



Rekomendacja nr 103/2023

z dnia 15 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

VaxigripTetra

(szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana)

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach [REDAKTOWANE] i wydawanie go za odpłatnością [REDAKTOWANE] w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,

Uzasadnienie rekomendacji

Szczepionka VaxigripTetra jest aktualnie finansowana w istniejącej grupie limitowej (247.0, Szczepionki przeciw grypie) i zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2023 r. jest objęta refundacją we wskazaniu:

- czynne uodparnianie 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 uodparnianie 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.

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego o osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, z wyłączeniem kobiet w ciąży.

Analiza kliniczna wnioskodawcy jest oparta jest o wyniki projektu DRIVE, w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design* (TND), dotyczące efektywności praktycznej szczepionek na grypę w sezonach grypowych 2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone przez wnioskodawcę na podstawie efektywności praktycznej z projektu DRIVE dla produktów VaxigripTetra vs Influvac Tetra oraz VaxigripTetra vs Fluarix Tetra nie wykazały istotnych statystycznie różnic między produktem VaxigripTetra, a pozostałymi ocenianymi szczepionkami. Dodatkowo przedstawione wyniki opracowania wtórnego Liang 2021 wskazują na brak istotnych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie szczepionką czterowalentną vs trójwalentną. Nie wykazano także istotnych różnic pomiędzy wymienionymi typami szczepionek w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych. W publikacji Minozzi 2022 wskazano na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa szczepionek cztero- i trójwalentnych.

Należy zaznaczyć niepewność wnioskowania wynikającą z ograniczeń analizy klinicznej, w tym m.in. braku badań RCT, które prezentowałyby wyniki bezpośredniego porównania produktu VaxigripTetra z wybranymi w analizie komparatorami w zakresie immunogenności, jak również efektywności klinicznej czy przeprowadzenie porównania z nieodpowiednim komparatorem (szczepionki trójwalentne/ placebo).

[Redacted]

[Redacted] w I. roku oraz [Redacted] w II. roku refundacji z perspektywy NFZ, a także [Redacted] w I. roku oraz [Redacted] w II. roku refundacji z perspektywy wspólnej. Biorąc pod uwagę, że w założeniach przyjęto dwuletni horyzont czasowy (niewystarczający do oszacowania wydatków w fazie plateau), nie uwzględniono kosztów związanych z zastępowalnością szczepień nier refundowanych oraz wzrostem wynikającym ze zwiększania się populacji szczepionej (wynikającej ze wskazania refundacyjnego), wynik analizy jest znacząco niedoszacowany.

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

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne w subpopulacjach będących przedmiotem oceny, dwie francuskiej agencji HTA, HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*)

oraz jedną australijskiej agencji HTA, PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*). HAS rekomenduje stosowanie ocenianej szczepionki 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. PBAC w 2019 roku rekomendował uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w zastosowaniu w ramach profilaktyki sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 r.ż. oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy. Decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo.

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: 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, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDACTED]
w ramach [REDACTED]
[REDACTED]

Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J 10)

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

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

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

Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 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.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologię alternatywną wnioskodawca wybrał czterowalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie zawierającą antygen powierzchniowy wirusa (Influvac Tetra). Przyjęty komparator jest finansowany ze środków publicznych w całym zakresie wskazań, w tym w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (osoby w wieku od 18. do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, z wyłączeniem kobiet w ciąży).

Jako komparator przyjęto również inne czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, nieobjęte refundacją, u pacjentów którzy samodzielnie finansują sezonowe szczepienie przeciwko grypie.

Podsumowując, wybór oraz uzasadnienie komparatorów uznano za właściwe.

Opis wnioskowanego świadczenia

VaxigripTetra to preparat, który wg założenia daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: (dwa podtypy A i dwa podtypy B), powodując wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom, które neutralizują wirusy grypy. Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), VaxigripTetra jest wskazany do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego szczepionki VaxigripTetra do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. rozszerzenia o osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy jest oparta o jest o wyniki projektu DRIVE, w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design* (TND), dotyczące efektywności praktycznej szczepionek na grypę w sezonach grypowych 2018/2019, 2019/2020 i 2021/2022.

- Projekt DRIVE (Bellino 2019, Stuurman 2020, Stuurman 2021, DRIVE 2018/2019, DRIVE 2019/2020, DRIVE 2021/2022), w którym przedstawiono dane z badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design* (TND) dla produktu VaxigripTetra i komparatorów, czyli produktów Influvac Tetra i Fluarix Tetra, liczba pacjentów w wieku 18-64 lat, odpowiednio w sezonach grypowych 2018/2019, 2019/2020, 2021/2022, suma POZ i szpital: 3131, 3298, 2462.

Ponadto, wnioskodawca do analizy włączył dwa przeglądy systematyczne:

- Minozzi 2022, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych typów szczepionek przeciwko grypie (inaktywowane szczepionki trójwalentne i czterowalentne wytwarzane na zarodkach kurzych, a także szczepionki podawane śródskórnie, inactywowane wysokodawkowe, adjuwantowe, rekombinowane oraz żywe atenuowane) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT,
- Liang 2021, w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo inactywowanych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie u zdrowych osób dorosłych w wieku 18-64 lat w porównaniu do szczepionek trójwalentnych na podstawie badań RCT.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do przeglądu z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Skuteczność

Projekt DRIVE

Efektywność szczepionek (ang. Vaccine Effectiveness, VE)

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

Badania wtórne

Liang 2021

Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w występowaniu serokonwersji i seroprotekcji w odpowiedzi na szczepienie szczepionką czterowalentną (QIV) vs szczepionką trójwalentną (TIV) dla szczepów zawartych w obu szczepionkach.

Minozzi 2022

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji i występowania choroby grypopodobnej pomiędzy chorymi, którzy otrzymali QIV oraz placebo.

Przy porównaniu skuteczności QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Bezpieczeństwo

Badania wtórne

Liang 2021

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy QIV i TIV w częstości występowania miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych.

Minozzi 2022

Wyższe wskaźniki ogólnoustrojowych i miejscowych zdarzeń niepożądanych odnotowano po szczepieniu czterowalentnym inaktywowanym w porównaniu z placebo.

Przy porównaniu bezpieczeństwa QIV vs TIV nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL VaxigripTetra

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra zostało ocenione w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób 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 jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki szczepionki 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).

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 powyżej 60. roku życia: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały rzadziej u osób powyżej 60. roku życia niż u pozostałej populacji.

URPL i EMA

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

VigiBase

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 wynosi 311 607.

Większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (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 (w tym najczęściej ból głowy – 27 632, zawroty głowy – 15 673, parestezje – 8 801) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (w tym najczęściej wysypka – 16 517, rumień – 15 940, świąd – 15 118).

FDA

W bazie FDA (FAERS, stan na 24.08.2023 r.) odnotowano łącznie 68 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 68 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym 4 zgony). Do pięciu najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu preparatem VaxigripTetra, należały 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%).

Ograniczenia analizy

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej należy wymienić brak badań RCT, które prezentowałyby wyniki porównania produktu VaxigripTetra z wybranymi w analizie komparatorami w zakresie immunogenności, jak również efektywności klinicznej.

Ponadto, porównania na podstawie opracowań wtórnych dotyczą nieodpowiednich dla niniejszej analizy komparatorów (uwzględnione interwencje - szczepionki czterowalentne, w tym VaxigripTetra porównano ze szczepionkami trójwalentnymi/ placebo).

Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów we włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy przeglądach systematycznych. W przeglądzie systematycznym Minozzi 2022 przedstawiono wyniki dla pacjentów ≥ 18 lat (w tym osób >65 r.ż.), włączano także kobiety w ciąży, włączano RCT niezależnie od stanu zdrowotnego pacjenta. Podsumowując, analizowana populacja w przeglądzie Minozzi 2022 nie odpowiada w pełni ocenianemu problemowi zdrowotnemu pod względem 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.

Dla szeregu punktów końcowych częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy (szczepionki czterowalentne vs szczepionki trójwalentne) wnioskodawca szacował wartość parametru dot. efektywności szczepionek (VE) na podstawie nieistotnego statystycznie parametru OR.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

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

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy progowej

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)

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność oszacowań jest brak bezpośrednich porównań z komparatorem.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki VaxigripTetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (szczepionka 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 [].

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjentów oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za produkt VaxigripTetra. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia).

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka VaxigripTetra nie jest refundowana w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny 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.

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.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym są spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym.

Ograniczenia analizy

Założenia dotyczące struktury i podziału rynku w populacji docelowej w przyszłości oparto na prognozach wnioskodawcy, a porównanie z technologią opcjonalną przeprowadzono w oparciu o ceny urzędowe.

Dwuletni horyzont czasowy należy uznać za niewystarczający do określenia prognozy do momentu ustalenia plateau.

Ponadto, wnioskodawca przyjął założenie, że wprowadzenie refundacji 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, co stanowi zasadnicze ograniczenie analizy wpływu na budżet i nie jest spójne z innymi analizami, w których dokonuje porównania względem nier refundowanych szczepień. Biorąc pod uwagę populację kwalifikującą się do szczepień ten obszar niepewności jest znaczny, a wynik analizy niedoszacowany.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

Propozycja wnioskodawcy związana z wprowadzeniem rozwiązań generujących oszczędności polega na

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne polskie (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy 2020, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019), amerykańskie (Advisory Committee on Immunization Practices 2022/23, American Academy of Pediatrics 2022/23), kanadyjskie (National Advisory Committee on Immunization 2023) oraz australijskie (Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2023) 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.

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

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

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje, dwie francuskiej agencji HTA (HAS, fr. *Haute Autorité de Santé*) oraz jedną australijskiej agencji HTA (PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) w subpopulacji będącej przedmiotem oceny.

Pierwsza ocena VaxigripTetra przez HAS miała miejsce w 2017 r. i w jej wyniku zarekomendowano szczepionkę do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat, u których zastosowanie szczepienia przeciwko grypie jest wskazane. Druga ocena, dokonana w 2018 r. dotyczyła rozszerzenia wskazania o populację dzieci od 6 miesiąca życia, tj. we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem 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. Decyzja o rozszerzeniu wskazania o populację dzieci od 6 miesiąca życia opierała 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.

PBAC rekomendował w 2019 roku uwzględnienie produktu leczniczego VaxigripTetra na liście leków refundowanych w ramach programu NIP (ang. *National Immunisation Program*) w profilaktyce sezonowego zachorowania na grypę u pacjentów w wieku od 6 miesiąca życia do < 5 r.ż., którzy aktualnie nie są w programie NIP oraz w grupie ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy. Decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do placebo.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę szczepionka VaxigripTetra jest refundowana

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1116.2023.3.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku 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 na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,
2. Raport nr OT.423.0.15.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.08.2023r.