ (pełnopłatnie)	Świadczenie w ZOZ (bezpłatnie) *
Nowy / Istniejący	NFZ	25,72 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	pacjent	25,73 PLN	51,45 PLN	42,64 PLN	0 PLN
	wspólna	51,45 PLN	51,45 PLN	42,64 PLN	0 PLN

*Koszt spoza perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (np. samorządy, ubezpieczyciele, pracodawcy).

Uwzględnione koszty jednostkowe, wraz z prognozami zużycia szczepionek posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków na szczepionkę Influvac Tetra w porównywanych scenariuszach.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	17 258 272	17 258 272
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

*pacjenci z grupy rozszerzonego wskazania refundacyjnego tj. osoby od 18 do 65 r.ż. bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży) - w ramach wykazu leków refundowanych.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	p. NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wartość refundacji VaxigripTetra		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [PLN]		
Wartość refundacji VaxigripTetra		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wartość refundacji VaxigripTetra		
<u>Wydatki całkowite</u>		

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	p. wspólna	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wydatki na VaxigripTetra (w ramach wykazu leków refundowanych)		
Wydatki na VaxigripTetra (wszystkie kategorie dostępności)	■	■
Wydatki całkowite (w ramach wykazu leków refundowanych)	■	■
Wydatki całkowite (wszystkie kategorie dostępności)	■	■
Scenariusz nowy [PLN]		
Wydatki na VaxigripTetra (w ramach wykazu leków refundowanych)	■	■
Wydatki na VaxigripTetra (wszystkie kategorie dostępności)	■	■
Wydatki całkowite (w ramach wykazu leków refundowanych)	■	■
Wydatki całkowite (wszystkie kategorie dostępności)	■	■
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki na VaxigripTetra (w ramach wykazu leków refundowanych)	■	■
Wydatki na VaxigripTetra (wszystkie kategorie dostępności)	■	■
Wydatki całkowite (w ramach wykazu leków refundowanych)	■	■
Wydatki całkowite (wszystkie kategorie dostępności)	■	■

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji wnioskowanej:

- ■ w I roku oraz ■ w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ;
- ■ w I roku oraz ■ w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie szczepionki VaxigripTetra (tylko koszt szczepionki stosowanej w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą odpowiednio ■ oraz ■ w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantach minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem podstawowym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	p. NFZ	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [PLN]		
Podstawowy	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■
Koszty refundacji VaxigripTetra [PLN]		
Podstawowy	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym na ogół były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 33. 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	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych GUS, prognoz zaszczepienia w sezonie 2023/2024 opracowanych w ramach Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy oraz informacji NFZ (wg danych Departamentu Gospodarki Lekami).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (20 czerwca 2023 r.) oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Nie testowano scenariusza, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Szczegółową argumentację Wnioskodawcy i komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wielkość dostaw szczepionki VaxigripTetra wyniesie: <p style="text-align: center;">[redacted]</p> <p style="text-align: center;">[redacted]</p> Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy dodatkowa liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat VaxigripTetra w ramach refundacji wyniesie [redacted] osób w sezonie grypowym 2023/2024 oraz [redacted] osób w sezonie grypowym 2024/2025. <p style="text-align: center;">[redacted]</p> <p style="text-align: center;">[redacted]</p> Biorąc pod uwagę powyższe, zadeklarowana wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra [redacted] <p style="text-align: center;">[redacted]</p> <p style="text-align: center;">[redacted]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

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

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wyszczepialności w populacji osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, założenia dotyczące przyszłej struktury rynku w populacji docelowej oparto w dużej mierze na prognozach Wnioskodawcy.;
- Ze względu na brak dostępu do ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla szczepionki Influvac Tetra, porównanie z technologią opcjonalną przeprowadzono w oparciu o ceny urzędowe.

Komentarz analityków Agencji

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL VaxigripTetra. W analizie wpływu na budżet założono stopniowe przejście przez wnioskowaną szczepionkę części udziałów innej refundowanej szczepionki Influvac Tetra. Komparator przyjęty w AWB jest spójny z technologią alternatywną w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Przyjęta liczebność populacji zgodna ze wskazaniem określonym we wniosku, która będzie stosowała szczepionkę VaxigripTetra została oszacowana m.in. na podstawie prognoz dotyczących zaszczepienia populacji polskiej opracowanych w ramach Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Nie testowano scenariusza, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji kolejnej szczepionki w analizowanej populacji spowoduje wzrost wyszczepialności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej” w populacji docelowej obserwuje się historycznie niski poziom wyszczepienia. Poglądowo można wskazać, iż w przypadku wzrostu osób z populacji docelowej poddających się szczepieniu o 0,1% wydatki NFZ na szczepionki przeciw grypie wzrosną o 0,44 mln PLN [$17\,258\,272 \cdot 0,1\% \cdot 25,70$ PLN (wysokość limitu finansowania szczepionek określona na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.)].

Zgodnie obliczeniami Agencji przedstawionymi w rozdz. 5.3.4 uwzględniającymi ceny szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. i założeniami Wnioskodawcy dot. braku wzrostu poziomu wyszczepienia populacji docelowej, wpływ wprowadzenia finansowania szczepionki VaxigripTetra będzie neutralny z p. NFZ, całą różnicę kosztów omawianych szczepionek poniesie pacjent.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla preparatu VaxigripTetra Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu poszczególnych wariantów (od 1 do 7) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Dokładny opis parametrów i ich zmienności testowanych w analizie wrażliwości opisano w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 9.4.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej

Wariant	p. NFZ / p. wspólna	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [PLN]		
Analiza podstawowa		
AW 1. Cena zbytu netto VaxigripTetra -5%		
AW 2. Cena zbytu netto VaxigripTetra +5%		
AW 3. Minimalna wyszczepialność w populacji 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań grypowych		
AW 4. Maksymalna wyszczepialność w populacji 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań grypowych		
AW 5. 		
AW 6. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)		
AW 7. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)		

6.3.3. 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.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych w ramach w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populację docelową stanowi populacja, w której szczepionka VaxigripTetra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, tj. osoby od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży). Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu szczepionki VaxigripTetra.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka VaxigripTetra nie jest refundowana w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia

powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży) możliwość zastosowania finansowanej obecnie szczepionki Influvac Tetra oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych (rozszerzając obecny zakres refundowanych wskazań o populację osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży)) ze środków publicznych.

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych na wartość [redacted] (średnia [redacted] w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023)). Ze względu na objęcie od 1 lipca 2023 r. refundacją szczepionki Influvac Tetra, w nadchodzącym sezonie 2023/2024 spodziewany jest jednak wzrost wyszczepialności w tej grupie pacjentów. Na podstawie prognoz Wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych wzrośnie [redacted] względem minimalnego szacowanego poziomu wyszczepienia przed wprowadzeniem refundacji szczepionek, tj. osiągnie [redacted] w sezonach 2023/2024 i 2024/2025 [redacted] zaszczepionych osób rocznie w populacji o liczebności 17 258 272 osób).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji wnioskowanej:

- [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ;
- [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii szczepionką VaxigripTetra (tylko koszt szczepionki stosowanej w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniesie odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym na ogół były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Stosowanie szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych wiązało się ze zwiększeniem kosztów z perspektywy NFZ.

[redacted]

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Nie testowano scenariusza, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji kolejnej szczepionki w analizowanej populacji spowoduje wzrost wyszczepialności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.3. "Liczebność populacji wnioskowanej" w populacji docelowej obserwuje się historycznie niski poziom wyszczepienia. Poglądowo można wskazać, iż w przypadku wzrostu osób z populacji docelowej poddających się szczepieniu o 0,1% wydatki NFZ na szczepionki przeciw grypie wzrosną o 0,44 mln PLN $[17\,258\,272 \cdot 0,1\% \cdot 25,70 \text{ PLN}]$ (wysokość limitu finansowania szczepionek określona na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.).

Zgodnie obliczeniami Agencji przedstawionymi w rozdz. 5.3.4 uwzględniającymi ceny szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. i założeniami Wnioskodawcy dot. braku wzrostu poziomu wyszczepienia populacji docelowej, wpływ wprowadzenia finansowania szczepionki VaxigripTetra będzie neutralny z p. NFZ, całą różnicę kosztów omawianych szczepionek poniesie pacjent.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał rozwiązania, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra.

Propozycja Wnioskodawcy związana z wprowadzeniem rozwiązań generujących oszczędności dotyczy

Wnioskodawca oszacował oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, w którego wyniku można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości

Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)		
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej		
<u>Bilans wydatków</u>		

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.08.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Vaxigrip, VaxigripTetra.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje: 2 francuskiej agencji HTA (HAS) oraz 1 australijskiej (PBAC) w subpopulacji będącej przedmiotem oceny.

Pierwsza ocena produktu leczniczego VaxigripTetra przez HAS miała miejsce w 2017 r., w wyniku której zarekomendowano szczepionkę do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, u których zastosowanie szczepienia przeciwko grypie jest wskazane. Kolejna ocena z lipca 2018 r. dotyczyła rozszerzenia refundacji szczepionki na dzieci od 6 miesiąca życia, tj. we wskazaniu rejestracyjnym czyli u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B. Rozszerzenie wskazań na dzieci od 6 miesiąca życia opierało się na danych dotyczących immunogenności, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawionych w badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesiąca życia, wcześniej nieszczepionych.

Australijski komitet PBAC wnioskował w 2019 r. o uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w ramach programu NIP (z ang. National Immunisation Program) w zastosowaniu w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 r.ż., którzy aktualnie nie są w programie NIP oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy. W opinii komisji PBAC uwzględnienie produktu VaxigripTetra na listach leków refundowanych jest słuszne. Swoją decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo.

Podsumowanie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego VaxigripTetra

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Rada Przejrzystości agencji HAS uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianej interwencji w populacji osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, u których zastosowanie szczepienia przeciwko grypie jest wskazane wg kalendarza szczepień obowiązującego w 2017 r., z poziomem finansowania wynoszącym 65%. Komitet w rekomendacji wskazuje, że szczepionka jest ważnym elementem profilaktyki we wnioskowanej populacji. W świetle dostępnych danych Komitet uważa, że szczepionka VAXIGRIPTETRA nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi inaktywowanymi szczepionkami trójwartentnymi wskazanymi do zapobiegania grypie w zalecanych populacjach.
HAS 2018	Komitet HAS uznaje za zasadne rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla VAXIGRIPTETRA o dzieci od 6. miesiąca życia do 3. roku życia w zapobieganiu zachorowaniom na grypę z poziomem finansowania wynoszącym 65%. Uzasadnienie: Komitet w rekomendacji wskazuje m.in., że stosunek korzyści do ryzyka stosowania szczepionki VaxigripTetra jest korzystny Ponadto w rekomendacji wskazano, że szczepienie jest najskuteczniejszym narzędziem profilaktyki przeciwko grypie.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2019 (Australia)	<p>Komitet PBAC uznał za zasadne uwzględnienie na liście refundacyjnej produktu leczniczego VaxigripTetra wśród pacjentów w wieku do 6 mies. do <5 rż oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy, w tym osób w wieku ≥ 65 lat, osób w wieku ≥ 6 mies. z grupy ryzyka wystąpienia komplikacji po zakażeniu wirusem grypy, Aborygeni i ludność wyspy Cieśniny Torresa w wieku ≥ 6 mies oraz kobiety w ciąży.</p> <p>Uzasadnienie: Decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z placebo Ponadto, w populacji pacjentów 6 mies. – 5 r.ż. interwencja okazała się efektywna kosztowo. W porównaniu do innych szczepionek czterowalentnych inaktywowanych produkt VaxigripTetra jest nie gorszy (non-inferior) przy analogicznym dawkowaniu.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■
■	■		■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji:

<http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 16.08.2023 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny VaxigripTetra



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.07.2023 r., znak PLR.4500.1116.2023.3.RBO (data wpłynięcia do AOTMiT 13.07.2023 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. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego szczepionki VaxigripTetra do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Problem zdrowotny

Grypa sezonowa – zachorowania corocznie w okresie epidemicznym, spowodowane przez typowe wirusy grypy typów A i B krążące wśród u ludzi. Na półkuli północnej sezon grypowy zwykle trwa 3 mies. i przypada na okres od października do kwietnia, natomiast na półkuli południowej – od maja do września.

Grypa pandemiczna – groźniejszy rodzaj grypy, który występuje co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii (pandemii) wywoływane przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa typu A, np. tzw. hiszpanka (w latach 20. XX w.). Zakażenie szerzy się bardzo szybko – podczas pandemii liczba zachorowań jest kilkakrotnie większa niż podczas corocznych epidemii grypy sezonowej. O ogłoszeniu pandemii decyduje WHO na podstawie zasięgu geograficznego zakażeń nowym rodzajem wirusa, a nie ciężkości przebiegu grypy.

Czynnik etiologiczny: wirus grypy typu A, B lub C. Epidemiczne zachorowania u ludzi wywołują typy A i B. Typ A dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (śr. 20% zachorowań).

Okres wylegania i zakaźności: okres wylegania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni). 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 wydalac wirusa grypy nawet przez kilka miesięcy. Krótki okres wylegania i zmienność antygenowa wirusów (przede wszystkim wirusa grypy A) sprawiają, że odporność nabyta jest przejściowa.

Nagłe wystąpienie objawów:

- 1) ogólnych (początkowo dominują) – gorączka, uczucie zimna, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowy), uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie;
- 2) ze strony układu oddechowego (ujawniają się zwykle po ~3 dniach choroby, gdy nasilenie objawów ogólnych jest mniejsze) – ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel;
- 3) innych (czasami) – objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka.

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.

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań (w tym hospitalizacji i zgonu):

- 1) wiek ≥ 65 lat lub < 5 lat (zwłaszcza do 24. mż.)
- 2) ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tyg. połogu
- 3) otyłość olbrzymia (BMI ≥ 40 kg/m²)
- 4) niektóre przewlekłe choroby (bez względu na wiek): płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności (pierwotne, zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych (np. zaburzenia

funkcji poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, nerwowo-mięśniowe).

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 / na 100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 7 992 osób (0,27% wszystkich chorujących). W 2021 nie odnotowano przypadków grypy ptaków typu A/H5 lub A/H5N1 u ludzi.

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*).

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęty komparator Influvac Tetra, stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych w omawianej populacji pacjentów. Jako dodatkowy komparator przyjęto inne dopuszczone na terenie Polski szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) przeciw grypie, nieobjęte refundacją (dodatkowe komparatory uwzględniono wyłącznie w ramach AKL Wnioskodawcy).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi wskazuje się, że szczepionki przeciwko grypie są najważniejszym czynnikiem zapobiegającym grypie i jej powikłaniom. Zaleca się je wszystkim osobom w wieku ≥ 6 miesięcy.

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV – quadrivalent influenza vaccine) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), celem objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań szczepionki będącej przedmiotem oceny.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto inną inaktywowaną szczepionkę QIV (Influvac Tetra) i inne nier refundowane, dopuszczone w Polsce szczepionki inaktywowane czterowalentne przeciw grypie.

Wśród badań pierwotnych najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Influvac Tetra (QIV) w ocenianym wskazaniu nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio produkty VaxigripTetra z Influvac Tetra. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym dane dotyczące efektywności praktycznej:

- Projekt DRIVE, ang. *Development of Robust and Innovative Vaccines Effectiveness* (Bellino 2019, Stuurman 2020 i Stuurman 2021, dodatkowo publikacje DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020 i DRIVE 2021/2022), w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design*¹⁵ (TND) zarówno dla produktu VaxigripTetra, jak i wybranych dla niniejszej analizy komparatorów, czyli produktów Influvac Tetra i innych QIV przeciw grypie (dokładnie Fluarix Tetra). Z poszczególnych publikacji wypisywano jedynie dane dla populacji w wieku od 18. roku życia do 64. roku życia podczas poszczególnych sezonów grypowych.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Minozzi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych typów szczepionek przeciwko grypie (inaktywowane szczepionki trójwalentne i czterowalentne wytwarzane na zarodkach kurzych, a także szczepionki podawane śródskórnie, inaktywowane wysokodawkowe, adjuwantowe, rekombinowane oraz żywe atenuowane) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;

¹⁵„Badanie kliniczno-kontrolne typu test-negative design służy do analizy efektywności praktycznej szczepionki. Badanie obejmuje osoby, które zgłaszają się do lekarza i z typowymi dla danej choroby objawami. Pierwszym kryterium podziału jest fakt dokonania szczepienia, co klasyfikuje każdego pacjenta do grupy zaszczepionych lub niezaszczepionych. Następnie u wszystkich uczestników potwierdzana jest za pomocą diagnostyki laboratoryjnej obecność specyficznego czynnika patogennego, przeciwko któremu ma chronić szczepionka. Jest to drugie kryterium, które dzieli uczestników badania na osoby z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu. W ten sposób powstają cztery grupy, których liczebność może zostać wykorzystana do statystycznego wyznaczenia efektywności i ryzyka względnego szczepionki.”

Źródło: raport AOTMiT 2019 ws. Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej: <https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT>

- Liang 2021 –ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych (TIV) na podstawie badań RCT.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które prezentowałyby wyniki porównania produktu VaxigripTetra z wybranymi w analizie komparatorami, zarówno odnośnie immunogenności, jak również efektywności klinicznej.

Poza oceną efektywności szczepionek VE w ramach opisanego szczegółowo europejskiego projektu DRIVE, nie odnaleziono żadnych informacji na temat innych punktów końcowych, w tym oceny immunogenności i osiągnięcia zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA, a także analizy bezpieczeństwa dla porównania produktu VaxigripTetra z przyjętymi komparatorami. W opisanym projekcie DRIVE badacze zaznaczyli, że szerokie zakresy przedziałów ufności obliczonych dla sezonu 2018/2019 mogą być spowodowane łagodnym przebiegiem tego okresu grypowego i niskim odsetkiem wyszczepień, a co za tym idzie również małym zasięgiem stosowania poszczególnych szczepionek; wskazali oni również, że uzyskane wyniki mogą nie być miarodajne pod względem grup wiekowych, jak i danego rodzaju szczepionki, z powodu uwzględnienia w analizie zbyt małej liczby pacjentów, jak i przypadków grypy wśród osób zaszczepionych – podobne ograniczenia projektu DRIVE wskazano również dla sezonu 2019/2020 i 2021/2022. Mała liczba pacjentów w niektórych podgrupach i wynikająca z tego mała moc statystyczna spowodowały szerokie przedziały ufności szacunków VE, co uniemożliwia także wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat skuteczności wnioskowanej technologii medycznej. Jednakże należy wskazać, że Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dane.

W ramach prac wtórnych nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych w ramach wyszukiwania Wnioskodawcy, a w szczególności różnic między populacjami włączonymi do odnalezionych przeglądów a populacją wnioskowaną.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej włączonych do AKL Wnioskodawcy badań prowadzonych w ramach projektu DRIVE oraz opracowań wtórnych:

- W przypadku porównania pośredniego w obrębie wyników dotyczących efektywności praktycznej z projektu DRIVE dla produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra nie odnotowano istotnych różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami w VE dla prawie wszystkich analizowanych sezonów grypowych w populacji osób w wieku 18-64 lat, rodzaju ośrodka i wirusa grypy. Tylko w przypadku jednego porównania produktu VaxigripTetra z Influvac Tetra w sezonie 2019/2020 w analizie uwzględniającej jednostki podstawowej opieki zdrowotnej i podtyp AH1N1 wirusa grupy względna VE była istotnie większa dla szczepionki VaxigripTetra i wyniosła 91% (95%CI: 6%; 99%). Wnioskodawca w AKL podkreślił przy tym, że generalnie liczby przypadków zachorowań na grypę wśród szczepionych były niewielkie, zatem uzyskany wyniki należy traktować z ostrożnością, zwłaszcza biorąc pod uwagę specyfikę tego sezonu w związku z pandemią COVID. W ramach projektu DRIVE nie oceniano bezpieczeństwa szczepionek.

- Wyniki opracowania wtórnego Liang 2021 dostarczają spójnych wniosków, w których wskazuje się, że nie wykazano istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie QIV vs TIV dla szczepów zawartych w obu szczepionkach. Nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych, co świadczyło o porównywalnym bezpieczeństwie obu interwencji. W publikacji Minozzi 2022 wskazano, że szczepionki QIV pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy oraz istotnie zmniejszyły śmiertelność ogólną w porównaniu do placebo. W odniesieniu do bezpieczeństwa, wyższe wskaźniki ogólnoustrojowych i miejscowych zdarzeń niepożądanych odnotowano po leczeniu czterowalentnym inaktywowanym w porównaniu z placebo. Przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej decyzji o objęciu refundacją czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18. roku życia do ukończenia 65. roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano koszty szczepionki VaxigripTetra oraz szczepionki Influvac Tetra. Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 sezon grypowy – jedno podanie szczepionki.

Wartość ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi zero to [redacted] i jest równa aktualnej CZN technologii opcjonalnej (Influvac Tetra).

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego VaxigripTetra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki porównania kosztów szczepionki VaxigripTetra z Influvac Tetra przy uwzględnieniu cen szczepionek określonych na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ można wskazać, iż preparatem stanowiącym podstawę limitu grupy 247.0 jest szczepionka Influvac Tetra, w konsekwencji nie występuje różnica kosztów z p. NFZ, natomiast z p. wspólnej i p. pacjenta szczepionka VaxigripTetra jest droższa o 0,45 PLN w porównaniu do szczepionki Influvac Tetra.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV) poprzez czynne uodpornienie w nowej dopełniającej populacji refundacyjnej, tj. osób od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży), w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra ze środków publicznych w ramach [redacted] w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populację docelową stanowi populacja, w której szczepionka VaxigripTetra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, tj. osoby od ukończenia 18 roku życia do ukończenia 65 roku życia (w wieku 18-64 lat) bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży). Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu szczepionki VaxigripTetra.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka VaxigripTetra nie jest refundowana w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży) możliwość zastosowania finansowanej obecnie szczepionki Influvac Tetra oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych (rozszerzając obecny zakres refundowanych wskazań o populację osób powyżej 18 roku życia do 65 roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (z wyłączeniem kobiet w ciąży)) ze środków publicznych.

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych na wartość [redacted] (średnia [redacted]) w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023). Ze względu na objęcie od 1 lipca 2023 r. refundacją szczepionki Influvac Tetra, w nadchodzącym sezonie 2023/2024 spodziewany jest jednak wzrost wyszczepialności w tej grupie pacjentów. Na podstawie prognoz Wnioskodawcy, w wariancie podstawowym analizy przyjęto, że poziom wyszczepienia populacji w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych wzrośnie [redacted] względem minimalnego szacowanego poziomu wyszczepienia przed wprowadzeniem refundacji szczepionek, tj. osiągnie [redacted] w sezonach 2023/2024 i 2024/2025 [redacted] zaszczepionych osób rocznie w populacji o liczebności 17 258 272 osób).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji wnioskowanej:

- [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ;
- [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii szczepionką VaxigripTetra (tylko koszt szczepionki stosowanej w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniesie odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym na ogół były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Stosowanie szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych wiązało się ze zwiększeniem kosztów z perspektywy NFZ.

[redacted]

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Nie testowano scenariusza, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji kolejnej szczepionki w analizowanej populacji spowoduje wzrost wyszczepialności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.3. "Liczebność populacji wnioskowanej" w populacji docelowej obserwuje się historycznie niski poziom wyszczepienia. Poglądowo można wskazać, iż w przypadku wzrostu osób z populacji docelowej poddających się szczepieniu o 0,1% wydatki NFZ na szczepionki przeciw grypie wzrosną o 0,44 mln PLN $[17\,258\,272 \cdot 0,1\% \cdot 25,70 \text{ PLN}]$ (wysokość limitu finansowania szczepionek określona na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2023 r.).

Zgodnie obliczeniami Agencji przedstawionymi w rozdz. 5.3.4 uwzględniającymi ceny szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. i założeniami Wnioskodawcy dot. braku wzrostu poziomu wyszczepienia populacji docelowej, wpływ wprowadzenia finansowania szczepionki VaxigripTetra będzie neutralny z p. NFZ, całą różnicę kosztów omawianych szczepionek poniesie pacjent.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje: 2 francuskiej agencji HTA (HAS) oraz 1 australijskiej (PBAC) w subpopulacji będącej przedmiotem oceny.

Pierwsza ocena produktu leczniczego VaxigripTetra przez HAS miała miejsce w 2017 r., w wyniku której zarekomendowano szczepionkę do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, u których zastosowanie szczepienia przeciwko grypie jest wskazane. Kolejna ocena z lipca 2018 r. dotyczyła rozszerzenia refundacji szczepionki na dzieci od 6 miesiąca życia, tj. we wskazaniu rejestracyjnym czyli u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B. Rozszerzenie wskazań na dzieci od 6 miesiąca życia opierało się na danych dotyczących immunogenności, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawionych w badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 35 miesiąca życia, wcześniej nieszczepionych.

Australijski komitet PBAC wnioskował w 2019 r. o uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w ramach programu NIP (z ang. National Immunisation Program) w zastosowaniu w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 r.ż., którzy aktualnie nie są w programie NIP oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy. W opinii komisji PBAC uwzględnienie produktu VaxigripTetra na listach leków refundowanych jest słuszne. Swoją decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dot. dodatkowej uwagi Agencji dot. scenariusza analizy wpływu na budżet.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet		
Dodatkowo: W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Agencja prosi o przedstawienie wariantu analizy, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra (założenie braku działań Wnioskodawcy mających na celu zwiększenie poziomu rozpowszechnienia stosowania szczepionki jest mało prawdopodobne).	NIE	Wnioskodawca argumentuje, iż <i>nie wydaje się prawdopodobne, że objęcie refundacją kolejnej szczepionki (VaxigripTetra) w tym samym wskazaniu spowoduje dodatkowy wzrost liczby zaszczepionych w scenariuszu nowym.</i>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bellino 2019** Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The InFluNet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(11):1201-1209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31674847/> [dostęp: 21.08.2023 r.]
- DRIVE 2018/2019** Projekt DRIVE. Sezon 2018/2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2018-19-season/> [dostęp: 21.08.2023 r.]
- DRIVE 2019/2020** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2019-20-season/>. [dostęp: 21.08.2023 r.]
- DRIVE 2021/2022** Projekt DRIVE. Sezon 2019/2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drive-eu.org/index.php/results/results-2020-21-season/>. [dostęp: 21.08.2023 r.]
- Liang 2021** Liang Y, Jing-Xia G, Ma L, Ni L, Chaolie R, Zhou J, Guo-Yang L. Immunogenicity and safety levels of inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults via meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3652-3661 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437489/> [dostęp: 23.08.2023 r.]
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. (2022) Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 46:101331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360146/> [dostęp: 23.08.2023 r.]
- Stuurman 2020** Stuurman AL, Bollaerts K, Alexandridou M, Bicler J, Díez Domingo J, Nohynek H, Rizzo C, Turunen T, Riera-Montes M. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in Europe - Results from the DRIVE network during season 2018/19. *Vaccine* 2020; 38(41):6455-6463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778474/> [dostęp: 21.08.2023 r.]
- Stuurman 2021** Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, Nohynek H, Rizzo C, Riera-Montes M. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021; 39(29):3964-3973. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X2100654X> [dostęp: 21.08.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2022/2023** AAP Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022–2023. *Pediatrics*. 2022;150(4):e2022059274
- ACIP 2022/ 23** Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2022;71, No.1.
- ATAGI 2023** Australian Technical Advisory Group On Immunisation (ATAGI) Clinical Advice. Issue date: March 2023. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2023.
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. VAXIGRIPTETRA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 27 septembre 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16337_VAXIGRIPTETRA_PIC_INS_Avis2_CT16337.pdf [dostęp: 16.08.2023 r.]
Haute Autorité de Santé. VAXIGRIPTETRA, tetravalent vaccine against seasonal influenza. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, September 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/vaxigriptetra_summary_ct16337.pdf [dostęp: 16.08.2023 r.]
- HAS 2018** Haute Autorité de Santé. VAXIGRIPTETRA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 11 juillet 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16915_VAXIGRIPTETRA_PIC_EI_Avis3_CT16915.pdf [dostęp: 16.08.2023 r.]
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé. vaccin antigrippal Spécialités FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIPTETRA et FLUENZ TETRA, suspension injectable en seringue préremplie et suspension pour pulvérisation nasale. Réévaluation à la suite de l'actualisation des recommandations vaccinales de la HAS. 24 mai 2023. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20251VAXIGRIPTETRA> [dostęp: 16.08.2023 r.]
- JCVI 2022/23** Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2023/24. Nov 2022
- KLPwP 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasz T, Windak A et al. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Wytyczne zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.
- NACI 2023** Public Health Agency of Canada. Summary Of National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement. Recommendation on repeated seasonal influenza vaccination. Feb 2023

PBAC 2019	PBAC. Public summary document. Quadrivalent influenza vaccine VaxigripTetra. July 2019 https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/influenza-quadrivalent-vaccine-injection-0-5-ml-vaxigrip [dostęp: 16.08.2023 r.]
PPTMR/ PTWOPZG 2020	Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, eta al. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. Fam Med Prim Care Rev 2020; 22(1).
WHO 2022	World Health Organisation. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. No 19, 2022, 97, 185–208.
Pozostałe publikacje	
ChPL VaxigripTetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 styczeń 2021 r. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.08.2023 r.]
Clark 2020	Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C, McKee M, Troeger C, Ong KL, Checchi F, Perel P, Joseph S, Gibbs HP, Banerjee A, Eggo RM; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020 Aug;8(8):e1003-e1017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553130/ [dostęp: 23.08.2023 r.]
GIS 2022	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023.
GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Warszawa 2022. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-k-demograficzny-2022,3,16.html [dostęp: 14.08.2023 r.]
NIZP 2023	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 roku podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 20.05.2023 r. http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022_Wstepne_dane.pdf [dostęp: 31.03.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023.
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet płatnika / Analiza ekonomiczna – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.01. Kraków 2023.
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna. VaxigripTetra – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, wersja 1.0. Kraków 2023 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego VaxigripTetra.