



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
i przeznaczeń

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.24.2023

Data ukończenia: 7 grudnia 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 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.) i art. 35a 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 z późn. zm.).

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.) i art. 35a 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 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.) i art. 35a 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 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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.

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

Wykaz wybranych skrótów

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADRs	działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AESI	zdarzenia niepożądane szczególnie (Adverse Events of Special interest)
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
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CD	cena detaliczna
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. cost-effectiveness analysis)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. Decentralized Procedure)
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 anty-HA (ang. Geometric Mean Titer)
GMTR	stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał (ang. Geometric Mean Titer Ratio)
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)
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IIV3-Adj	trójwalentna inaktywowana szczepionka z adiuwantem
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)
LY	lata życia (ang. Life-Years)
LYG	zyskane lata życia (ang. Life-Years Gained)
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)
OPZCI	Ogólnopolski Program Zwalczenia Chorób Infekcyjnych
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy
OTC	dostępne bez recepty (ang. over the counter)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PS	przeгляд systematyczny
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. - Probabilistic Sensitivity Analysis)
PTMR//PTW//OPZG	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years)
QALD	dni życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Days)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
QIVc/ IIV4-cc	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)
QIVr	czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent recombinant influenza vaccine)
QIV-HD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie wysokodawkowa (ang. high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine)
QIV-SD	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie o standardowym dawkowaniu (ang. standard-dose quadrivalent Inactivated Influenza vaccine)

RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RIV4	czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant influenza vaccine, quadrivalent)
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 podwyższenie 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)
RWE	badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
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)
TIVe	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. egg-culture inactivated trivalent vaccines)
TIV-HD	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie wysokodawkowa (ang. high-dose trivalent inactivated influenza vaccine)
TIV-SD	trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie o standardowym dawkowaniu (ang. standard-dose trivalent Inactivated Influenza vaccine)
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 2561)
VE	skuteczność szczepionki / efektywność rzeczywista szczepionki (ang. (Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii 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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	28
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	28
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3. Komentarz Agencji	43

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
13.	Źródła.....	88
14.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1914.2023.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Efluelda, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,7 ml), amp.-strzyk. 0,7 ml + igła, GTIN: 05909991435875;
- 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?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna i 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 20.10.2023 r., znak PLR.4500.1914.2023.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2023 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Efluelda, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,7 ml), amp.-strzyk. 0,7 ml + igła, GTIN: 05909991435875;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.11.2023 r., znak OT.423.0.24.2023.2.DD. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.11.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza kliniczna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza wpływu na budżet płatnika / Analiza ekonomiczna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza racjonalizacyjna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.

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	Efluelda, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,7 ml), amp.-strzyk. 0,7 ml + igła, GTIN: 05909991435875
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) 60 mikrogramów HA** A/Darwin/9/2021 (H3N2)-podobny szczep (A/Darwin/9/2021, SAN-010) 60 mikrogramów HA** B/Austria/1359417/2021-podobny szczep (B/Michigan/01/2021, typ dziki) 60 mikrogramów HA** B/Phuket/3073/2013-podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki) 60 mikrogramów HA** w dawce 0,7 ml * namnożony w zarodkach kurzych ** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) dla półkuli północnej oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2023/2024. Szczepionka Efluelda może zawierać pozostałości jaj, takie jak albumina jaja kurzego, formaldehyd, które są stosowane podczas procesu wytwarzania.</p>
Droga podania	<p>Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnice.</p> <p>Zalecanym miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.</p> <p>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania: Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową. Wstrząsnąć przed użyciem.</p> <p>Przed podaniem szczepionki należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) przebarwień, o ile pozwala na to roztwór i pojemnik. W przypadku zaobserwowania którejkolwiek z tych zmian wyglądu, szczepionki nie należy podawać.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nie podano.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń: Szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
Dawkowanie	<p>Dorośli w wieku 60 lat i starsi: jedna dawka 0,7 ml. <i>Dzieci i młodzież</i> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki Efluelda u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.</p>

Źródło: ChPL Efluelda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.09.2020 r. (URPL) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08/2023. Typ procedury: DCP (Procedura zdecentralizowana, ang. Decentralized Procedure).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to: <ul style="list-style-type: none"> • Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne; • Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu produktu leczniczego; • Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania produktu leczniczego, zapewniające jego właściwe zastosowanie; • Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem. <p>Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka. W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania. Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.</p>

Zródło: ChPL Efluelda; Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Efluelda (szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana) – dostępne na stronie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 24.11.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka Efluelda nie była przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. 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	Nie dotyczy

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją szczepionki Efluelda we wskazaniu:

- czynne uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Rozpatrywane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Efluelda.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Efluelda 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

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu 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: 24.11.2023 r.];
http://www.orld.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/druki/2016/MZ-56_2016.pdf [dostęp: 24.11.2023 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, nieznanne 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 wywołwaną 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.

Rezerwuaria 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 – rezerwuaria: 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

Nagle 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 \geq 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 \geq 65 lat lub $<$ 5 lat (zwłaszcza do 24. mż.);
- 2) ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tyg. połogu;
- 3) otyłość ołbrzymia (BMI \geq 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).

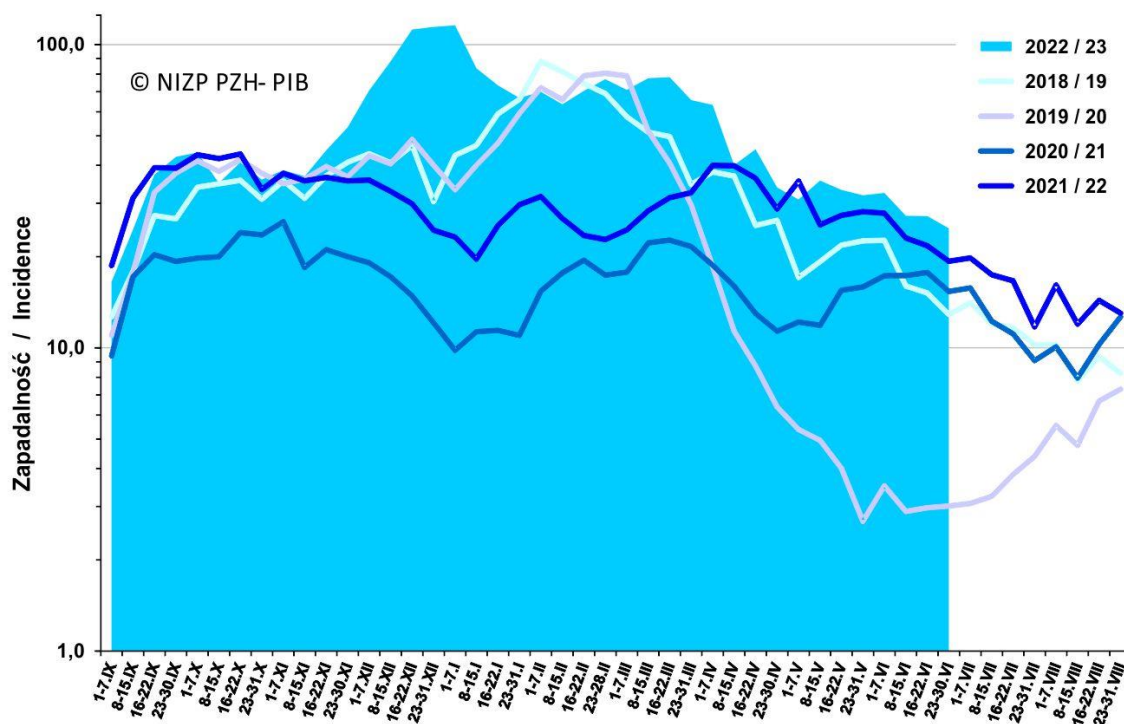
Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.1>. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023; Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023 [dostęp: 24.11.2023 r.]

Epidemiologia

Zgodnie z meldunkami Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP) o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce w 2023 roku do dnia 15.11.2023 r.¹: odnotowano 10 887 potwierdzonych przypadków grypy, w tym 5 587 u dzieci w wieku 0-14 lat (co odpowiada zapadalności na poziomie 28,78/100 tys. i u dzieci w wieku 0-14 lat 95,30 /100 tys.).

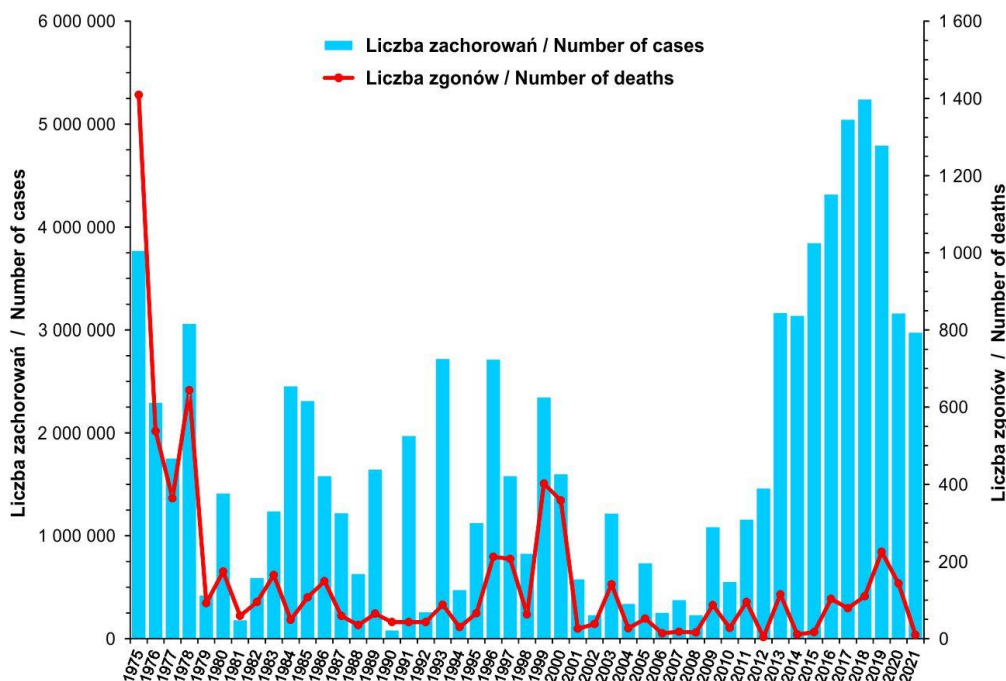
Na poniższych rysunkach przedstawiono aktualne (na dzień 24.11.2023 r.) dane dot. zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a także dot. liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz liczbę zgonów z powodu grypy w latach 1975-2023 publikowane przez NIZP.

¹ https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/INF_23_11A.pdf [dostęp: 24.11.2023 r.]



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

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 24.11.2023 r.]²



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

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 24.11.2023 r.]

² Komunikat NIZP: „Uprzejmie informujemy, że w związku z nowelizacją Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej na 2023 r., która z dniem 7 lipca 2023 r. zniósła obowiązek składania przez placówki medyczne do Państwowej Inspekcji Sanitarnej sprawozdań MZ-55 "Tygodniowy, dzienny meldunek o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę" (Dz. U. z 2023 r. poz. 1282) zakończyliśmy publikowanie opracowań "Meldunki Epidemiologiczne - Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce", bazujących na danych zbieranych przy pomocy tych sprawozdań."

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane GUS

Zgodnie z danymi GUS w 2022 roku [GUS 2023] liczba ludności powyżej 60 r.ż. wyniosła 9,80 mln (w tym 2,44 mln osób w wieku 60-64 lat). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba ludności powyżej 60 r.ż. na podstawie danych GUS

Grupa wiekowa	Liczba ludności w tysiącach
60–64	2 444,3
65–69	2 513,6
70–74	2 053,3
75–79	1 186,3
80 lat i więcej	1 600,3
Łącznie osoby powyżej 60 r.ż.	9 797,8

Wyszczepialność

Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy³ 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.

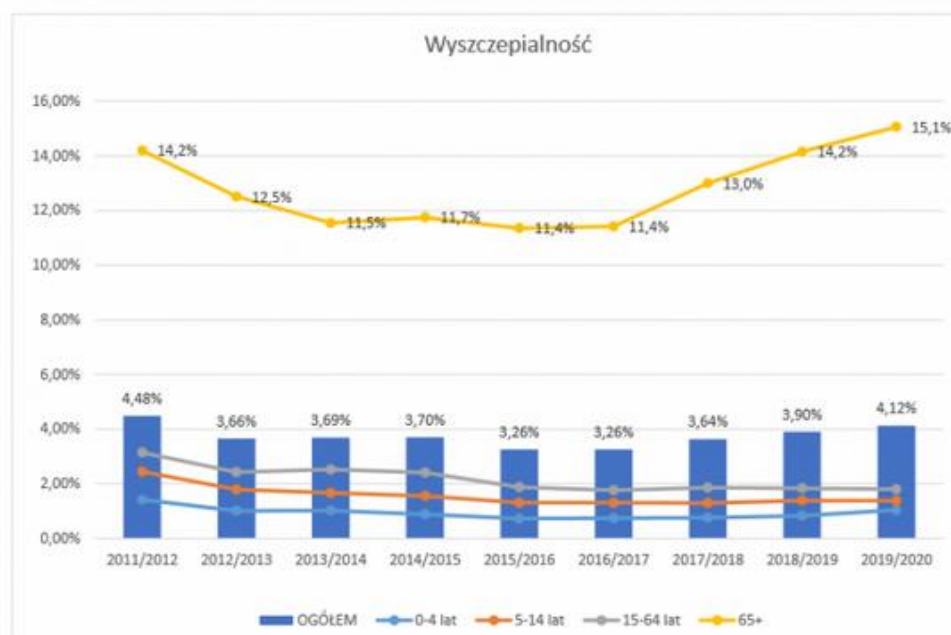
Tabela 5. Wyszczepialność. Szczepienia przeciw grypie. Sezony 2019/30 - 2022/23

	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 Grypy⁴ wyszczepialność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych jest różna. Największy poziom zaszczepienia przeciw grypie obserwowany jest u osób powyżej 65 r.ż. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

³ <https://opzg.pl/spadek-liczby-szczepien-przeciw-grypie-w-sezonie-2022-2023-o-niemal-20-eksperci-konieczne-jest-skrocenie-sciezki-pacienta-i-zmiany-systemowe/> [dostęp: 24.11.2023 r.]

⁴ <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jaki-jest-poziom-zaszczepienia-przeciw-grypie-w-polsce/> [dostęp: 24.11.2023 r.]



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

Dane NFZ

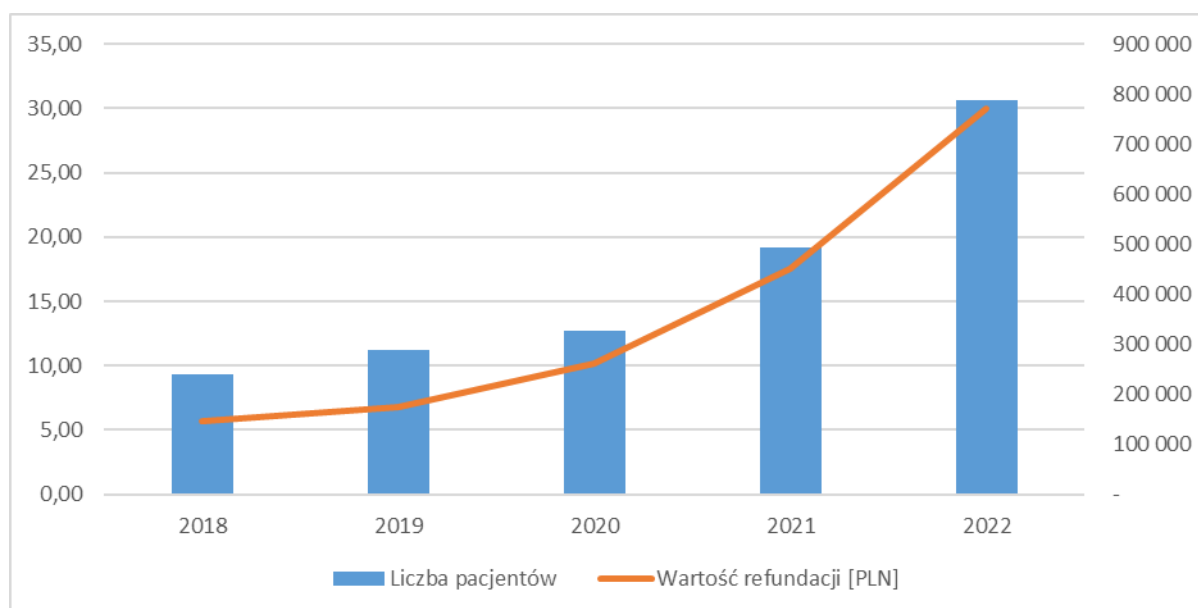
W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób powyżej 60 r.ż., u których zastosowano szczepionkę przeciw grypie, liczby zrefundowanych szczepionek oraz kosztów poniesionych na ich refundację w latach 2018-2022. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów, liczba zrefundowanych szczepionek oraz koszty poniesione na ich refundację w latach 2018-2022 u pacjentów powyżej 60 r.ż. wg danych NFZ

Szczepionka	Etykiety wierszy	2018	2019	2020	2021	2022
Influvac Tetra	Pacjenci w wieku 60-64 lat					
	Liczba pacjentów	11	5	11 028	10 782	3 130
	Ilość zrefundowanych szczepionek	11,00	5,00	11 037,00	10 792,00	3 145,00
	Wartość refundacji [PLN]	478,27	206,10	252 609,69	277 948,80	81 078,10
	Pacjenci ≥ 65 r.ż.					
	Liczba pacjentów	2 281	2 231	47 909	48 121	6 817
VaxigripTetra	Pacjenci w wieku 60-64 lat					
	Liczba pacjentów	1 227	1 847	3 192	15 630	28 938
	Ilość zrefundowanych szczepionek	1 305,00	1 934,00	3 238,00	15 640,00	29 046,00
	Wartość refundacji [PLN]	30 216,15	44 501,60	74 176,96	403 599,38	753 951,30
	Pacjenci ≥ 65 r.ż.					
	Liczba pacjentów	236 435	284 633	263 972	419 561	747 638
Łącznie – pacjenci ≥ 60 r.ż.	Liczba pacjentów	239 954	288 716	326 101	494 094	786 523
	Ilość zrefundowanych szczepionek	241 906,1	291 111	328268,2	494 559,60	790 189
	Wartość refundacji [PLN]	5 673 489,96	6 797 635,34	10 153 780,14	17 562 654,57	29 987 140,49

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); Fluarix Tetra (w 2020 roku zaszczepiono nią 1 osobę – wartość refundacji 53,59 PLN); Fluenz Tetra (finansowana w populacji pediatrycznej, w populacji osób powyżej 60 r.ż. nie zaszczepiono nią więcej niż 26 osób rocznie).



Rysunek 4. Liczba pacjentów, którym podano szczepionkę oraz wartość ich refundacji latach 2018-2022 u pacjentów powyżej 60 r.ż. wg danych NFZ

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących profilaktyki przeciw grypowej. Dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przeprowadzonych w ramach raportu OT.423.0.15.2023 Agencji (dotyczącego oceny szczepionki VaxigripTetra w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń).

Przeszukano następujące źródła:

- 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/>;
- 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/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- WHO, <https://www.who.int/>.

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie zalecanych szczepień przeciwko grypie w populacji osób powyżej 60 r.ż. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 6 dokumentów pochodzących z ostatnich pięciu lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne w zakresie szczepień na grypę w populacji osób starszych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
<p>KLRwP 2019 (Polska)</p>	<p>Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciw grypowej, 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 podskórnie; • 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>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 (PTMR/PTW/OPZG) 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, u których nie stwierdza się 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 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</p>
Wytyczne zagraniczne	
JCVI 2023 (UK)	<p><u>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2024/2025 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 trójwalentnych i czterowalentnych szczepionek namnażanych w zarodkach kurzych (TIVe / QIVe).</p> <p>Można również rozważyć zastosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie wytwarzanej na bazie kultur komórkowych (QIVc) w tej grupie wiekowej, jeśli powyższe opcje nie są dostępne, z uwzględnieniem poniższych rozważań.</p> <p>Nie zaleca się stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie namnażanych w zarodkach kurzych (QIVe) w tej grupie wiekowej.</p> <p>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. JCVI nie zaleca stosowania standardowych szczepionek przeciw grypie namnażanych w zarodkach kurzych 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); • czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (QIVr); • czterowalentną szczepionkę przeciw grypie namnażaną w zarodkach kurzych (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne (z zastrzeżeniem wskazanymi w dokumencie). <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
NACI 2023 (Kanada)	<p><u>Oświadczenie Krajowego Komitetu Doradczego ds. Szczepień dot. stosowania szczepionek przeciw grypie sezonowej na lata 2023–2024</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli w wieku od 60 do 64 lat: <p>Dopuszczone do stosowania i dostępne do stosowania u dorosłych w wieku od 60 do 64 lat są trzy rodzaje szczepionek przeciw grypie: czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (IIV4-SD), czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (IIV4-cc) i rekombinowana czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (RIV4).</p> <p>NACI zaleca stosowanie dowolnej dostępnej szczepionki przeciw grypie odpowiedniej dla wieku pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli w wieku od 65 lat: <p>Dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych dopuszczonych do stosowania i dostępnych do stosowania jest pięć rodzajów szczepionek przeciw grypie: trójwalentna inaktywowana szczepionka z adiuwantem (IIV3-Adj), IIV4-SD, IIV4-cc, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (IIV4-HD) i RIV4.</p> <p>Jeśli jest to możliwe, szczepionkę IIV-HD należy stosować zamiast IIV-SD, biorąc pod uwagę obciążenie grypową A(H3N2) i dobre dowody na lepszą ochronę IIV3-HD w porównaniu z IIV3-SD u dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Na podstawie przeglądu badań poprzedzających wydanie pozwolenia, IIV4-HD nie jest gorsza od IIV3-HD i dlatego oczekuje się, że zapewni taką samą zwiększoną ochronę przed A(H3N2) w porównaniu z IIV-SD, w tym IIV4-SD. Chociaż oczekuje się, że IIV-HD zapewni lepszą ochronę przed grypą A(H3N2) u dorosłych w wieku 65 lat i starszych, korzyści z podania tej szczepionki wszystkim dorosłym w wieku 65 lat i więcej w porównaniu z jakąkolwiek inną szczepionką przeciw grypie nie są jasne. NACI prowadzi obecnie zaktualizowany przegląd szczepionek przeciw grypie w tej populacji.</p> <p>Lepsze jest zastosowanie jakiegokolwiek z dostępnych szczepionek przeciw grypie, zamiast pozostanie nieszczepionym lub wymagać od osób ponownego zjawienia się na szczepienie. Dlatego też, w przypadku braku konkretnego produktu, NACI zaleca stosowanie dowolnej dostępnej szczepionki przeciw grypie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zatwierdzonej dla tej grupy wiekowej.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u></p> <p>nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>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 zapewniać 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 grype 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.</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 grype 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 grype starszych dorosłych. Wszystkie dostępne 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>Od 2019 roku opracowywane są szczepionki inaktywowane w dużych dawkach, zawierające 60 µg HA na szczep. Są dostępne w postaci QIV i są przeznaczone głównie do stosowania u osób w wieku 65 lat i starszych.</p> <p>U osób starszych szczepionka wysokodawkowa była skuteczniejsza niż szczepionka w dawce standardowej przeciwko potwierdzonym laboratoryjnie ILI (VE=24%, 95% CI 10–36%), hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (VE=13%, 95% CI 2–22%) i hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (VE=21%, 95% CI 5–73%). We wszystkich sezonach epidemicznych, w grupie osób starszych szczepionka przeciw grypie adjuwantowa była skuteczniejsza niż brak szczepienia (VE=45%, 95% CI 23–61).</p> <p>Wysokodawkowe, rekombinowane i adjuwantowe szczepionki wykazały wyższą skuteczność 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>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u></p> <p>nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>nie podano</p>
<p>ACIP 2023 (USA)</p>	<p><u>Rekomendacje dot. zapobieganiu i kontroli grypy sezonowej za pomocą szczepionek na sezon grypowy 2023-2024</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się rutynowe, coroczne szczepienie przeciw grypie wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesięcy, u których nie występują przeciwwskazania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku ograniczonej podaży szczepionek wysiłki w zakresie szczepień powinny koncentrować się na szczepieniu osób o podwyższonym ryzyku powikłań zdrowotnych związanych z ciężkim przebiegiem grypy, u których nie ma przeciwwskazań do szczepienia (jedną ze wskazanych grup są wszystkie osoby ≥ 50 r.ż.). ACIP zaleca, aby osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat preferencyjnie otrzymywały jedną z następujących szczepionek przeciw grypie: szczepionkę wysokodawkową (HD-QIV), rekombinowaną wysokodawkową czterowalentną szczepionkę lub czterowalentną inaktywowaną z adjuwantem. Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna do podania, należy podać inną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla wieku.

Skróty: **ACIP** - Advisory Committee on Immunization Practices; **aQIV** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adjuwantem (ang. adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine); **HD-IIV4** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (ang. high dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **IIV3-Adj** – trójwalentna inaktywowana szczepionka z adjuwantem; **IIV4** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **IIV4-cc** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (ang. quadrivalent influenza cell-culture vaccine); **IIV4-SD** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (ang. standard dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **JCVI** - Joint Committee on Vaccination and Immunisation; **LAIV** - szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine); **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); **RIV4** – czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant 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), światowe (WHO 2022), amerykańskie (ACIP 2023), brytyjskie (JCVI 2023) i kanadyjskie (NACI 2023) zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesięcy życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami.

W wytycznych, w których różnicowano zalecenia ze względu na wiek osób dorosłych, wyszczególniono grupę pacjentów powyżej 65 r.ż. W tej populacji pacjentów zalecane są szczepionki czterowalentne adjuwantowe, wyskodawkowe i rekombinowane (JCVI 2023, ACIP 2022, NACI 2023 i WHO 2022) wskazując na ich przewagę nad dotychczas stosowanymi szczepionkami w standardowych dawkach. Dodatkowo wytyczne NACI 2023 u pacjentów powyżej 65 r.ż. obok ww. wskazują na możliwość stosowania szczepionek trójwalentnych adjuwantowych i czterowalentnych o standardowej dawce. U pacjentów w grupie wiekowej 60-64 lat zalecane jest stosowanie czterowalentnych szczepionek inaktywowanych o standardowej dawce i/lub rekombinowanych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (JCVI 2023, ACIP 2022, NACI 2023 i WHO 2022). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zalecanych szczepień na grypę w populacji osób starszych

Rekomendowane szczepienie w grupie wiekowej	KLRwP 2019	PTMR/ PTW/ OPZG 2020	JCVI 2023	ACIP 2022	NACI 2023	WHO 2022 (świat)
60-64 lat	TAK	TAK	QIVc, QIVr	TAK	IIV4-SD, IIV4-cc, RIV4	QIV
≥ 65 lat			aQIV, QIV-HD, QIVr	aQIV, QIV-HD, QIVr	IIV3-Adj, IIV4-SD, IIV4-cc, IIV4-HD, RIV4	QIV-HD, aQIV, QIVr

Wskazanie „TAK” oznacza, że wytyczne ogólnie zalecają szczepienie. Pogrubioną czcionką zaznaczono szczepionki wysokodawkowe, do których należy produkt leczniczy Efluelda.

W uzupełnieniu wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe, poniżej przedstawiono fragment Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024 w zakresie stosowania szczepień przeciw grypie. GIS zaleca szczepienie na grypę m.in.: osobom w wieku powyżej 55. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem osób od ukończenia 65. r.ż.).

Tabela 9. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024 w zakresie zalecanych szczepień przeciwko grypie [GIS 2023]

Droga podania szczepionki	Zalecenia	Uwagi
Domięśniowo lub podskórnie (zgodnie z ChPL)	<p>1. <u>W związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6. miesiąca życia do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w szczególności:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6. do ukończenia 60. miesiąca życia); 2) osobom w wieku powyżej 55. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem osób od ukończenia 65. roku życia); 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, 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. <p>2. <u>W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</u></p> <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 zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; 4) dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 18. roku życia, szczególnie zakażonym ludzkim wirusem niedoboru odporności (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, 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. 	Schemat szczepienia – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.
Donosowo (zgodnie z ChPL)	Szczepionka żywa atenuowana. Zalecana w związku z przesłankami epidemiologicznymi – 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 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie finansowane są dwie szczepionki przeciw grypie w ramach lista A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę” w populacji pacjentów powyżej 60 r.ż. 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	Wskazanie rejestracyjne
VaxigripTetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	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: - 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. Zastosowanie szczepionki VaxigripTetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami. [ChPL VaxigripTetra]
Influvac Tetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy. Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. [ChPL Influvac Tetra]

Tabela 11. Szczegółowe dane kosztowe szczepionek objętych refundacją

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CD	WLF	PO	WDS
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247,0, Szczepionki przeciw grypie	38,00	41,04	53,15	52,70	50%	26,80
Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą		37,60	40,61	52,70	52,70	50%	26,35

CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

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
Szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentne (QIV-SD)	<p>„W chwili obecnej w Polsce refundacją w ramach profilaktyki zachorowania na grypę w ramach listy aptecznej dla osób dorosłych objęte są wyłącznie produkty lecznicze stanowiące szczepionki czterowalentne QIV-SD – VaxigripTetra i Influvac Tetra:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz u kobiet w ciąży – produkt leczniczy Vaxigrip Tetra; dla osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych i obecność ciąży – produkt leczniczy Influvac Tetra; dla osób w wieku powyżej 65 r.ż. bez względu na ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych: produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra. <p>Poza możliwością refundacji szczepienia przeciwko grypie ze środków publicznych z zastosowaniem szczepionek udostępnianych w ramach listy aptecznej osoby zainteresowane szczepieniem mają także możliwość zaszczepiania się w ramach realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego programach bezpłatnych szczepień przeciwko grypie w wybranych grupach ryzyka (w ramach programów polityki zdrowotnej) lub uczestnictwa innych formach realizacji szczepienia (np. wykupienie partii szczepionek przez zakłady pracy, opłacony abonament w centrum medycznym lub instytucje publiczne w ramach szczepienia określonych grup zawodowych). Szczepienia te mogą być realizowane z zastosowaniem dowolnej szczepionki dopuszczonej do obrotu i zarejestrowanej dla danej grupy osób, dostępnej w obrocie aptecznym.</p> <p>Należy przy tym zauważyć, że produkt leczniczy Influvac Tetra od 1 lipca 2023 r. jest objęty finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy, bez konieczności wskazywania</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Należy mieć na uwadze, iż szczepionka VaxigripTetra od 01.11.2023 r. jest finansowana w całości wnioskowanej populacji (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5. „Refundowane technologie medyczne”).</p>

	<p>dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, a więc od najbliższego sezonu szczepień będzie dostępny dla bardzo szerokiej grupy osób, w tym w całej wnioskowanej populacji refundacyjnej dla szczepionki Efluelda.</p> <p>Z uwagi na sytuację refundacyjną szczepienia przeciw grypie w Polsce tj. udostępnienie w ramach listy aptecznej szczepionek QIV-SD jako komparator należy przyjąć szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu, przy czym w ocenie ekonomicznej i BIA należy uwzględnić status refundacyjny poszczególnych preparatów). Dodatkowo biorąc pod uwagę, że duża część wiarygodnych danych klinicznych (zwłaszcza dotyczących efektywności klinicznej szczepionek) może dotyczyć wcześniej stosowanych trójwalentnych odpowiedników szczepionek, zawierających tylko jeden szczep B wirusa, należy dopuścić też taki komparator (TIV-SD) w przypadku badań bezpośrednio porównujących TIV-SD z równowalentną szczepionką wysokodawkową TIV-HD."</p>	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

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 dorosłe w wieku 60 lat i starsze.	Osoby w wieku poniżej 60 lat.	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent – szczepionka czterowalentna inaktywowana przeciw grypie wysokodawkowa (60 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-HD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-HD).	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne (RCT) – wymagano potwierdzenia, że próba kliniczna dotyczy szczepionki Efluelda/Fluzone High-Dose Quadrivalent (na podstawie podania nazwy preparatu lub informacji o sponsorze badania), wykluczano badania dotyczące szczepionek inaktywowanych o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki, w przypadku badań RWE nie wymagano jednoznacznego określenia nazwy preparatu • szczepionki atenuowane, szczepionki rekombinowane, szczepionki w standardowej dawce. 	Zgodnie z ChPL Efluelda. Formalnie należy wskazać, iż szczepionka Efluelda jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia.
Komparator	Szczepionka inaktywowana przeciw grypie w standardowej dawce (15 µg hemaglutyniny) czterowalentna (QIV-SD) lub wcześniej stosowany trójwalentny odpowiednik (TIV-SD) (Influvac/Influvac Tetra, Vaxigrip/Vaxigrip Tetra lub inne dopuszczone do obrotu).	<ul style="list-style-type: none"> • szczepionki atenuowane, szczepionki wysokodawkowe, szczepionki rekombinowane • ocena obejmująca porównanie różnowalentnych szczepionek (np. QIV-HD vs TIV-SD) lub różnych typów szczepionek. 	Brak uwag. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora w podziale na subpopulacje przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
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 anty-HA (GMT); – stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); – odsetek serokonwersji; – odsetek seroprotekcji; 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena immunogenności i bezpieczeństwa dotycząca szczepionek trójwalentnych (uznano, że walentność szczepionki może wpływać na ocenę tych punktów końcowych, dlatego analizę ograniczono do QIV-HD vs QIV-SD) • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu 	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne kliniczne punkty końcowe jak i surowaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność szczepionki (VE), zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje/ wizyty na SOR; • bezpieczeństwo. 	klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa).	
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) - umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki wysokodawkowej z równoważną szczepionką w standardowej dawce, opublikowane w formie pełnotekstowej.	<ul style="list-style-type: none"> • badania wczesnej (I/II) fazy • badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • 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. Strategia objęła również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla powyższych opracowań. Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki Efluelda u osób w wieku od 60. 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 i 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 Wnioskodawcy w elektronicznych systemach baz danych podano: 16.10.2023 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 z pomocą trzeciej osoby.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w wykorzystanych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed), z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano hasła dotyczące wnioskowanej interwencji i typu badań (badania RCT oraz PS). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 29.11.2023 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

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące prace oceniające:

- Immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD:
 - 4 badania RCT opisane w 4 publikacjach: Chen 2022, Pepin 2021, Sanchez 2020 oraz Sanchez 2023;
- Skuteczność kliniczną (VE) QIV-HD vs QIV-SD:
 - 1 pragmatyczne badanie z randomizacją typu „feasability” opisane w 2 publikacjach: Johansen 2022 oraz Johansen 2023 (odnaleziona poza strategią wyszukiwania);
- Poszerzoną skuteczność kliniczną szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD:
 - 4 badania z randomizacją opisane w 8 publikacjach: badanie DiazGranados 2013, próba DiazGranados 2014 (publikacje DiazGranados 2014, DiazGranados 2015, DiazGranados 2015a), badanie Gravenstein 2017 (publikacje Gravenstein 2016, Gravenstein 2017, Saade 2022) oraz badanie Gravenstein 2018;
 - 10 badań bez randomizacji (prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, RWE) opisane w 10 publikacjach: Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Izurieta 2019, Machado 2021, Miskulin 2018, Richardson 2015, Shay 2017, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020;
- Poszerzone bezpieczeństwo:
 - 2 badania bez randomizacji opisane w 2 publikacjach: Gandhi-Banga 2023 i Woo 2022.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 8 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania Pepin 2021 (główne badanie oceniające immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD) oraz badania DANFLU-1 (oceniającego skuteczność kliniczną (VE) QIV-HD vs QIV-SD). Opis charakterystyki pozostałych badań włączonych do AKL przedstawiono w rozdz. 18.10 „Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu” AKL Wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pepin 2021 (NCT04024228) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy ze zmodyfikowanym podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą. Zaślepienie: zmodyfikowane podwójne zaślepienie – nie zaślepiono personelu wykonującego szczepienia, zaślepiono uczestników, personel laboratoryjny analizujący próbki krwi, personel odpowiedzialny za ocenę oraz zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa. Randomizacja: blokowa z wykorzystaniem IWRS w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: wiek	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 60 lat; • Brak szczepienia przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed szczepieniem w badaniu; • Brak jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 28 dni przed szczepieniem w badaniu; • Zdolność do przestrzegania procedur określonych w protokole badania. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub mogące zajść w ciążę, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji; • Otrzymanie immunoglobulin, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowy punkt końcowy: Ocena średniego miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzona w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym 28 dni po szczepieniu u uczestników w wieku 60-64 lat oraz ≥ 65 lat; • Ocena immunogenności w podgrupach wiekowych, w populacji ogólnej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(60-64 vs ≥ 65 lat) oraz ośrodek.</p> <p>Liczba ośrodków: 17 ośrodków w Europie, w tym 4 w Polsce.</p> <p>Interwencja: QIV-HD: inaktywowana czterowalentna wysokodawkowa szczepionka typu split (60 μg hemaglutyniny na szczep) Fluzone High-Dose Quadrivalent/Efluelda, Sanofi Pasteur, Swiftwater, USA, pojedyncza dawka (0,7 ml) podawana domięśniowo.</p> <p>Komparator: QIV-SD: inaktywowana podjednostkowa czterowalentna szczepionka w standardowej dawce (15 μg hemaglutyniny na szczep) Influvac Tetra, Mylan, Hatfield, UK, pojedyncza dawka podawana domięśniowo.</p> <p>Objętość dawki: 0,5 ml.</p> <p>Okres obserwacji: Czas trwania aktywnej fazy wynosił 28 dni. Całkowity okres obserwacji obejmujący follow-up, w którym oceniano wybrane punkty końcowe bezpieczeństwa trwał 6 miesięcy.</p> <p>Czas trwania badania wynosił łącznie 222 dni, a okres follow-up – 194 dni.</p> <p>Hipoteza: Superiority.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 6 miesięcy; Stwierdzona ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki lub dodatni wywiad w kierunku zagrażającej życiu reakcji na szczepionkę stosowaną w badaniu lub szczepionkę zawierającą te same substancje; Małopłytkowość lub zaburzeniami krzepnięcia krwi; Osoby z ograniczeniem wolności lub przebywające na oddziałach ratunkowych; Nadużywanie alkoholu lub innych substancji; Choroba przewlekła mogąca zakłócać udział w badaniu; Umiarkowana lub ciężka choroba o ostrym przebiegu lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia; Osoby biorące bezpośredni udział w badaniu lub będące bliskimi członkami rodziny personelu badania; Udział w innym badaniu klinicznym w czasie trwania badania. <p>Liczba pacjentów: QIV-HD, N=774 QIV-SD, N = 765.</p>	<p>oraz w grupie interwencji i w grupie kontrolnej: średnie miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy mierzone w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym przed i po szczepieniu, wielokrotność wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej, odsetek serokonwersji (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał <10 przed szczepieniem i ≥ 40 po szczepieniu lub z mianem ≥ 10 przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu) oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał ≥ 40 po szczepieniu).</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa.
<p>DANFLU-1 (NCT05048589, Johansen 2023, Johansen 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>Typ badania: Pragmatyczne, randomizowane badanie open-label, z aktywną kontrolą, badanie wykonalności (ang. feasibility study).</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Randomizacja: blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1. przeprowadzona centralnie.</p> <p>Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (Dania).</p> <p>Interwencja: czterowalentna szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (60 μg hemaglutyniny na szczep), Fluzone High-Dose Qu-adivalent/Efluelda; Sanofi Pasteur.</p> <p>Komparator: czterowalentna szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (15 μg hemaglutyniny na szczep). Zgodnie z protokołem badania dopuszczano dowolną szczepionkę QIV-SD. Jednak z uwagi na duńskie zamówienia publiczne, jedyną stosowaną szczepionką QIV-SD był preparat Influvac Tetra.</p> <p>Skład antygenowy obu szczepionek był zgodny z rekomendacjami WHO na sezon 2021/2022 dla półkuli północnej.</p> <p>Okres obserwacji: Zgodnie z projektem badania, uczestnicy badania odbywali jedną wizytę w ośrodku, na której wykonywano szczepienie, dalszą obserwację prowadzono na podstawie danych rejestrowanych, bez konieczności dalszych wizyt lub kontaktu z ośrodkami prowadzącymi szczepienie. Obserwacja pod kątem</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 65-79 lat. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alergia lub nadwrażliwość na szczepionki przeciw grypie oceniane w badaniu. <p>Liczba pacjentów: QIV-HD, N=6 245 QIV-SD, N = 6 232.</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowy punkt końcowy: Ocena wykonalności pragmatycznego badania porównującego skuteczność kliniczną szczepionek przeciw grypie, przeprowadzonego z wykorzystaniem istniejącej infrastruktury oraz z obserwacją prowadzoną na podstawie danych pochodzących z krajowych rejestrów w Danii; Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu grypy i/lub zapalenia płuc; Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby oddechowej; Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby sercowo-oddechowej; Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby sercowo-naczyniowej; Ocena ryzyka: hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny; Ocena ryzyka: hospitalizacji z powodu choroby COVID-19; Ocena ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. <p>Ocena bezpieczeństwa (występowanie SAEs).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	skuteczności klinicznej trwała od 14 dni po szczepieniu do 31 maja 2022 r. Okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa wynosił 3 miesiące. Hipoteza: nd.		

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.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3. „Wyniki wyszukiwania badań wtórnych” AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu na jego wiarygodność i obejmuje siedem kluczowych parametrów tj.:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- metoda pomiaru wyników,
- selektywne raportowanie wyników.

Dla włączonego do przeglądu Wnioskodawcy badania RCT Pepin 2021 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Dla badania DANFLU-1 ogólne ryzyko błędu systematycznego związane z oceną występowania hospitalizacji oraz analizą zgonów określono jako niskie, natomiast ryzyko błędu systematycznego związane z oceną zdarzeń niepożądanych określono jako średnie (niejasne ryzyko, pewne zastrzeżenia).

Szczegółową ocenę wszystkich badań RCT przedstawiono w rozdz. 18.2. „Ocena RoB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie” AKL Wnioskodawcy.

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

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „W badaniu DANFLU-1 ocenianą populację stanowiły osoby w wieku 65-79 lat. Starszych pacjentów (≥ 80 r.ż.) wykluczano z uwagi na fakt, że w momencie prowadzenia badania osobom w wieku ≥ 80 lat oferowano szczepienie QIV-HD w duńskim programie szczepień.”
- „Spośród badań włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD badanie Pepin 2021 było najbardziej reprezentatywne dla polskiej populacji – uczestników rekrutowano w 6 krajach UE, w tym w Polsce, natomiast badanie Chen 2022 przeprowadzono na Tajwanie, a Sanchez 2020 i Sanchez 2023 w Japonii. Ponadto w badaniach Sanchez 2020 i 2023 w obu szczepionkach uwzględnione antygeny zostały wybrane z listy zalecanej przez WHO dla półkuli północnej dla danego sezonu grypowego, ale skład antygenowy porównywanych standardowych szczepionkach produkowanych lokalnie szczepionek nie był identyczny jak w QIV-HD – ocenę immunogenności wykonano więc oznaczając przeciwciała anty-HA dla wszystkich możliwych antygenów, w tym uwzględnionych w szczepionkach standardowych (oznaczanych jako „-like” lub „-SD”). Dodatkowo, ponieważ w Japonii w rzeczywistej praktyce klinicznej szczepionko standardowo podaje się podskórną (co jest dopuszczone w ChPL Efluelda), ale preferowaną drogą jest podanie domięśniowe, w badaniu Sanchez 2020 autorzy wyróżnili podgrupę QIV-HD podawaną s.c. lub i.m. (natomiast szczepionkę kontrolną zgodnie z praktyką kliniczną podawano s.c.), natomiast w badaniu Sanchez 2023 QIV-HD podawano i.m., a QIC-SD s.c.”

- „Głównym celem badań Gravenstein 2017 oraz DANFLU-1 była ocena wykonalności prowadzenia dalszych badań oceniających skuteczność szczepionek przeciw grypie i próby nie miały mocy statystycznej wystarczającej do wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej ocenianych szczepionek. W przypadku próby Gravenstein 2017 oceniano możliwość prowadzenia dalszych pragmatycznych randomizowanych badań z zastosowaniem klasteryzacji prowadzonej w domach opieki. W próbie DANFLU-1 oceniano możliwość prowadzenia pragmatycznych badań z randomizacją zintegrowanych z rutynową praktyką szczepień w Danii, z wykorzystaniem danych pochodzących z krajowych rejestrów.”
- „Liczebność grup analizowanych w części badań z randomizacją była niewielka (Sanchez 2020, Chen 2022), wynosiła kilkadziesiąt osób w każdej grupie. Jednak w większości prób włączonych do niniejszej analizy oceniano populacje liczące co najmniej kilkaset osób.”
- „W części badań z randomizacją nie zastosowano zaślepienia stosowanej interwencji (DANFLU-1) lub zastosowano pojedyncze zaślepienie (Gravenstein 2017, Gravenstein 2018). Jednak większość ocenianych punktów końcowych, stanowiły oceniane obiektywnie hospitalizacje i zgony, w związku z czym brak zaślepienia nie powinien mieć istotnego zakłócającego wpływu na wyniki.”
- „W badaniach oceniających immunogenność QIV-HD vs QIV-SD w części przypadków już wyjściowo obserwowano wysokie odsetki uczestników z mianem przeciwciał $\geq 1:40$, osiągające 60-80%. W takim przypadku wykazanie różnic w seroprotekcji pomiędzy szczepionkami po wykonaniu szczepienia było utrudnione, natomiast w przypadkach, gdy te wyjściowe odsetki były niższe, przeprowadzone analizy spójnie wskazywały na znamienne wyższą skuteczność QIV-HD.”
- „Do części prób nie włączono zakładanej liczby uczestników (Gravenstein 2018, Chen 2022).”
- „Część badań przeprowadzono w specyficznych warunkach – w domach opieki społecznej (Gravenstein 2018, Gravenstein 2017). W związku z tym uczestnicy tych prób byli osobami starszymi (średnia wieku 83-85 lat), bardziej obciążonymi i w gorszym ogólnym stanie sprawności niż osoby w populacjach ogólnych pozostałych badań oraz ogólna populacja docelowa. Jednak rezydenci domów opieki społecznej również docelowo otrzymywaliby ocenianą szczepionkę, w związku z czym stanowią podgrupę populacji docelowej. Ponadto do większości pozostałych badań z randomizacją włączano jedynie osoby w dobrym stanie ogólnym, dopuszczając osoby z chorobami współistniejącymi, niezakłócającymi udziału w badaniu. Autorzy tych prób zwracali uwagę na ostrożność przy uogólnianiu uzyskanych wyników na bardziej obciążone osoby. W tym kontekście spójne wyniki prób Gravenstein 2017 i Gravenstein 2018 oraz badań, w których charakterystyka populacji jest zbliżona do populacji docelowej (większa efektywność QIV-HD niż QIV-SD w zakresie zmniejszania ryzyka hospitalizacji) dodatkowo potwierdzają efekt kliniczny ocenianych szczepionek.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Autorzy publikacji Pepin 2021 wskazują, iż ograniczeniem badania jest fakt, że danych nie zbierano ani nie analizowano ich pod kątem chorób współistniejących. W związku z tym wyników nie można uogólniać na osłabione (ang. frail), starsze populacje. Jednakże autorzy wskazują, że w analizie podgrup przeprowadzonej we wcześniej opublikowanym badaniu stratyfikowano pacjentów według wieku w chwili włączenia do badania (65–75 lat i ≥ 75 lat), względem obecności lub braku chorób współistniejących wysokiego ryzyka oraz stopnia słabości, a IIV3-HD znacząco poprawiło odpowiedź w teście hamowania hemaglutynacji dla wszystkich szczepów i we wszystkich podgrupach, niezależnie od początkowego wieku, chorób współistniejących lub osłabienia co sugeruje, że IIV4-HD może także wywoływać podobną odpowiedź. Autorzy wskazują, że konieczne są dalsze badania w celu oceny, czy przedstawione wyniki zostaną potwierdzone u osób w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi lub osłabieniem.
- Jak wskazuje Wnioskodawca celem badania DANFLU-1 była ocena wykonalności prowadzenia dalszych badań oceniających skuteczność szczepionek przeciw grypie i próby nie miały mocy statystycznej wystarczającej do wykazania istotnych różnic w skuteczności klinicznej ocenianych szczepionek. W badaniu nie zastosowano także korekty poziomu istotności dla wielokrotnych porównań. Dla przeprowadzonych analiz przyjęto poziom istotności p równy 0,05. Autorzy publikacji Johansen 2023 wskazują, iż zaobserwowane zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz śmiertelności ogólnej wśród osób zaszczepionych szczepionką QIV-HD wymaga potwierdzenia w większym badaniu z odpowiednią kontrolą błędów I rodzaju. Dodatkowo zgodnie z projektem badania, uczestnicy odbywali jedną wizytę w ośrodku, na której wykonywano szczepienie, dalszą obserwację prowadzono na podstawie danych rejestrowych. Z tego powodu uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii zebrano dla poważnych zdarzeń niepożądanych (brak danych dla zdarzeń niepożądanych o niższym stopniu nasilenia).

- Badanie DANFLU-1 przeprowadzono podczas jednego sezonu epidemicznego, co wykluczyło porównania wielu sezonów grypowych z różnymi krążącymi szczepami lub uwzględnienie możliwego zróżnicowanego wpływu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

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

Przeprowadzona ocena immunogenności pozwala stwierdzić, czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. EMA zaleca aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio: >40%, >70% i >2,5 (EMA 1997). Oszacowane parametry immunogenności powinny być podane z 95% przedziałem ufności, FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób > 65 roku życia dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%, a dla seroprotekcji – 60%, natomiast u osób ≤ 65 roku życia, odpowiednio: ≥40% i ≥70% (FDA 2007).

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). 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 ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wyniki na wykresach przedstawiono w postaci RR, natomiast w tabeli podsumowującej wyniki metaanaliz wartości te przeliczono dodatkowo na efektywność szczepionki $VE = (1-RR) \times 100$ i wyrażono w procentach. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych Cochrane Collaboration.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „W większości odnalezionych badań RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo. Jedyne odnalezione badanie RCT oceniające skuteczność kliniczną czterowalentnej szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (DANFLU-1) to pragmatyczne randomizowane badanie typu feasibility, które miało służyć przede wszystkim ocenie możliwości prowadzenia tego typu badania w populacji osób szczepionych przeciwko grypie i nie miało mocy statystycznej do wykazania ocenianych efektów klinicznych pomiędzy szczepionkami. Niemniej jednak przedstawiono również wyniki oceny klinicznych punktów końcowych i wykazano istotnie większą efektywność QIV-HD niż QIV-SD w zakresie zapobiegania hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz zmniejszania ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.”
- „W związku z faktem, że odnaleziono tylko jedno badanie RCT oceniające skuteczność QIV-HD w porównaniu do QIV-SD poszerzono ocenę efektywności klinicznej (VE) o badania porównujące szczepionki HD z SD przy założeniu tej samej walentności, co sprowadziło się do oceny TIV-HD vs TIV-SD. Wynika to z faktu, że większość badań obejmujących wiele tysięcy osób była prowadzona, kiedy na rynku dostępne były tylko szczepionki trójwalentne. Niemniej efektywność względna szczepionek HD vs SD, wynikająca z różnic w immunogenności, powinna być możliwa do oceny bez względu na ich walentność (przy założeniu oceny preparatów równowalentnych) oraz pod warunkiem, że w danym sezonie jest możliwość wykazania ich skuteczności, tj. występują zachorowania na grypę i krążący szczep wirusa jest obecny w szczepionce. W tym ostatnim przypadku jest to zależne od walentności szczepionki (w sytuacji braku dopasowania szczepionki obserwowana

skuteczność obu preparatów będzie niska i ocena względnej efektywności utrudniona), zatem wyniki tej dodatkowej, poszerzającej oceny mogą być konserwatywne dla QIV-HD.”

- „Populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby w wieku ≥ 60 lat. Jednak w większości analizowanych badań (zarówno oceniających szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne) ocenianą populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat. Jedynie w 2 badaniach, w których oceniano immunogenność i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD analizowaną populację stanowiły osoby w wieku ≥ 60 lat: Sanchez 2023 i Pepin 2021 (w każdej z nich przedstawiono wyniki analizy w populacji ogólnej badania oraz w podgrupach wiekowych: 60-64 lat i ≥ 65 lat). Autorzy próby Pepin 2021 jako główny cel badania podali potwierdzenie wyższej immunogenności QIV-HD w porównaniu do QIV-SD u uczestników badania w wieku 60-64 lat, wskazując na tę grupę wiekową jako rzadko wyróżnianą w badaniach oceniających skuteczność szczepienia przeciw grypie. Wyniki przedstawionych analiz były spójne w obu podgrupach wiekowych, wskazując na znamienne wyższą efektywność w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu u osób w wieku 60-64 lat oraz ≥ 65 lat. Na podstawie uzyskanych wyników badania oraz w związku z zaobserwowanym wcześniej związkiem pomiędzy immunogennością szczepionki i jej skutecznością kliniczną, wnioskowano o efektywności ocenianej interwencji w zakresie ochrony przed zachorowaniem na grypę u osób w wieku ≥ 60 lat.”
- „Poszczególne analizowane badania przeprowadzono w różnych sezonach grypowych różniących się pod względem dopasowania antygenów wirusowych uwzględnionych w szczepionce do krążących szczepów wirusa grypy, co mogło wpływać na różnice w efektywności szczepionek.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dla szeregu punktów końcowych Wnioskodawca szacował wartość parametru VE na podstawie nieistotnego statystycznie parametru RR, co spowodowało uzyskanie problematycznego do interpretacji wyniku (ujemna wartość VE).

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: immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (wybrane - badanie Pepin 2021), skuteczności klinicznej (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (DANFLU-1) oraz skuteczności klinicznej szczepionki (VE) dla porównania TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją.

Wyniki dla pozostałych porównań, tj. dotyczące: immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023 – populacja azjatycka), efektywności szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna, efektywności szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanaliza badań RCT i RWE oraz poszerzonej oceny bezpieczeństwa zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Immunogenność QIV-HD vs QIV-SD

Ocena średniej geometrycznej miana przeciwciał (ang. geometric mean titer, GMT)

W badaniu Pepin 2021 osiągnięto istotnie statystycznie wyższe średnie miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej dla porównania QIV-HD vs QIV-SD zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu. Istotny statystycznie wynik osiągnięto dla wszystkich analizowanych szczepów w populacji badanej ogółem oraz w podgrupach pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat. Dla wszystkich analizowanych szczepów osiągnięto także stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej spełniający kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Immunogenność szczepionki QIV-HD vs QIV-SD - ocena średniej geometrycznej miana przeciwciał [Pepin 2021]

Badanie	Szczep	QIV-HD			QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD	
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR* (95% CI)	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano po szczepieniu (95% CI)	GMTR* (95% CI)	GMTR** (95% CI)
Pepin 2021 populacja ogólna	A/H1N1	769	48,6 (43,4; 54,4) [N=768]	365 (333; 400)	7,50 (6,68; 8,42) [N=768]	758	46,2 (41,4; 51,7)	200 (181; 222)	4,34 (3,88; 4,84)	1,83 (1,59; 2,09)
	A/H3N2	769	13,3 (12,3; 14,4) [N=767]	313 (283; 347) [N=768]	23,7 (21,4; 26,1) [N=767]	758	13,0 (12,0; 14,1) [N=757]	164 (148; 182)	12,6 (11,3; 14,0) [N=757]	1,91 (1,65; 2,21)*
	B Victoria	769	63,9 (57,7; 70,7) [N=767]	447 (417; 480)	7,02 (6,34; 7,77) [N=767]	758	74,5 (67,3; 82,4) [N=757]	294 (272; 316)	3,95 (3,56; 4,38) [N=757]	1,52 (1,37; 1,69)*
	B Yamagata	769	89,7 (80,5; 99,9) [N=765]	638 (594; 686)	7,13 (6,44; 7,90) [N=765]	758	96,6 (86,9; 107) [N=755]	363 (337; 392)	3,77 (3,42; 4,15) [N=755]	1,76 (1,58; 1,95)*
Pepin 2021 pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	377	50,2 (42,7; 59,0) [N=376]	471 (416; 533)	9,36 (7,86; 11,1) [N=376]	377	50 (42,6; 58,8)	248 (217; 283)	4,96 (4,20; 5,85)	1,90 (1,58; 2,28)
	A/H3N2	376	11,5 (10,4; 12,8)	303 (262; 350)	26,2 (22,8; 30,2)	377	12,5 (11,2; 14,0)	178 (154; 206)	14,2 (12,2; 16,6)	1,70 (1,38; 2,08)
	B Victoria	377	54,7 (47,4; 63,2)	497 (450; 548)	9,07 (7,84; 10,5)	377	68,7 (59,4; 79,5)	330 (297; 367)	4,8 (4,11; 5,60)	1,51 (1,30; 1,74)
	B Yamagata	377	80,4 (68,6; 94,3)	766 (690; 849)	9,52 (8,19; 11,1)	377	93,2 (79,5; 109,7)	433 (391; 480)	4,66 (4,03; 5,39) [N=375]	1,77 (1,53; 2,04)
Pepin 2021 pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	392	47,1 (40,1; 55,2)	286 (250; 326)	6,07 (5,22; 7,05)	381	42,8 (36,6; 50,0)	162 (139; 190)	3,8 (3,27; 4,41)	1,76 (1,44; 2,15)
	A/H3N2	392	15,2 (13,5; 17,1) [N=391]	324 (281; 374)	21,4 (18,6; 24,7) [N=391]	381	13,5 (12,1; 15,0) [N=380]	151 (129; 176)	11,2 (9,66; 13,0) [N=380]	2,15 (1,74; 2,65)
	B Victoria	392	74,2 (64,3; 85,6) [N=390]	405 (366; 447)	5,48 (4,78; 6,28) [N=390]	381	80,7 (70,1; 92,9) [N=380]	262 (236; 291)	3,25 (2,83; 3,73) [N=380]	1,55 (1,34; 1,79)
	B Yamagata	392	99,7 (86,1; 115) [N=388]	536 (485; 592)	5,39 (4,72; 6,15) [N=388]	381	100 (86,8; 115) [N=380]	305 (274; 340)	3,06 (2,70; 3,46) [N=380]	1,76 (1,52; 2,03)

GMTR* - stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej;

GMTR** - stosunek średnich mian przeciwciał po szczepieniu pomiędzy grupami.

Odsetek serokonwersji (SCR)

W badaniu Pepin 2021 osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto serokonwersję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał <1:10 przed szczepieniem i ≥ 1:40 po szczepieniu lub z mianem ≥ 1:10 przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu). Istotny statystycznie wynik osiągnięto dla wszystkich analizowanych szczepów w populacji badanej ogółem oraz w podgrupach pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat. Dla wszystkich analizowanych szczepów osiągnięto także odsetek serokonwersji spełniający kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Immunogenność szczepionki QIV-HD vs QIV-SD - odsetek serokonwersji [Pepin 2021]

Badanie	Szczep	QIV-HD		QIV-SD		QIV-HD vs QIV-SD			
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 10 wyjściowo n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 10 wyjściowo n (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pepin 2021 populacja ogólna	A/H1N1	768	619 (80,6%)*	62,1 (58,6; 65,6)	758	616 (81,3%)	39,2 (35,7; 42,8)	1,59 (1,43; 1,76) p < 0,0001	0,23 (0,18; 0,28) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	A/H3N2	767	436 (56,8%)*	88,1 (85,6; 90,3)	757	441 (58,3%)	74,2 (71,0; 77,3)	1,19 (1,13; 1,25) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001
	B Victoria	767	698 (91,0%)*	62,5 (58,9; 65,9)	757	691 (91,3%)	41,2 (37,7; 44,8)	1,52 (1,37; 1,68) p < 0,0001	0,21 (0,16; 0,26) NNT = 5 (4; 7)

Badanie	Szczep	QIV-HD			QIV-SD			QIV-HD vs QIV-SD	
		N	Odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 10 wyjściowo (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	N	Odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 10 wyjściowo (%)	Odsetek serokonwersji (95% CI) [%]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
									$p < 0,0001$
	B Yamagata	765	700 (91,5%)	62,7 (59,2; 66,2)	755	695 (92,1%)	41,6 (38,0; 45,2)	1,51 (1,36; 1,67) $p < 0,0001$	0,21 (0,16; 0,26) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
Pepin 2021 pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	376	305 (81,1%)	66,5 (61,5; 71,2)	377	305 (80,9%)	41,4 (36,4; 46,5)	1,61 (1,40; 1,85) $p < 0,0001$	0,25 (0,18; 0,32) NNT = 4 (4; 6) $p < 0,0001$
	A/H3N2	376	196 (52,1%)	89,4 (85,8; 92,3)	377	219 (58,1%)	76,7 (72,1; 80,8)	1,17 (1,09; 1,24) $p < 0,0001$	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) $p < 0,0001$
	B Victoria	377	338 (89,7%)	68,2 (63,2; 72,8)	377	344 (91,2%)	47,7 (42,6; 52,9)	1,43 (1,26; 1,62) $p < 0,0001$	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
	B Yamagata	377	341 (90,5%)	70,6 (65,7; 75,1)	375	341 (90,9%)	48,5 (43,4; 53,7)	1,45 (1,29; 1,64) $p < 0,0001$	0,22 (0,15; 0,29) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
Pepin 2021 pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	392	314 (80,1%)	57,9 (52,8; 62,8)	381	311 (81,6%)	37,0 (32,1; 42,1)	1,56 (1,34; 1,83) $p < 0,0001$	0,21 (0,14; 0,28) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$
	A/H3N2	391	240 (61,4%)	87,0 (83,2; 90,1)	380	222 (58,4%)	71,8 (67,0; 76,3)	1,21 (1,13; 1,31) $p < 0,0001$	0,15 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 11) $p < 0,0001$
	B Victoria	390	360 (92,3%)	56,9 (51,8; 61,9)	380	347 (91,3%)	34,7 (30,0; 39,8)	1,64 (1,39; 1,93) $p < 0,0001$	0,22 (0,15; 0,29) NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
	B Yamagata	388	359 (92,5%)	55,2 (50,1; 60,2)	380	354 (93,2%)	34,7 (30,0; 39,8)	1,59 (1,35; 1,87) $p < 0,0001$	0,20 (0,14; 0,27) NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$

Odsetek seroprotekcji (SPR)

W ramach oceny seroprotekcji w badaniu Pepin 2021 osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto seroprotekcję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał zapewniającym ochronę przed zachorowaniem na grypę wynoszącym $\geq 1:40$). Istotny statystycznie wynik osiągnięto dla szczepów A/H1N1, A/H3N2 i B Yamagata w populacji badanej ogółem. Dla wszystkich analizowanych szczepów osiągnięto odsetek seroprotekcji spełniający kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA w populacji ogółem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Immunogenność szczepionki QIV-HD vs QIV-SD - odsetek seroprotekcji [Pepin 2021]

Badanie	Szczep	QIV-HD				QIV-SD				QIV-HD vs QIV-SD	
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)	RD (95% CI)		
			Wyjściowo	Po szczepieniu		Wyjściowo	Po szczepieniu				
Pepin 2021 populacja ogólna	A/H1N1	769	59,4*	96,6 (95,1; 97,8)	758	59,4*	88,4 (85,9; 90,6)	1,09 (1,06; 1,13) $p < 0,0001$	0,08 (0,06; 0,11) NNT = 13 (10; 18) $p < 0,0001$		
	A/H3N2	768	20,7* [N=767]	93,8 (91,8; 95,4)	758	19,0* [N=757]	86,4 (83,8; 88,8)	1,08 (1,05; 1,12) $p < 0,0001$	0,07 (0,04; 0,10) NNT = 14 (10; 23) $p < 0,0001$		
	B Victoria	769	66,0* [N=767]	99,5 (98,7; 99,9)	758	73,3* [N=757]	99,2 (98,3; 99,7)	1,00 (0,99; 1,01)	0,00 (-0,01; 0,01)		

Badanie	Szczep	QIV-HD			QIV-SD			QIV-HD vs QIV-SD	
		N	SPR (95% CI) [%]		N	SPR (95% CI) [%]		RR (95% CI)	RD (95% CI)
			Wyjściowo	Po szczepieniu		Wyjściowo	Po szczepieniu		
								p = 0,5116	p = 0,5115
	B Yamagata	769	73,2* [N=765]	99,5 (98,7; 99,9)	758	74,8* [N=755]	98,3 (97,1; 99,1)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,0269	0,01 (0,00; 0,02) NNT = 84 (45; 715) p = 0,0264
Pepin 2021 pacjenci w wieku 60-64 lata	A/H1N1	377	60,9 (55,8; 65,9)	98,1 (96,2; 99,3)	377	62,1 (57,0; 67,0)	92,3 (89,1; 94,8)	1,06 (1,03; 1,10) p = 0,0002	0,06 (0,03; 0,09) NNT = 18 (12; 36) p = 0,0001
	A/H3N2	376	15,7 (12,2; 19,8)	94,9 (92,2; 96,9)	377	17,5 (13,8; 21,7)	89,1 (85,5; 92,1)	1,07 (1,02; 1,11) p = 0,0033	0,06 (0,02; 0,10) NNT = 18 (11; 51) p = 0,0030
	B Victoria	377	62,1 (57,0; 67,0)	100 (99,0; 100)	377	70,0 (65,1; 74,6)	99,5 (98,1; 99,9)	1,01 (1,00; 1,01) p = 0,2477	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2456
	B Yamagata	377	69,0 (64,0; 73,6)	99,7 (98,5; 100)	375	72,5 (67,7; 77,0)	99,5 (98,1; 99,9)	1,00 (0,99; 1,00) p = 0,4808	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4782
Pepin 2021 pacjenci w wieku ≥ 65 lat	A/H1N1	392	58,2 (53,1; 63,1)	95,2 (92,5; 97,1)	381	56,7 (51,6; 61,7)	84,5 (80,5; 88,0)	1,13 (1,07; 1,18) p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15) NNT=10 (7; 16) p < 0,0001
	A/H3N2	392	25,6 (21,3; 30,2) [N=391]	92,6 (89,5; 95,0)	381	20,5 (16,6; 24,9) [N=380]	83,7 (79,6; 87,3)	1,11 (1,05; 1,17) p = 0,0002	0,09 (0,04; 0,13) NNT = 12 (8; 23) p = 0,0001
	B Victoria	392	69,7 (64,9; 74,3) [N=390]	99,0 (97,4; 99,7)	381	76,6 (72,0; 80,7) [N=380]	99,0 (97,3; 99,7)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,9677	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9677
	B Yamagata	392	77,3 (72,8; 81,4) [N=388]	99,2 (97,8; 99,8)	381	77,1 (72,5; 81,2) [N=380]	97,1 (94,9; 98,6)	1,02 (1,00; 1,04) p = 0,0288	0,02 (0,00; 0,04) NNT = 48 (25; 431) p = 0,0278

Skuteczność kliniczna (VE) QIV-HD vs QIV-SD

Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 (dla okresu od 14 dni po szczepieniu do końca okresu obserwacji, uwzględniając tylko pierwsze zdarzenie danego punktu końcowego) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść szczepionki QIV-HD względem szczepionki QIV-SD dla punktu końcowego: hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc [VE=64,4 (24,4; 84,6); NNT=346 (208; 1041)]; zgon z jakiegokolwiek przyczyny [VE=48,9 (11,5; 71,3), NNT=311 (176; 1326)]. Dla punktu końcowego: hospitalizacja z powodu choroby oddechowej – autorzy analizy Wnioskodawcy wskazali na istotne statystycznie różnice w zakresie RR i RD, jednak autorzy publikacji prezentującej wyniki badania wskazali, iż oszacowana wartość parametru VE nie osiągnęła istotności statystycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (VE) QIV-HD vs QIV-SD [DANFLU-1]

Punkt końcowy	QIV-HD n/N (%)	QIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)	VE% (95% CI)
Hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc	10/6254 (0,2%)	28/6232 (0,5%)	0,36 (0,17; 0,73) p = 0,0050	0,003 (0,001; 0,005) NNT = 346 (208; 1041) p = 0,0033	64,4 (24,4; 84,6)
Hospitalizacja z powodu choroby oddechowej	24/6254 (0,4%)	40/6232 (0,6%)	0,60 (0,36; 0,99) p = 0,0458	0,003 (0,0001; 0,005) NNT = 388 (197; 13313) p = 0,0435	40,1 (-1,8; 65,5)

Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-oddechowej	103/6254 (1,7%)	117/6232 (1,9%)	0,88 (0,67; 1,14) p = 0,3281	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3278	12,1 (-15,5; 33,3)
Hospitalizacja z powodu choroby sercowo-naczyniowej	82/6254 (1,3%)	81/6232 (1,3%)	1,01 (0,74; 1,37) p = 0,9552	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9552	-1,0 (-39,1; 26,6)
Hospitalizacja z powodu COVID-19	15/6254 (0,2%)	12/6232 (0,2%)	1,25 (0,58; 2,66) p = 0,5703	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5694	-24,7 (-191,9; 45,5)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	513/6254 (8,2%)	550/6232 (8,8%)	0,93 (0,83; 1,04) p = 0,2127	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2126	6,9 (-5,2; 17,6)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	21/6254 (0,3%)	41/6232 (0,7%)	0,51 (0,30; 0,86) p = 0,0120	0,003 (0,001; 0,006) NNT = 311 (176; 1326) p = 0,0105	48,9 (11,5; 71,3)

Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania TIV-HD vs TIV-SD badań zaprezentowanych w publikacjach: DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2017 oraz Gravenstein 2018. Istotnie statystycznie wyniki wskazujące na przewagę szczepionki TIV-HD nad TIV-SD uzyskano dla punktów końcowych: laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z powodu zapalenia płuc i hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego. Dla punktu końcowego zgon oraz pogorszenia codziennego funkcjonowania według skali ADL⁵ (ang. activities of daily living) nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD

Badanie	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	RB/RR (95% CI)	RD (95% CI)*	VE% (95% CI)
Laboratoryjnie potwierdzona grypa wywołana jakimkolwiek typem wirusa, populacja FAS (ITT)					
<i>DiazGranados 2013</i> (sezon 2009/2010)	14/6107 (0,2%)	8/3051 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,08) p = 0,7615	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7664	12,6 (-140,5; 65,8)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezony 2011/2012 i 2012/2013 łącznie)	228/15990 (1,4%)	301/15993 (1,9%)	0,76 (0,64; 0,90) p = 0,0014	0,00 (-0,01; 0,00) NNT = 220 (136; 567) p = 0,0014	24,2 (9,7; 36,5)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2011/2012)	23/7253 (0,3%)	42/7244 (0,6%)	0,55 (0,33; 0,91) p = 0,0198	0,00 (0,00; 0,00) NNT = 381 (209; 2214) p = 0,0179	45,31 (6,95; 68,60)
<i>DiazGranados 2014</i> (sezon 2012/2013)	205/8737 (2,4%)	259/8749 (3,0%)	0,79 (0,66; 0,95) p = 0,0117	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 163 (92; 727) p = 0,0115	20,74 (4,43; 34,33)

⁵ Skala ADL stanowi narzędzie wykorzystywane w ocenie statusu funkcjonalnego w życiu codziennym i opiera się na danych zbieranych obowiązkowo dla wszystkich rezydentów domów opieki w USA, tzw. Minimalnego Zestawu Danych (MDS, z ang. Minimum Data Set). Ocenie podlega zdolność do samodzielnego wykonywania podstawowych czynności życia codziennego, takich jak ubieranie się, jedzenie, higiena osobista, korzystanie z toalety, mobilność w łóżku, poruszanie się pomiędzy łóżkiem, krzesłem, wózkem inwalidzkim i chodzenie pokoju i korytarzu. Dla każdej z ocenianych kategorii przyznawane jest od 0 (niezależność) do 4 punktów (całkowita zależność). Ogółem w skali można uzyskać od 0 do 28 punktów, a wyższy wynik wskazuje na większą zależność od personelu i gorsze funkcjonowanie codzienne.

Laboratoryjnie potwierdzona grypa wywołana typem wirusa obecnym w szczepionce, populacja FAS (ITT)					
DiazGranados 2013 (sezon 2009/2010)	0/6107 (0,0%)	0/3051 (0,0%)	-	-	-
DiazGranados 2014 (sezony 2011/2012 i 2012/2013 łącznie)	73/15990 (0,5%)	113/15993 (0,7%)	0,65 (0,48; 0,87) p = 0,0035	0,00 (0,00; 0,00) NNT = 400 (241; 1200) p = 0,0033	35,4 (12,5; 52,5)
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny					
DiazGranados 2014 (sezony 2011/2012 i 2012/2013 łącznie)	1530/15990 (9,6%)	1643/15993 (10,3%)	0,93 (0,87; 1,00) p = 0,0351	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 142 (74; 2018) p = 0,0350	6,9 (0,5; 12,8)
DiazGranados 2014 (sezon 2011/2012, publikacja DiazGranados 2015a)	797/7253 (11,0%)	793/7244 (11,0%)	1,00 (0,91; 1,10) p = 0,9362	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9362	-0,4 (-10,1; 8,5)
DiazGranados 2014 (sezon 2012/2013, publikacja DiazGranados 2015a)	733/8737 (8,4%)	850/8749 (9,7%)	0,86 (0,79; 0,95) p = 0,0023	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 76 (46; 211) p = 0,0022	13,6 (5,1; 21,4)
Gravenstein 2017 (2013/2014)	3509/19127 (18,4%)	3788/19129 (19,8%)	0,93 (0,89; 0,97) p = 0,0003	-0,01 (-0,02; -0,01) NNT = 69 (45; 150) p = 0,0003	VE = 8,5 (3,0; 13,7) RR[^] = 0,915 (0,863; 0,970)
Gravenstein 2018 (2012/2013)	197/1461 (13,5%)	301/1496 (20,1%)	0,67 (0,57; 0,79) p < 0,0001	-0,07 (-0,09; -0,04) NNT = 16 (11; 26) p < 0,0001	VE = 32,0 (13,8; 46,3) RR[^] = 0,680 (0,537; 0,862), p = 0,001
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc					
Gravenstein 2017	247/19127 (1,3%)	309/19129 (1,6%)	0,80 (0,68; 0,94) p = 0,0082	0,00 (-0,01; 0,00) NNT = 309 (178; 1189) p = 0,0081	VE = 20,9 (4,7; 73,3) RR[^] = 0,791 (0,267; 0,953), p = 0,013
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego					
Gravenstein 2017	686/19127 (3,6%)	778/19129 (4,1%)	0,88 (0,80; 0,98) p = 0,0144	0,00 (-0,01; 0,00) NNT = 209 (116; 1041) p = 0,0143	VE = 12,7 (1,8; 22,4) RR[^] = 0,873 (0,776; 0,982) p = 0,023
Zgony					
DiazGranados 2014 (sezony łącznie, publikacja DiazGranados 2015a)	83/15990 (0,5%)	84/15993 (0,5%)	0,99 (0,73; 1,34) p = 0,9391	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9391	VE = 1,0 (-34,0; 27,0)*
Gravenstein 2017 (2013/2014)	3030/19127 (15,8%)	3083/19129 (16,1%)	0,98 (0,94; 1,03) p = 0,4623	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4623	VE = 1,5 (-3,8; 6,9) RR = 0,985 (0,931; 1,038), p = 0,57
Gravenstein 2018 (2012/2013)	249/1461 (17,0%)	274/1496 (18,3%)	0,93 (0,80; 1,09) p = 0,3648	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3644	VE = 16,6 (-2,7; 32,2) RR = 0,834 (0,678; 1,027), p = 0,087
Pogorszenie funkcjonowania według skali ADL					
Gravenstein 2017 (2013/2014)	bd.	bd.	-	-	VE = 0,4 (-3,8; 4,4) RR = 0,996 (0,956; 1,038) p = 0,86

Gravenstein 2018 (2012/2013)	196/1461 (13,4%)	206/1496 (13,8%)	0,97 (0,81; 1,17) p = 0,7785	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7785	VE = 0,6 (-27,8; 22,6) RR = 0,994 (0,774; 1,278) p = 0,965
---	------------------	------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--

*Stosunek częstości (rate ratio) podany przez autorów publikacji, wynik obliczony z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk wyjściowych uczestników oraz uwzględniającym klastrowanie ośrodków w badaniu; wynik bez dopasowania wynosił RR = 0,888 (95% CI: 0,785; 1,005), p = 0,061.

^ Stosunek częstości podany przez autorów publikacji; wynik obliczony przez Wnioskodawcę z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk wyjściowych uczestników oraz uwzględniającym klastrowanie ośrodków w badaniu dla populacji FFS; wynik dla populacji MDS wynosił 0,993 (95% CI: 0,884; 0,985), p=0,012; wynik bez dopasowania wynosił 0,920 (95% CI: 0,859; 0,985), p=0,017.

^^ Stosunek częstości podany przez autorów publikacji, przedstawiona wartość dotyczyła modelu z dopasowaniem, w modelu bez dopasowania oceniany efekt wynosił 0,669 (95% CI: 0,512; 0,873), p=0,003.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania dot. immunogenności QIV-HD vs QIV-SD

Zgodnie z wynikami badania Pepin 2021 dla szeregu punktów końcowych związanych z podaniem leku oraz zdarzeń ogólnoustrojowych odnotowano istotne statycznie różnice na niekorzyść szczepionki QIV-HD w porównaniu do szczepionki QIV-SD. Dla poważnych zdarzeń ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie odnotowano różnic istotnych statycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Bezpieczeństwo szczepionki QIV-HD vs QIV-SD [Pepin 2021]

QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD	
		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból w miejscu iniekcji			
350/770 (45,5%)	159/759 (20,9%)	2,17 (1,85; 2,54) p < 0,0001	0,25 (0,20; 0,29) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Rumień w miejscu iniekcji			
157/770 (20,4%)	85/759 (11,2%)	1,82 (1,43; 2,32) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001
Obrzęk w miejscu iniekcji			
140/770 (18,2%)	62/759 (8,2%)	2,23 (1,68; 2,95) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,13) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001
Stwardnienie w miejscu iniekcji			
132/770 (17,1%)	64/759 (8,4%)	2,03 (1,53; 2,69) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 19) p < 0,0001
Zasinienie w miejscu iniekcji			
12/770 (1,6%)	7/759 (0,9%)	1,69 (0,67; 4,27) p = 0,2672	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2605
Gorączka			
18/770 (2,3%)	4/759 (0,5%)	4,44 (1,51; 13,05) p = 0,0068	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 56 (34; 160) p = 0,0027
Ból głowy			
184/770 (23,9%)	141/759 (18,6%)	1,29 (1,06; 1,56) p = 0,0114	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 19 (11; 82) p = 0,0108
Zmęczenie			
164/770 (21,3%)	89/759 (11,7%)	1,82 (1,43; 2,30) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 17) p < 0,0001

QIV-HD, n/N (%)	QIV-SD, n/N (%)	QIV-HD vs QIV-SD	
		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból mięśni			
202/770 (26,2%)	93/759 (12,3%)	2,14 (1,71; 2,68) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Dreszcze			
128/770 (16,6%)	54/759 (7,1%)	2,34 (1,73; 3,16) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001
Niespodziewane (unsolicited) AEs ogółem			
190/772 (24,6%)	172/761 (22,6%)	1,09 (0,91; 1,30) p = 0,3546	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3541
Natychmiastowe niespodziewane (unsolicited) AEs			
2/772 (0,3%)	1/761 (0,1%)	1,97 (0,18; 21,70) p = 0,5791	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5708
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu z powodu AEs			
1/772 (0,0%)	0/761 (0,0%)	2,96 (0,12; 72,48) p = 0,5065	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4802
SAEs			
5/772 (2,2%)* ¹	9/761 (2,8%)* ¹	0,55 (0,18; 1,63) p = 0,2783	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2717
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)			
0/772 (0,0%)	0/761 (0,0%)	-	-
Zgony			
2/772 (0,26%)	0/761 (0,00%)	4,93 (0,24; 102,50) p = 0,3029	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2481

QIV-HD vs QIV-SD

Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badania DANFLU-1

Punkt końcowy	QIV-HD n/N (%)	QIV-SD n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek SAEs	373/6248 (6,0%)	405/6229 (6,5%)	0,92 (0,80; 1,05) p = 0,2194	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2192
SAEs sercowo-naczyniowe	63/6248 (1,0%)	87/6229 (1,4%)	0,72 (0,52; 1,00) p = 0,0476	0,004 (0,0001; 0,008) NNT = 258 (130; 17017) p = 0,0466
SAEs oddechowe	24/6248 (0,4%)	26/6229 (0,4%)	0,92 (0,53; 1,60) p = 0,7687	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7686
SAEs żołądkowo-jelitowe	23/6248 (0,4%)	24/6229 (0,4%)	0,96 (0,54; 1,69) p = 0,8756	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8756
SAEs związane z zakażeniami	22/6248 (0,4%)	19/6229 (0,3%)	1,15 (0,63; 2,13) p = 0,6461	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6458
SAEs związane z urazami	94/6248 (1,5%)	98/6229 (1,6%)	0,96 (0,72; 1,27) p = 0,7549	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7549
SAEs prowadzące do zgonu	8/6248 (0,1%)	13/6229 (0,2%)	0,61 (0,25; 1,48) p = 0,2766	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2719
Reakcje nadwrażliwości klasyfikowane jako SAEs	1/6248 (0,0%)	4/6229 (0,1%)	0,25 (0,03; 2,23) p = 0,2139	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1789

TIV-HD vs TIV-SD

Dla porównania TIV-HD vs TIV-SD nie badano bezpieczeństwa.

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 Efluelda):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w wykazie substancji pomocniczych (roztwór izotonicznego chlorku sodu buforowany fosforanem sodu, Octoxynol-9) lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze) i formaldehyd.

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 Efluelda donaczyniowo.

Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki.

Jeśli w ciągu 6 tygodni po jakimkolwiek uprzednim szczepieniu przeciw grypie wystąpił zespół Guillain-Barré (GBS), to decyzja o podaniu szczepionki Efluelda powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.

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 omdlenia a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.

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

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, szczepionka ta może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

Szczepionka Efluelda nie była oceniana klinicznie u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Ciąża

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie o standardowej dawce (15 mikrogramów hemaglutyniny każdego szczepu wirusa na dawkę) mogą być podane we wszystkich okresach ciąży. Większy zbiór danych dotyczący bezpieczeństwa stosowania jest dostępny dla drugiego i trzeciego trymestru, w porównaniu z pierwszym trymestrem. Dane z całego świata dotyczące stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie o standardowej dawce nie wskazują na żadne niepożądane objawy u płodu i matki związane ze szczepionką. Jednakże dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży szczepionek zawierających w każdej dawce 60 mikrogramów hemaglutyniny każdego szczepu wirusa są ograniczone.

Karmienie piersią Szczepionka Efluelda może być stosowana podczas karmienia piersią. Opierając się na doświadczeniu ze szczepionkami o standardowej dawce, nie przewiduje się żadnego wpływu na niemowlęta karmione piersią.

Płodność

Szczepionka Efluelda nie była oceniana w badaniach wpływu na płodność.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Informacje o działaniach niepożądanych oparte są na danych pochodzących z dwóch badań klinicznych ze szczepionką Efluelda oraz na doświadczeniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu wysokodawkowej trójwartentnej szczepionki przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowanej) (TIV-HD).

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda oceniono w analizie zbiorczej danych z dwóch badań klinicznych (QHD00013 i QHD00011), w których 2 549 osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych otrzymało szczepionkę Efluelda (378 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 2171 osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u uczestników badania, po podaniu szczepionki Efluelda były: ból w miejscu wstrzyknięcia (42,6%), ból mięśni (23,8%), ból głowy (17,3%) i złe samopoczucie (15,6%). Większość tych reakcji wystąpiła i ustąpiła w ciągu trzech dni po szczepieniu. Nasilenie większości z tych reakcji było łagodne do umiarkowanego.

Działania niepożądane występowały na ogół rzadziej u uczestników badań w wieku 65 lat i starszych niż u uczestników w wieku 60 do 64 lat.

Reaktogenność szczepionki Efluelda była nieznacznie zwiększona w porównaniu ze szczepionką o standardowej dawce, ale nie zaobserwowano większych różnic w jej nasileniu.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Efluelda (QIV-HD) oceniano w badaniu opisowym (QHD00028) w którym uczestnicy otrzymali QIV-HD jednocześnie z dawką przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=100), tylko szczepionkę QIV-HD (n=92) lub tylko dawkę przypominającą szczepionki przeciw COVID-19 zawierającej 100 µg mRNA (zmodyfikowany nukleozyd) (n=104). Częstość oraz nasilenie miejscowych i ogólnych działań niepożądanych była podobna u osób, którym podano jednocześnie szczepionkę QIV-HD i dopuszczoną do obrotu szczepionkę mRNA przeciw COVID-19 oraz u osób, którym podano tylko dawkę przypominającą dopuszczoną do obrotu szczepionki mRNA przeciw COVID-19.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA

W ramach wyszukiwania informacja dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda przejrzano strony internetowe:

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

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Efluelda. Nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

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, bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) prowadzonej przez FDA oraz bazy CDC - Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁶, 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.

⁶ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 01.12.2023 r.]

Z danych na dzień 01.12.2023 r. wynika, że całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu szczepionki Efluelda od czasu wprowadzenia leku na rynek to 318 501.

Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29% wszystkich ADRs, w tym najczęściej gorączka – 43 992, ból w miejscu wstrzyknięcia – 33 933, rumień w miejscu wstrzyknięcia – 24 573).

Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej ból głowy – 29 359, zawroty głowy – 16 034, parestezje – 8 932) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (10% wszystkich ADRs, w tym najczęściej wysypka – 16 747, rumień – 16 181, świąd – 15 407).

ADRReports

Nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

FAERS

W bazie FDA⁷ (stan na 01.12.2023 r., dane dla wszystkich szczepionek „Fluzone”) odnotowano łącznie 45 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 8 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 0 zgonów.

VAERS

W bazie CDC⁸ (stan na 01.12.2023 r., dane dla wszystkich szczepionek „Fluzone”) odnotowano łącznie 176 331 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym najczęściej raportowano: ból w miejscu podania – 5 027 przypadków, ból – 4 990 przypadków i rumień w miejscu wstrzyknięcia – 4 931.

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w których różnicowano zalecenia ze względu na wiek osób dorosłych, wyszczególniono grupę pacjentów powyżej 65 r.ż. W tej populacji pacjentów zalecane są szczepionki czterowalentne adjuwantowe, wyskodawkowe i rekombinowane. U pacjentów w grupie wiekowej 60-64 lat zalecane jest stosowanie czterowalentnych szczepionek inaktywowanych o standardowej dawce i/lub rekombinowanych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące prace oceniające:

- Immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD:
 - 4 badania RCT opisane w 4 publikacjach: Chen 2022, Pepin 2021, Sanchez 2020 oraz Sanchez 2023;
- Skuteczność kliniczną (VE) QIV-HD vs QIV-SD:
 - 1 pragmatyczne badanie z randomizacją typu „feasability” opisane w 2 publikacjach: Johansen 2022 oraz Johansen 2023 (odnaleziona poza strategią wyszukiwania);
- Poszerzoną skuteczność kliniczną szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD:
 - 4 badania z randomizacją opisane w 8 publikacjach: badanie DiazGranados 2013, próba DiazGranados 2014 (publikacje DiazGranados 2014, DiazGranados 2015, DiazGranados 2015a), badanie Gravenstein 2017 (publikacje Gravenstein 2016, Gravenstein 2017, Saade 2022) oraz badanie Gravenstein 2018;
 - 10 badań bez randomizacji (prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, RWE) opisane w 10 publikacjach: Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Izurieta 2019, Machado 2021, Miskulin 2018, Richardson 2015, Shay 2017, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020;

⁷ FAERS Efluelda: <https://fis.fda.gov/sense/app> [dostęp: 01.12.2023 r.]

⁸ VAERS Efluelda: <https://vaers.hhs.gov/data.html> [dostęp: 01.12.2023 r.]

- Poszerzone bezpieczeństwo:
 - 2 badania bez randomizacji opisane w 2 publikacjach: Gandhi-Banga 2023 i Woo 2022.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 8 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017.

W AWA przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji wybrane wyniki dotyczące: immunogenności i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (wybrane - badanie Pepin 2021), skuteczności klinicznej (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (DANFLU-1) oraz skuteczności klinicznej szczepionki (VE) dla porównania TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją. Wyniki dla pozostałych porównań, tj. dotyczące: immunogenności i bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023 – populacja azjatycka), efektywności szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna, efektywności szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanaliza badań RCT i RWE oraz poszerzonej oceny bezpieczeństwa zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

W badaniu Pepin 2021 osiągnięto istotnie statystycznie wyższe średnie miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej dla porównania QIV-HD vs QIV-SD zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu. Istotnie statystycznie wynik osiągnięto dla wszystkich analizowanych szczepów w populacji badanej ogółem oraz w podgrupach pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat. Dla wszystkich analizowanych szczepów osiągnięto także stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej spełniający kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA. Osiągnięto także istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto serokonwersję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał $<1:10$ przed szczepieniem i $\geq 1:40$ po szczepieniu lub z mianem $\geq 1:10$ przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu) oraz w badaniu osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto seroprotekcję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał zapewniającym ochronę przed zachorowaniem na grypę wynoszącym $\geq 1:40$).

Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 (dla okresu od 14 dni po szczepieniu do końca okresu obserwacji, uwzględniając tylko pierwsze zdarzenie danego punktu końcowego) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść szczepionki QIV-HD względem szczepionki QIV-SD dla punktu końcowego: hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc [VE=64,4 (24,4; 84,6); NNT=346 (208; 1041)]; zgon z jakiegokolwiek przyczyny [VE=48,9 (11,5; 71,3), NNT=311 (176; 1326)].

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania TIV-HD vs TIV-SD badań zaprezentowanych w publikacjach: DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2017 oraz Gravenstein 2018. Istotnie statystycznie wyniki wskazujące na przewagę szczepionki TIV-HD nad TIV-SD uzyskano dla punktów końcowych: laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z powodu zapalenia płuc i hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego. Dla punktu końcowego zgon oraz pogorszenia codziennego funkcjonowania według skali ADL (ang. activities of daily living) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Zgodnie z wynikami badania Pepin 2021 dla szeregu punktów końcowych związanych z podaniem leku oraz zdarzeń ogólnoustrojowych odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść szczepionki QIV-HD w porównaniu do szczepionki QIV-SD. Dla poważnych zdarzeń ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (mniejsza częstotliwość występowania u pacjentów w grupie QIV-HD w porównaniu do pacjentów QIV-SD).

Zgodnie z ChPL Efluelda najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u uczestników badania rejestracyjnego, po podaniu szczepionki Efluelda były: ból w miejscu wstrzyknięcia (42,6%), ból mięśni (23,8%), ból głowy (17,3%) i złe samopoczucie (15,6%). Większość tych reakcji wystąpiła i ustąpiła w ciągu trzech dni po szczepieniu. Nasilenie większości z tych reakcji było łagodne do umiarkowanego.

Głównymi ograniczeniami przedstawionych badań jest fakt, iż większości analizowanych badań (zarówno oceniających szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne) ocenianą populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, co znalazło odzwierciedlenie w odnalezionych zaleceniach wytycznych klinicznych. W większości odnalezionych badań RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo. Jedyne odnalezione badanie RCT oceniające skuteczność kliniczną czterowalentnej szczepionki

wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (DANFLU-1) to pragmatyczne randomizowane badanie typu feasibility, które miało służyć przede wszystkim ocenie możliwości prowadzenia tego typu badania w populacji osób szczepionych przeciwko grypie i nie miało mocy statystycznej do wykazania ocenianych efektów klinicznych pomiędzy szczepionkami. Należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

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 produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej, wysokodawkowej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Technika analityczna

Przeprowadzono jednocześnie analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę efektywności kosztów (CEA) z uwagi na różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorem, wykazane w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Miarą efektu w AE są lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years, QALY). Jako dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego (w ramach analizy kosztów-efektywności) przyjęto zyskane lata życia (ang. Life-Years Gained, LYG).

Porównywane interwencje

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie – obecnie dostępne są 2 refundowane szczepionki przeciw grypie czterowalentne w standardowej dawce (QIV-SD): Influvac Tetra i VaxigripTetra w analizowanej populacji pacjentów na podstawie Obwieszczenia MZ – ze strategią odpowiadającą wdrożeniu do refundacji preparatu Efluelda, szczepionki przeciw grypie czterowalentnej w wysokiej dawce (QIV-HD) w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

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 społecznej.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 sezon grypowy (jedno podanie szczepionki) dla kosztów i wyników zdrowotnych związanych z grypą, natomiast lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) naliczono w horyzoncie dożywotnym celem uwzględnienia długookresowego wpływu przedwczesnych zgonów związanych z grypą.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano koszty medyczne i wyniki zdrowotne związane z grypą różnicujące oceniane strategie szczepień w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich. Oszacowania przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, tj. porównano koszty i wyniki jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego QIV-HD lub QIV-SD.

W schemacie modelu ekonomicznego uwzględniono konsekwencje kosztowe i/lub zdrowotne związane z poszczególnymi zdarzeniami uwzględnionymi w modelu, tj.: szczepienie przeciw grypie, wizyta u lekarza związana z grypą, wizyta na SOR związana z grypą, hospitalizacja związana z grypą oraz zgon związany z grypą.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczyła strategii szczepienia przeciw grypie w podziale na dwie podgrupy wiekowe wyróżnione w modelu składające się na populację docelową: osoby w wieku 60-64 lat oraz osoby w wieku 65 lat i starsze z populacji ogólnej Polski (przyjęto upraszczająco zgodnie z danymi GUS za 2022 rok [GUS 2022a], że populacja Polski w wieku 60 lat i więcej wynosi 9 797 710 osób).

Ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań pogrypowych

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych w podziale na grupy ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań pogrypowych (grupy z niskim i wysokim ryzykiem) – wszystkie parametry modelu przyjęto na jednakowym poziomie dla kohort z niskim i wysokim ryzykiem.

Rozpowszechnienie szczepień

Dane dotyczące poziomu wyszczepialności przeciw grypie w populacji docelowej zaczerpnięto z raportu Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy (aktualna nazwa: Ogólnopolski Program Zwalczania Chorób Infekcyjnych, OPZCI) w sezonach 2015/2016-2022/2023 oraz na podstawie niepublikowanych danych Centrum Analiz CeZ, dotyczących liczby pacjentów zaszczepionych według wieku w sezonie 2022/2023. W modelu uwzględniono także estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz danych dostępnych na stronie Państwowego Zakładu Higieny (PZH) [OPZG 2023].

Uwzględniając udział poszczególnych grup wiekowych w populacji docelowej (60-64 lat: 25%, 65+ lat: 75%) oraz przyjęte poziomy wyszczepialności w ww. grupach (odpowiednio █████ i 20,2%), struktura wiekowa pacjentów zaszczepionych w modelu kształtuje się następująco:

- █████ zaszczepionych stanowią osoby w wieku 65 lat i powyżej
- █████ zaszczepionych stanowią osoby w wieku 60-64 lat.

Zapadalność na grypę

Rzeczywistą liczbę zachorowań na grypę w porównywanych scenariuszach estymowano jako iloczyn liczebności populacji narażonej, której charakterystykę przedstawiono powyżej oraz wskaźnika zapadalności epidemicznej (z ang. *attack rate*), tj. stosunku nowych przypadków choroby występujących w populacji narażonej w sezonie epidemicznym, do liczebności tej populacji:

- Zapadalności na grypę objawową wśród nieszczepionych: zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z metaanalizą [Somes 2018], wartość wskaźnika *attack rate* wśród osób starszych (powyżej 65 roku życia) wynosi 7,2% (95% CI: 4,3%; 12,0%).
- Zapadalność na grypę wśród szczepionych: obliczano na podstawie objawowego *attack rate* wśród nieszczepionych (7,2%) oraz skuteczności szczepionki (względem braku szczepienia) w zapobieganiu grypie.

Typ wirusa grypy

W modelu nie uwzględniono parametrów zależnych od typu wirusa grypy (A i B).

Częstość wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) związanych z grypą

Odsetek zakażonych wirusem grypy, którzy zgłaszają się do lekarza POZ, wyznaczono na podstawie przyjętego wskaźnika *attack rate* oraz danych PZH [OPZG 2023] o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań na grypę w Polsce, w tym laboratoryjnego potwierdzenia grypy. W oszacowaniu częstości wizyt u lekarza związanych z grypą założono, że liczba wizyt odpowiada zachorowalności (na grypę lub chorobę grypopodobną) raportowanej przez PZH, skorygowanej o udział grypy wywołanej wirusem typu A lub B wśród pacjentów badanych laboratoryjnie:

- Prawdopodobieństwo wizyty u lekarza chorego na grypę w wieku 65 lat i starszych oszacowano na 36,8%. Ze względu na brak analogicznych danych PZH ściśle dla podgrupy wiekowej 60-64 lat założono, że odsetek ten będzie taki sam jak dla osób w wieku 65+.

Należy przy tym mieć na uwadze, że dane dotyczące liczby zachorowań na grypę są zaniżone ze względu na ograniczone zgłaszanie zachorowań do Inspekcji Sanitarnej przez lekarzy, jak również z powodu rezygnacji przez wielu chorych z wizyty u lekarza.

Częstość wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) związanych z gripą

Odsetek chorych na gripę, wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym oszacowano na podstawie meldunków PZH za sezon 2019/2020 (pominięcie sezonów, w których dane były zaburzone ze względu na dominację epidemii COVID-19) związanych ze świadczeniami udzielonymi w trybie ambulatoryjnym w szpitalnych oddziałach ratunkowych i izbach przyjęć u osób w wieku 65 i więcej z powodu grypy prawdziwej⁹:

- Przyjęte w analizie podstawowej prawdopodobieństwo wizyty na SOR u chorego na gripę wyniosło 7,8%. Ze względu na brak danych dotyczących świadczeń na SOR u osób z grupy wiekowej 60-64 lat założono, że odsetek ten będzie taki sam jak dla seniorów (65+ lat).

Częstość zgonów związanych z gripą

Z uwagi na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych nt. liczby zgonów związanych z gripą w Polsce (dostępne polskie dane PZH są niedoszacowane z powodu niewłaściwego lub nieprecyzyjnego wskazania wyjściowej przyczyny zgonu u osób chorych na gripę) w analizie wykorzystano wyniki modelu FluMOMO, który umożliwia oszacowanie dodatkowej liczby zgonów (w przeliczeniu na 100 tys. osób w danej grupie wiekowej) spowodowanych wirusem grypy, w oparciu o szereg danych wejściowych. Tym samym, w ramach narzędzia FluMOMO przyjęto średnią arytmetyczną z uśrednionych sezonowo wskaźników zgonów związaną z gripą w Europie z 2 badań [Vestergaard 2017, Nielsen 2019], tj. 89,3 na 100 tys. osób z grupy wiekowej 65+ lat.

Dane dla grupy wiekowej 60-64 lat nie były dostępne, dlatego wskaźniki zgonu w tej grupie wiekowej oszacowano uwzględniając wskaźnik zgonów w grupie 65+, udział grupy 60-64 w łącznej liczbie zgonów oraz strukturę wiekową populacji 60+ lat w Polsce, tj. 17,4 na 100 tys.

Powyższe wskaźniki dotyczą populacji częściowo zaszczepionej, natomiast na potrzeby kalkulacji warunkowego prawdopodobieństwa zgonu u zakażonego wirusem grypy, konieczne było ich przeliczenie na hipotetyczną populację nieszczepionych, z zastosowaniem odpowiednich formuł:

- Oszacowane na podstawie wskaźników zgonów i zapadalności na gripę prawdopodobieństwo zgonu u zakażonych wirusem grypy w grupie wiekowej 60-64 lat i 65+ wyniosły odpowiednio: 0,25% i 1,38%. Prawdopodobieństwo to przyjęto jako niezależne od statusu szczepienia i rodzaju szczepionki.

Częstość hospitalizacji związanych z gripą

W związku z ograniczeniami dot. wiarygodności danych o hospitalizacjach spowodowanych gripą w Polsce, wskaźniki hospitalizacji związanych z gripą i jej powikłaniami oszacowano pośrednio, wychodząc od wskaźników zgonu z powodu grypy i zakładając określoną proporcję zgonów do hospitalizacji zaczerpniętą z badania Cromer 2014, w którym analizowano częstości zgonów i hospitalizacji w Anglii w trakcie 8 sezonów epidemiologicznych. Na tej podstawie, w analizie podstawowej przyjęto, że wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. osób wyniósł 270,2.

Ze względu na brak analogicznych danych dla populacji 60-64 lat, wskaźnik hospitalizacji w tej grupie wiekowej obliczono uwzględniając wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażeń oddechowych (ICD-10: J00-J18) w grupach wiekowych 55-64 lat i 65+ lat wg wyników Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w 2019 r. [BChSzpOg 2019]. Tym samym, wskaźnik hospitalizacji w grupie 60-64 lat na 100 tys. osób wyniósł 80,9.

Powyższe wskaźniki dotyczą populacji częściowo zaszczepionej natomiast na potrzeby kalkulacji prawdopodobieństwa hospitalizacji u zakażonego wirusem grypy, konieczne było ich przeliczenie na hipotetyczną populację nieszczepionych, analogicznie jak w przypadku wskaźników zgonów:

- Oszacowane na podstawie wskaźników hospitalizacji zapadalności na gripę prawdopodobieństwo hospitalizacji u zakażonych wirusem grypy w grupie wiekowej 60-64 lat i 65+ wyniosły odpowiednio: 1,14% i 3,99%. Prawdopodobieństwo to przyjęto jako niezależne od statusu szczepienia i rodzaju szczepionki.

⁹W analizie wzięto pod uwagę tygodniowe meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH dotyczące analizy wirusologicznej próbek pobranych od pacjentów z objawami grypy lub grypopodobnymi (ILI, ang. Influenza-Like Illness) celem oszacowania liczby przypadków grypy „prawdziwej” (wywołanej przez wirusa grypy typu A i B) spośród wszystkich zgłoszonych do PZH przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę, tym samym określenia udziału grypy prawdziwej wśród ILI.

Umieralność z dowolnej przyczyny

Wskaźnik obliczono poprzez ważenie prawdopodobieństw zgonu wg wieku i płci podanych w tablicach trwania życia 2022 r. [GUS 2022b] strukturą demograficzną populacji Polski [GUS 2022a]:

- Roczne prawdopodobieństwo w podgrupach wiekowych 60-64 lat i 65+ lat oszacowano odpowiednio na: 1,33% oraz 3,12%.

Skuteczność kliniczna

Względna skuteczność szczepionki przeciw grypie (rVE, relative vaccine efficacy) QIV-HD vs QIV-SD określono na podstawie badania FIM12 [DiazGranados 2014], włączonego do AKL Wnioskodawcy, w którym porównywano skuteczność inaktywowanej trójwalentnej wysokodawkowej określonej jako odpowiedniki QIV-HD (szczepionka typu split Fluzone High-Dose, 60 µg hemaglutyniny na szczep) z inaktywowaną trójwalentną szczepionką w standardowej dawce określonej jako odpowiednik QIV-SD (Fluzone, szczepionka typu split, 15 µg hemaglutyniny na szczep). Poniżej przedstawiono wyniki pierwszorzędowego punktu kocowego związanego z rVE w postaci redukcji zachorowań na gripę potwierdzonych laboratoryjnie.

Tabela 22. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – skuteczność szczepionek przeciwko grypie TIV-HD vs TIV-SD [DiazGranados 2014]

Punkt końcowy	rVE TIV-HD vs TIV-SD	95% CI	Źródło
Laboratoryjnie potwierdzona grypa	24,2%	(9,7%; 36,5%)	DiazGranados 2014

W analizie dodatkowo uwzględniono skuteczność szczepionki QIV-SD względem braku szczepienia. W analizie skuteczność szczepionki QIV-SD w zapobieganiu grypie w populacji osób starszych w wieku 60 lat lub więcej zaczerpnięto z badania RCT i kontrolą placebo [Govaert 1994]. Poniżej przedstawiono wyniki skuteczność szczepionki, tj. redukcji ryzyka wystąpienia potwierdzonej laboratoryjnie grypy/choroby grypopodobnej.

Tabela 23. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – skuteczność szczepionek przeciwko grypie TIV-HD vs TIV-SD [Govaert 1994]

Punkt końcowy	VE QIV-SD vs PLACEBO	95% CI	Źródło
Laboratoryjnie potwierdzona grypa	50%	(35%; 61%)	Govaert 1994

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów medycznych:

Koszty szczepionek przeciw grypie:

- Koszty jednostkowe szczepionki Efluelda określono na podstawie ceny zaproponowanej przez Wnioskodawcę i przedstawiono w zależności od uwzględnionej perspektywy kosztów. W ramach strategii odpowiadającej wdrożeniu refundacji preparatu Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych przyjęto, że wnioskowany produkt leczniczy
- Koszty komparatorów (refundowanych szczepionek QIV-SD Influvac Tetra i VaxigripTetra) określono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie podstawowej, koszt QIV-SD przyjęto na poziomie średniej arytmetycznej z kosztów refundowanych szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra.
- Szczepienie przeciw grypie osób w wieku 60 lat i starszych obejmuje podanie jednej dawki szczepionki, zatem koszty poszczególnych strategii szczepień są równe cenie opakowania jednostkowego produktu.

Koszty podania szczepionek przeciw grypie:

Z uwagi na to, że założony poziom wyszczepialności dla porównywanych strategii szczepienia jest jednakowy, koszt podania szczepionek nie stanowi kosztu różniącego w analizie. W związku z powyższym w modelu pominięto ww. składową kosztu.

Koszty leczenia grypy i powikłań grypy, w tym:

- Koszt wizyty u lekarza POZ oszacowano na podstawie ogólnego kosztu kapitacji w świadczeniach lekarzy POZ (Sprawozdanie NFZ 2022) oraz liczby udzielonych porad przez lekarzy POZ (UR NFZ 8/2023/IV) i wyniósł ona średnio 90,57 PLN.
- Koszt leków przeciwgrypowych stosowanych objawowo w przebiegu grypy, które są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono w analizach z perspektywy wspólnej oraz społecznej. Koszt leków OTC przyjęto na poziomie aktualnej średniej ceny rynkowej produktu Griplex tabletki powlekane, opak. 24 tabl. (32,00 PLN, dane z portalu Medycyna Praktyczna, stan na wrzesień 2023 r. – MP 2023).
- Koszt leków przeciwgrypowych stosowanych w leczeniu przyczynowym grypy, które są dostępne na receptę, mając na uwadze brak refundacji i ograniczone zastosowanie leków przeciwwirusowych, został pominięty w analizie jako mało istotny z perspektywy wydatków płatnika publicznego.
- Koszt wizyty w SOR oszacowano na podstawie danych NFZ (NFZ 102/2022/DSM), uwzględniając finansowanie świadczeń udzielanych w SOR w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego oraz wagę odpowiedniej kategorii stanu zdrowia zgodnie z aktualnym zarządzeniem NFZ (NFZ 123/2023/DSM), do której zakwalifikowano pacjenta z ostrym przebiegiem grypy. W analizie do oszacowania kosztu wizyty w SOR przyjęto średnią wartość wag dla dwóch wybranych kategorii, równą 564,00 PLN.
- Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem grypy określono w oparciu o średnią z kosztu hospitalizacji w grupach JGP D18 Zapalenie płuc nietypowe oraz S57. Inne choroby wirusowe (NFZ 100/2023/DSOZ), ważoną liczbą hospitalizacji z rozpoznaniem potwierdzonej grypy (ICD-10 J10-J11) raportowaną w portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>) za 2022 r. Średni ważony koszt hospitalizacji łącznie z obu grup JGP wyniósł 7 597,72 PLN.

Ponadto, w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono następujące składowe koszty pośrednich:

- koszty utraconej produktywności z powodu grypy (koszty absencji chorobowej u zatrudnionych) wynoszące: 60-64 lat: 838,58 PLN, 65+ lat: 130,60 PLN; w wyniku hospitalizacji: 60-64 lat: 1 331,27 PLN, 65+ lat: 207,33 PLN.
- koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu spowodowanego grypą wynoszące: 60-64 lat: 103 577,76 PLN, 65+ lat: 22 353,27 PLN.

Szczegółowy opis parametrów wykorzystanych do kalkulacji kosztów pośrednich zestawiono w AE Wnioskodawcy w rozdziale 3.7.4. w tabeli 31.

Użyteczności**Utrata użyteczności związana z grypą**

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku wystąpienia epizodu grypy przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności dla grypy, z którego badania Hollmann 2013, van Hoek 2011, Baguelin 2010 i Pradas Velasco 2009 raportowały wartości utraty QALY dla grypy niewymagającej hospitalizacji od 0,008 do 0,014.

W globalnym modelu ekonomicznym dla szczepionki Efluelda, utratę QALY z powodu grypy obliczono domyślnie na podstawie dziennych użyteczności (QALD) w trakcie trwania grypy. Na potrzeby niniejszej analizy obliczono średnią ważoną liczbę QALD, przyjmując jako wagę odsetek pacjentów stosujących oseltamiwir w badaniu RCT FIM12.

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku wystąpienia epizodu grypy wykorzystano indeksy użyteczności z populacji ogólnej osób dorosłych, zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce [Golicki 2021] oraz struktury populacji Polski wg wieku i płci [GUS 2022a]. W wyszczególnionej populacji docelowej osób powyżej 60 roku życia średnie użyteczności w podgrupach wiekowych modelu 60-64 i 65+ po zważeniu strukturą płci wynoszą odpowiednio: 0,900 oraz 0,822.

Przyjmując średni czas trwania grypy objawowej równy 6 dni, średnia użyteczność podczas grypy (tj. średnia w dniach 1-6), wynosi 0,2947. Odnosząc tę wartość do średniej użyteczności w populacji ogólnej i przeliczając na jednostkę roczną, utrata QALY z powodu epizodu grypy wynosi:

- $0,0099 = (0,900 - 0,2947) \times (6 \text{ dni} / 365 \text{ dni})$ w grupie wiekowej 60-64 lat
- $0,0087 = (0,822 - 0,2947) \times (6 \text{ dni} / 365 \text{ dni})$ w grupie wiekowej 65+ lat.

Oszacowane wartości uznano za spójne z alternatywnymi wartościami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego.

Utrata użyteczności związana z hospitalizacją

Utrata QALY z powodu hospitalizacji przyjęto na poziomie 0,018 (zgodnie z badaniem Baguelin 2015), analogicznie jak w modelu globalnym.

Dyskontowanie

Ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego nie dyskontowano kosztów. Skumulowane przyszłe lata życia oraz QALY dyskontowano na poziomie 3,5%, rekomendowanym przez AOTMiT dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy – p. NFZ

Parametr	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Koszty szczepionek [PLN]		49,58	
Pozostałe koszty [PLN]	9,91	13,07	-3,16
Koszty całkowite [PLN]		62,65	
LY	9,7110	9,7100	0,0010
QALY	7,6305	7,6296	0,0009
<u>ICER [PLN/LYG]</u>			
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>			

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy – p. Wspólna

Parametr	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Koszty szczepionek [PLN]		51,63	
Pozostałe koszty [PLN]	10,78	14,22	-3,44
Koszty całkowite [PLN]		65,85	
LY	9,7110	9,7100	0,0010
QALY	7,6305	7,6296	0,0009
<u>ICER [PLN/LYG]</u>			
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>			

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy – p. Społeczna

Parametr	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Koszty szczepionek [PLN]		51,63	
Pozostałe koszty [PLN]	775,29	782,97	-7,68

Parametr	QIV-HD (Efluelda)	QIV-SD (VaxigripTetra/Influvac Tetra)	Różnica (QIV-HD vs QIV-SD)
Koszty całkowite [PLN]		834,60	
LY	9,7110	9,7100	0,0010
QALY	7,6305	7,6296	0,0009
<u>ICER [PLN/LYG]</u>			
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy społecznej.

Bez względu na perspektywę kosztów, cena progowa produktu Efluelda jest od ceny zbytu netto leku proponowanej przez Wnioskodawcę w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Z uwagi na przedstawione w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące przewagi wnioskowanej szczepionki przeciw grypie QIV-HD nad szczepionką stosowaną w standardowej dawce (QIV-SD) w populacji osób starszych **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach CUA przeprowadzono kierunkową analizę wrażliwości (testowano alternatywne wartości pojedynczych parametrów modelu) oraz analizę scenariuszową (testowano alternatywne założenia modelu). Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w kierunkowej oraz scenariuszowej analizie wrażliwości przedstawiono szczegółowo w AE Wnioskodawcy w rozdziale 3.8.2., tabele 36. i 37.

Odstąpiono od przeprowadzenia AW w analizie CEA dla zyskanych lat życia, gdyż w obu analizach (CUA i CEA) posługiwano się tym samym modelem z jednakowymi założeniami i wartościami parametrów, w związku z czym względny wpływ parametrów testowanych w AW dla CEA byłby analogiczny jak w analizie kosztów-użyteczności.

Dodatkowo Wnioskodawca wykonał probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. Tabela zestawienie rozkładów dla zmiennych modelu, przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości przedstawiono szczegółowo w AE Wnioskodawcy w rozdziale 3.8.3., tabela 38.

Kierunkowa analiza wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR dla 10 parametrów o największym wpływie na wyniki inkrementalne analizy AE. Szczegółowe wyniki pozostałych parametrów przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdziale 5.1., tabela 46., 47., 48.

¹⁰ aktualnie obowiązujący próg opłacalności 190 380 PLN/QALY.

Tabela 27. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA – p. NFZ

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	■	0,0004	■	■	0,0013	■	■
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	■	0,0011	■	■	0,0007	■	■
Wskaźnik zgonów związanych z grypą	■	0,0007	■	■	0,0011	■	■
Koszt szczepionki QIV-HD	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Dyskontowanie QALY	■	0,0011	■	■	0,0008	■	■
Zapadalność na grypę (attack rate)	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Średni czas trwania objawów grypy	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Wskaźnik hospitalizacji związanych z grypą	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Średni czas trwania sezonu grypy	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■

Tabela 28. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA – p. Wspólna

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	■	0,0004	■	■	0,0013	■	■
Wskaźnik zgonów związanych z grypą	■	0,0011	■	■	0,0007	■	■
Skuteczność QIV-SD przeciw grypie (vs brak szczepienia)	■	0,0007	■	■	0,0011	■	■
Dyskontowanie QALY	■	0,0011	■	■	0,0008	■	■
Koszt szczepionki QIV-HD	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Zapadalność na grypę (attack rate)	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Średni czas trwania objawów grypy	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Średni czas trwania sezonu grypy	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Użyteczność w trakcie grypy objawowej	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	■	0,0009	■	■	0,0009	■	■

Tabela 29. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości CUA – p. Społeczna

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	
Skuteczność QIV-HD przeciw grypie (vs QIV-SD)	■	0,0004	■	■	0,0013	■	■
Skuteczność QIV-SD przeciw	■	0,0011	■	■	0,0007	■	■

grypie (vs brak szczepienia)							
Wskaźnik zgonów związanych z gripą		0,0007			0,0011		
Koszt szczepionki QIV-HD		0,0009			0,0009		
Dyskontowanie QALY		0,0011			0,0008		
Zapadalność na gripę (attack rate)		0,0009			0,0009		
Średni czas trwania objawów grypy		0,0009			0,0009		
Średni czas trwania sezonu grypy		0,0009			0,0009		
Użyteczność w trakcie grypy objawowej		0,0009			0,0009		
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej		0,0009			0,0009		

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono zakres zmienności wartości wskaźnika ICUR dla alternatywnych scenariuszy, wyniki o największym wpływie na wyniki inkrementalnej analizy AE przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 30. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA – p. NFZ

Nr wariantu	Wariant	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	zmiana ICUR [%]
0	Podstawowy		0,0009		
S1a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych		0,0009		■
S1b			0,0009		■
S1c			0,0009		■
S2a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych		0,0010		
S2b			0,0010		
S2c			0,0010		
S3a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny		0,0012		
S3b			0,0011		
S3c			0,0012		
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy		0,0009		■

S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)		0,0009		
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra		0,0009		
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra		0,0009		
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)		0,0009		
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)		0,0009		
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ		0,0009		

Tabela 31. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA – p. Wspólna

Nr wariantu	Wariant	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	zmiana ICUR [%]
0	Podstawowy		0,0009		
S1a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych		0,0009		
S1b			0,0009		
S1c			0,0009		
S2a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych		0,0010		
S2b			0,0010		
S2c			0,0010		
S3a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny		0,0012		
S3b			0,0011		
S3c			0,0012		
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy		0,0009		
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)		0,0009		
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra		0,0009		
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra		0,0009		
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)		0,0009		
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)		0,0009		
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ		0,0009		

Tabela 32. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości CUA – p. Społeczna

Nr wariantu	Wariant	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	zmiana ICUR [%]
0	Podstawowy		0,0009		
S1a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych		0,0009		
S1b			0,0009		
S1c			0,0009		
S2a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie		0,0010		

S2b	redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych	[REDACTED]	0,0010	[REDACTED]	[REDACTED]
S2c		[REDACTED]	0,0010	[REDACTED]	[REDACTED]
S3a	Alternatywne założenia efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny	[REDACTED]	0,0012	[REDACTED]	[REDACTED]
S3b		[REDACTED]	0,0011	[REDACTED]	[REDACTED]
S3c		[REDACTED]	0,0012	[REDACTED]	[REDACTED]
S4	Alternatywne źródło utraty QALY z powodu grypy	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S5	Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S6a	Koszt komparatora: cena VaxigripTetra	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S6b	Koszt komparatora: cena Influvac Tetra	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S7a	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S7b	Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]
S8	Pominięcie kosztu wizyty w POZ	[REDACTED]	0,0009	[REDACTED]	[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności średnie – całkowite i inkrementalne – koszty i wyniki zdrowotne w PSA są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w PSA jest o ok. [REDACTED] od deterministycznego odpowiednika i [REDACTED] (175 926 PLN/QALY – próg aktualny na dzień złożenia wniosku) dla żadnej z rozważanych perspektyw kosztów (szczegóły przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdziale 5.3. tabela 52.).

Poniżej zobrazowano niepewność wyników modelu za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami QIV-HD i QIV-SD, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji.





Rysunek 7. Wykres rozrzutu wyników PSA – p. Społeczna

Dodatkowe warianty dotyczące utraty użyteczności związanej z występowaniem AEs

W ramach niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali na brak uwzględnienia w AE Wnioskodawcy dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych, co było uzasadnione odnotowaniem istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa dla szeregu punktów końcowych na niekorzyść QIV-HD w porównaniu do QIV-SD w ramach badania Pepin 2021 włączonego do AKL Wnioskodawcy.

W odpowiedzi na uwagę Agencji w dokumencie stanowiącym uzupełnienie analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu Efluelda przedstawiono dwa warianty kalkulacji (najbardziej prawdopodobny i pesymistyczny) pokazujących potencjalny wpływ uwzględnienia utraty użyteczności związanego z występowaniem AEs na wyniki analizy ekonomicznej.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym wykorzystano wyniki metaanalizy badań RCT oceniających bezpieczeństwo QIV-HD vs QIV-SD, sumując częstości zdarzeń istotnych statystycznie. W wariantcie pesymistycznym wykorzystano wyniki pojedynczego badania przytoczonego przez Agencję (Pepin 2021), uwzględniając najczęściej występujące w ramieniu QIV-HD zdarzenia z kategorii zdarzeń związanych iniekcją oraz zdarzeń ogólnoustrojowych.

Tabela 33. Wyniki AE z uwzględnieniem dekrementów użyteczności związanych z AEs

Parametr	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant pesymistyczny	
Utrata użyteczności z powodu AE	0,01	Na podst. przeglądu systematycznego Fens 2021 (użyteczność 0,99 dla łagodnych AEs)	0,05	Na podst. przeglądu systematycznego Fens 2021 (użyteczność 0,95 dla AEs)
Średni czas trwania AE	2 dni	Na podst. przeglądu systematycznego Fens 2021 (zakres 1-3 dni) i Pepin 2021	2 dni	Na podst. przeglądu systematycznego Fens 2021 (zakres 1-3 dni) i Pepin 2021
Bezwzględne zwiększenie ryzyka AEs (QIV-HD vs QIV-SD)	26 p.p.	Metaanaliza (AKL Efluelda 2023)	38 p.p.	Pepin 2021
Liczba utraconych QALY z powodu AEs (QIV-HD vs QIV-SD)	0,00001 QALY	Iloczyn powyższych, z przeliczeniem na skalę roku (0,01 × 2 dni × 0,26 / 365,25 dni)	0,00011 QALY	Iloczyn powyższych, z przeliczeniem na skalę roku (0,05 × 2 dni × 0,41 / 365,25 dni)
Dodatkowy efekt zdrowotny QIV-HD vs QIV-SD, bez uwzględnienia wpływu AEs	0,0009 QALY	Zgodnie z analizą podstawową	0,0009 QALY	Zgodnie z analizą podstawową

Dodatkowy efekt zdrowotny QIV-HD vs QIV-SD, z uwzględnieniem wpływu AEs	0,0009 QALY	Na podst. powyższych danych	0,0008 QALY	Na podst. powyższych danych
ICUR (PLN/QALY), QIV-HD vs QIV-SD, bez uwzględnienia wpływu AEs		Zgodnie z analizą podstawową		Zgodnie z analizą podstawową
ICUR (PLN/QALY), QIV-HD vs QIV-SD, z uwzględnieniem wpływu AEs		Na podst. powyższych danych		Na podst. powyższych danych
Wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej po uwzględnieniu wpływu AEs		Na podst. powyższych danych		Na podst. powyższych danych

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 34. 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?	TAK	Analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).
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). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy. Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z różnych rodzajów badań (RCT i RWE, metaanalizy badań RCT i RWE) oraz szczepionek (TIV-HD vs TIV-SD, QIV-HD vs QIV-SD). Jako podstawowe źródło skuteczności szczepionki Efluelda w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie przyjęto RCT FIM12 (DiazGranados 2014), w którym porównywano skuteczność inaktywowanej trójwartentnej wysokodawkowej określonej jako odpowiedniki QIV-HD (szczepionka typu split Fluzone High-Dose, 60 µg hemaglutyniny na szczep) z inaktywowaną trójwartentną szczepionką w standardowej dawce określonej jako odpowiednik QIV-SD (Fluzone, szczepionka typu split, 15 µg hemaglutyniny na szczep).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy odpowiadający jednemu sezonowi grypy dla kosztów i wyników zdrowotnych związanych z gripą, natomiast lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) naliczono w horyzoncie dożywnym celem uwzględnienia długookresowego wpływu przedwczesnych zgonów związanych z gripą.
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?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono kierunkową, scenariuszową oraz probabilistyczną 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:

- „Przyjęta skuteczność szczepionki Efluelda pochodzi z badania FIM12 (DiazGranados 2014), w którym porównywano szczepionki trójwalentne (TIV-HD vs TIV-SD), co jest równoznaczne z założeniem, że względna skuteczność szczepionki wysokodawkowej będzie niezależna od walentności szczepionek. Ponadto, w badaniu uczestniczyły osoby starsze w wieku 65 lat i więcej, zatem założenie takiej samej skuteczności w grupie wiekowej 60-64 lat wiąże się z niepewnością”;
- „Ograniczenia analizy związane są również z niską wiarygodnością oficjalnych danych epidemiologicznych dotyczących liczby hospitalizacji i zgonów związanych z gripą w Polsce oraz brakiem danych epidemiologicznych z wyszczególnieniem podgrupy wiekowej 60-64 lat”;
- „W analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z „przeciętnego” sezonu grypowego). Z drugiej strony należy podkreślić, że wykorzystanie modelu statycznego w ocenie skuteczności programu szczepień u osób starszych jest zgodnie z rekomendacją grupy roboczej ISPOR-SMDM Task Force dotyczącą dobrej praktyki modelowania przebiegu chorób zakaźnych (Pitman 2012).”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy efektywności kosztów (CEA). Wnioskodawca przedstawił model, w którym dokonano oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Efluelda w populacji osób od 60 roku życia (tj. całej wnioskowanej populacji).

Biorąc pod uwagę przedstawione w AKL dane kliniczne, specyfikę populacji wnioskowanej oraz komparatory dostępne we wnioskowanej populacji (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”) wybór techniki analitycznej jest zgodny z wytycznymi AOTMiT.

Odnosząc się do danych klinicznych, m.in. na podstawie których dokonano wyboru techniki analitycznej należy mieć na uwadze pominięcie w analizę podstawowej zdarzeń niepożądanych co szczegółowo opisano w rozdziale 5.3.2., niniejszej AWA.

Wybór modelu

W analizie porównano szczepionkę Efluelda z obecnie dostępnymi 2 refundowanymi szczepionkami przeciw grypie czterowalentnymi w standardowej dawce (QIV-SD): Influvac Tetra i VaxigripTetra w podziale na dwie podgrupy wiekowe wyróżnione w modelu składające się na populację docelową: osoby w wieku 60-64 lat

oraz osoby w wieku 65 lat i starsze. Zastosowany podział był uzasadniony dostępnymi wskaźnikami epidemiologicznymi oraz danymi dotyczącymi częstości wizyt i hospitalizacji oraz śmiertelności związanej z gripą jak i również odrębnym poziomem finansowania szczepionek przeciw grypie w populacji 65+.

Oszacowania przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, tj. porównano koszty i wyniki jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego QIV-HD lub QIV-SD.

Brak uwzględnienia w analizie wpływu szczepień na transmisję wirusa wydaje się być uzasadniony biorąc pod uwagę niski poziom wyszczepienia w Polsce, takie podejście należy uznać za założenie o charakterze konserwatywnym. Dodatkowo, Wnioskodawca w dokumencie stanowiącym uzupełnienie analizy we wnioskowanej sprawie podkreślił, że wprowadzenie do refundacji szczepionki Efluelda zwiększy wyszczepialność szczepionkami wysokodawkowymi, a nie ogólną wyszczepialność w populacji docelowej.

Warto zaznaczyć, że wytyczne AOTMiT nie odnoszą się bezpośrednio do oceny szczepionek, nie wskazują na optymalny wybór podejścia analitycznego dot. ocenianego problemu zdrowotnego.

Struktura modelu

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń, w tym wpływu szczepionki wysokodawkowej wyłącznie na częstość hospitalizacji związanych z gripą. Skuteczność szczepionki wysokodawkowej w szerszym zakresie hospitalizacji (z przyczyn oddechowych, sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, gdzie testowano alternatywne scenariusze wpływu szczepionki Efluelda na inne rodzaje hospitalizacji. Dodatkowo uwzględniono konserwatywnie, że poziom zgłaszalności zachorowań dla grypy prawdziwej oraz wizyt u lekarza POZ z powodu grypy prawdziwej, jest taki sam jak w przypadku innych chorób grypopodobnych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kliniczne

Ograniczeniem niniejszej analizy pod względem zastosowanych danych wejściowych jest brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Efluelda (QIV-HD) z przyjętym komparatorem (QIV-SD) w zakresie skuteczności w populacji pacjentów od 60 roku życia. Dostępne w AKL Wnioskodawcy dane QIV-HD vs QIV-SD pochodzą z badania RCT DANFLU-1, w którym oceniano skuteczność porównywanych szczepionek przeciw grypie jedynie w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu grypy u węższej grupy chorych w wieku 65-79 lat niż wnioskowana populacja.

Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące z RCT FIM12, w którym oceniano skuteczność w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie trójwalentnej wysokodawkowej określonej jako odpowiednik QIV-HD z inaktywowaną trójwalentną szczepionką w standardowej dawce określonej jako odpowiednik QIV-SD. Należy przy tym podkreślić, że przyjęcie skuteczności QIV-HD względem QIV-SD na poziomie obserwowanym dla porównania szczepionek trójwalentnych (TIV-HD vs TIV-SD) nie dostarcza danych bezpośrednio nt. skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, co stanowi ograniczenie analizy. Dodatkowo, skuteczność porównywanych szczepionek przeciw grypie w badaniu FIM12 badano w węższej populacji chorych (brak danych dla wnioskowanej populacji w wieku 60-64 lat).

Odnosząc się do danych klinicznych, na podstawie których Wnioskodawca wskazuje na różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją (QIV-HD) a komparatorem (QIV-SD), należy mieć na uwadze wyniki dot. bezpieczeństwa, w tym różnice istotne statystycznie odnotowane dla szeregu punktów końcowych na niekorzyść wnioskowanej QIV-HD w porównaniu do QIV-SD (badanie Pepin 2021 włączone do AKL Wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia Wnioskodawca uwzględnił w modelu ekonomicznym wpływ AEs na wyniki zdrowotne, co miało umiarkowany wpływ na wyniki i nie zmieniło głównych wniosków z analizy podstawowej o efektywności kosztowej zastosowania szczepionki Efluelda względem QIV-SD.

Dodatkowo, w ramach analizy danych z badania DiazGranados 2014 w AKL Wnioskodawcy wykorzystano jedynie ocenę skuteczności szczepienia TIV-HD w porównaniu ze szczepieniem TIV-SD, natomiast dostępne były również dane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa oraz immunogenność, wskazujące na przewagę TIV-HD w występowaniu działań niepożądanych w porównaniu do TIV-SD.

Szczegółowe ograniczenia dot. analizy klinicznej przedstawiono w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.

Użyteczność

W oszacowaniu liczby QALY utraconych w wyniku wystąpienia epizodu grypy wykorzystano indeksy użyteczności z populacji ogólnej osób dorosłych, zaczerpnięte z badania norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce [Golicki 2021] oraz struktury populacji Polski wg wieku i płci

[GUS 2022a]. W modelu wyszczególniono użyteczności dla populacji osób powyżej 60 roku życia, co odpowiada populacji wnioskowanej.

W ramach uzupełnień Wnioskodawca uwzględnił dekrement użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa). Przedstawione obliczenia wskazują, że uwzględnienie w modelu wpływu AEs na wyniki zdrowotne ma umiarkowany wpływ na wyniki i co istotne nie zmienia głównych wniosków z analizy podstawowej.

Koszty

W analizie prawidłowo określono koszty związane ze stosowaniem szczepionek przeciwko grypie jak i koszty świadczeń związanych z leczeniem grypy i jej powikłań na dzień złożenia wniosku.

Mając na uwadze nowelizację Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹¹ na dzień 1 listopada 2023 r., zgodnie z którą podwyższono urzędowa marżę hurtową (z 5% na 6%) ceny zbytu netto leku refundowanego dostępnego na receptę oraz marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej brutto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej, w wysokości określonej na nowych zasadach art. 7. Ustawy o refundacji,

Analiza wrażliwości

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono przy założeniu zerowych i skrajnych wartości parametrów; sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem poprawności formuł obliczeniowych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu identycznych wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 analizy kosztów użyteczności a także 2 analizy kosztów i korzyści. Na podstawie wyników odnalezionych analiz, w większości przypadków szczepionka czterowalentna wysokodawkowa jest strategią kosztowo efektywną (w tym przynoszącą oszczędności) w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce w populacji dorosłych osób w wieku 60 lat oraz starszych.

W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca dokonał porównania danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych (zachorowania/hospitalizacje/zgony) w populacji osób starszych uzyskanych w analizie podstawowej z oczekiwaną liczbą zgonów wynikającą z raportowanego w literaturze udziału liczby zgonów z powodu grypy w łącznej liczbie zgonów osób starszych w sezonie zimowy lub wynikami innego polskiego modelu przebiegu grypy.

¹¹ https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” i w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej, wysokodawkowej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie – obecnie dostępne są 2 refundowane szczepionki przeciw grypie czterowalentne w standardowej dawce (QIV-SD): Influvac Tetra i VaxigripTetra w analizowanej populacji pacjentów na podstawie Obwieszczenia MZ – ze strategią odpowiadającą wdrożeniu do refundacji preparatu Efluelda, szczepionki przeciw grypie czterowalentnej w wysokiej dawce (QIV-HD) w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

Przeprowadzono jednocześnie analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę efektywności kosztów (CEA) z uwagi na różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorem, wykazane w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano koszty medyczne i wyniki zdrowotne związane z gripą różnicujące oceniane strategie szczepień w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich. Oszacowania przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, tj. porównano koszty i wyniki jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego QIV-HD lub QIV-SD.

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń, w tym wpływu szczepionki wysokodawkowej wyłącznie na częstość hospitalizacji związanych z gripą. Skuteczność szczepionki wysokodawkowej w szerszym zakresie hospitalizacji (z przyczyn oddechowych, sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, gdzie testowano alternatywne scenariusze wpływu szczepionki Efluelda na inne rodzaje hospitalizacji. Dodatkowo uwzględniono konserwatywnie, że poziom zgłaszalności zachorowań dla grypy prawdziwej oraz wizyt u lekarza POZ z powodu grypy prawdziwej, jest taki sam jak w przypadku innych chorób grypopodobnych.

Analogiczne wnioski na temat efektywności kosztowej szczepionki Efluelda zamiast QIV-SD zawarto biorąc pod uwagę wyniki AE z perspektywy wspólnej i społecznej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ, [redacted] z perspektywy wspólnej oraz [redacted] z perspektywy społecznej.

¹² aktualnie obowiązujący próg opłacalności 190 380 PLN/QALY

¹³ Jw.

Bez względu na perspektywę kosztów, cena progowa produktu Efluelda jest wyższa od ceny zbytu netto leku proponowanej przez Wnioskodawcę w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Ograniczeniem niniejszej analizy pod względem zastosowanych danych wejściowych jest brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Efluelda (QIV-HD) z przyjętym komparatorem (QIV-SD) w zakresie skuteczności w populacji pacjentów od 60 roku życia.

Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące z RCT FIM12, w którym oceniano skuteczność w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie trójwalentnej wysokodawkowej określonej jako odpowiednik QIV-HD z inaktywowaną trójwalentną szczepionką w standardowej dawce określonej jako odpowiednik QIV-SD. Należy przy tym podkreślić, że przyjęcie skuteczności QIV-HD względem QIV-SD na poziomie obserwowanym dla porównania szczepionek trójwalentnych (TIV-HD vs TIV-SD) nie dostarcza danych bezpośrednio nt. skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, co stanowi ograniczenie analizy. Dodatkowo, skuteczność porównywanych szczepionek przeciw grypie w badaniu FIM12 badano w węższej populacji chorych (brak danych dla wnioskowanej populacji w wieku 60-64 lat). Należy jednak podkreślić, że w wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego, tym samym Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dane.

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 produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej inaktywowanej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD), w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, [REDACTED]

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący sezony grypowe 2024/2025 i 2025/2026 (każdy trwający od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda ze środków publicznych [REDACTED]. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie [REDACTED]

Populacja

Populację docelową stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze (tj. osoby powyżej 60 r.ż.). Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu szczepionki Efluelda.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka Efluelda nie jest refundowana ze środków publicznych i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób dorosłych powyżej 60 r.ż. istnieje możliwość zastosowania szczepionek czterowalentnych inaktywowanych w standardowej dawce (QIV-SD, produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra) oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych ze środków publicznych tj. czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, w której to wnioskowana technologia [REDACTED]

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 stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze (tj. osoby powyżej 60 r.ż.). Wnioskodawca przyjął liczebność populacji zgodnie z najnowszymi danymi GUS dotyczącymi struktury ludności wg wieku w Polsce (9 797 710, stan na 31 grudnia 2022 r.). Liczebność przedstawiono dodatkowo w podziale na dwie podgrupy wiekowe: 60-64 lat (2 444 255, 25%) i powyżej 65 lat (7 353 455, 75%), wyróżnione w modelu ze względu na różny poziom wyszczepialności, ryzyko hospitalizacji i zgonów oraz różny poziom finansowania szczepionek QIV-SD (VaxigripTetra i Influvac Tetra) w wyżej wymienionych grupach.

Liczebność populacji osób w wieku 60 lat i starszych wynosi obecnie 9,8 mln. Zgodnie z obserwowanymi trendami starzenia się społeczeństwa w Polsce prognozowany jest systematyczny wzrost liczebności populacji osób starszych w najbliższych latach: 9 974 233 w sezonie 2024/2025 i 10 024 253 w sezonie 2025/2026 (prognozy dla pierwszych dwóch lat horyzontu analizy na podstawie historycznych danych GUS z lat 2015-2022).

Ze względu na konstrukcję modelu ekonomicznego i wpływu na budżet przedstawionego przez Wnioskodawcę, kalkulacje wydatków były możliwe dla ustalonej liczebności populacji docelowej tj. bez możliwości uwzględnienia zmiany liczebności populacji docelowej w czasie. Z tego względu w modelu przyjęto liczebność populacji wg stanu aktualnego. Zdaniem Wnioskodawcy ograniczenie to nie ma wpływu na wyniki inkrementalnej analizy, gdyż wpływ na budżet jest determinowany przez prognozę liczby szczepionych, która może uwzględniać przewidywane zmiany liczebności i struktury wiekowej populacji.

Wnioskodawca wskazuje, iż w oszacowaniu liczebności populacji docelowej pominięto znikomy odsetek osób z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw grypie, co nie wpływa na oszacowania liczby zaszczepionych w analizie, gdyż wykorzystane poziomy wyszczepialności są odnoszone do całkowitej populacji osób w Polsce.

Populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepialności populacji w grupie wiekowej 60-64 lata na wartość oraz w grupie wiekowej powyżej 65 r.ż. na wartość 20,2% w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023, dane OPZG 2023).

Wnioskodawca wykonał prognozę liczby szczepionych w grupach wiekowych 60-64 lat i powyżej 65 r.ż. na lata horyzontu przeprowadzonej analizy (sezon 2024/2025 i 2025/2026) przy założeniu stałego 7% wzrostu liczby szczepionych rocznie. W prognozach Wnioskodawcy przyjęto, że ze względu na rozszerzenie refundacji szczepionek od sezonu 2023/2024 o populację w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka powikłań, jak również objęcie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wykazem produktów leczniczych dostępnych bezpłatnie dla seniorów (powyżej 65 r.ż.), zakładany przyrost liczby szczepionych będzie przypadał na sprzedaż apteczną, tj. liczba szczepionych nabywających szczepionkę w placówkach medycznych będzie taka jak w sezonie 2022/2023. Oznacza to, że prognozowany udział rynku aptecznego wzrośnie do 72% w sezonie 2024/2025 i 74% w sezonie 2025/2026. Prognozowaną przez Wnioskodawcę strukturę rynku szczepionek w oparciu o powyższe założenia w wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Prognozowana wyszczepialność wg grupy wiekowej i strategii szczepienia (wariant podstawowy, scenariusz istniejący)

Strategia szczepienia	Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa powyżej 65 r.ż.	
	I rok	II rok	I rok	II rok
QIV-HD (Efluelda)	-	-	-	-
QIV-SD/HD (rynek apteczny)	4,6%	5,0%	15,9%	17,5%
QIV-SD/HD (placówki medyczne)	1,8%	1,8%	6,3%	6,3%
Łącznie	6,4%	6,8%	22,2%	23,8%

Uwzględniając przyjętą w analizie Wnioskodawcy strukturę wiekową populacji prognozowane udziały rynkowe przeliczono na prognozowaną liczbę szczepionych wg grupy wiekowej, rodzaju szczepionki i kanału rynkowego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Prognozowana liczba szczepionych (wariant podstawowy, scenariusz istniejący)

Strategia szczepienia	Łącznie (populacja 60+ lat)		Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa 65+ lat	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
QIV-HD (Efluelda)	0	0	0	0	0	0
QIV-SD/HD (rynek apteczny)	1 285 221	1 410 458	112 406	123 359	1 172 815	1 287 099
QIV-SD/HD (placówki medyczne)	503 882	503 882	44 070	44 070	459 813	459 813
Łącznie	1 789 103	1 914 340	156 476	167 429	1 632 627	1 746 911

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której produkt leczniczy Efluelda zostanie objęty refundacją

W scenariuszu nowym Wnioskodawca założył, że produkt leczniczy Efluelda będzie zastępować standardowe szczepionki QIV-SD zakupione na receptę w ramach wykazu leków refundowanych. W konsekwencji, łączny poziom wyszczepialności w scenariuszu nowym przyjęto na tym samym poziomie co w scenariuszu istniejącym.

W analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął, że udział grup wiekowych 60-64 lat i powyżej 65 r.ż. w liczbie szczepionych produktem Efluelda będzie proporcjonalny do udziału ww. podgrup wiekowych w ogólnej liczbie szczepionych, oszacowanego w scenariuszu istniejącym, tj. 8,7% (60-64 lat) i 91,3% (powyżej 65 r.ż.).

Prognozowaną w oparciu o powyższe założenia strukturę rynku szczepionek w wariantcie podstawowym scenariusza nowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Prognozowana wyszczepialność wg grupy wiekowej i strategii szczepienia (wariant podstawowy, scenariusz nowy)

Strategia szczepienia	Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa powyżej 65 r.ż.	
	I rok	II rok	I rok	II rok
QIV-HD (Efluelda)				
QIV-SD (rynek apteczny)				
QIV-SD (placówki medyczne)				
Łącznie				

Uwzględniając przyjętą w analizie strukturę wiekową populacji, Wnioskodawca przeliczył prognozowane udziały rynkowe na prognozowaną liczbę szczepionych wg grupy wiekowej, rodzaju szczepionki i kanału rynkowego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Prognozowana liczba szczepionych (wariant podstawowy, scenariusz nowy)

Strategia szczepienia	Łącznie (populacja powyżej 60 r.ż.)		Grupa wiekowa 60-64 lat		Grupa wiekowa powyżej 65 r.ż.	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
QIV-HD (Efluelda)						
QIV-SD (rynek apteczny)						
QIV-SD (placówki medyczne)						
Łącznie						

Koszty

Koszty związane ze szczepieniem oraz leczeniem grypy i jej powikłań w trakcie jednego sezonu grypowego zaczerpnięto z modelu epidemiologicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Koszty dla strategii QIV-HD przyjęto zgodnie z wynikami dla ocenianej interwencji (QIV-HD), a koszty dla strategii QIV-SD - rynek apteczny przyjęto zgodnie z wynikami dla komparatora (QIV-SD) w analizie ekonomicznej. Parametry epidemiologiczne i parametry dotyczące skuteczności szczepionek, na podstawie których oszacowano zużycie zasobów dla poszczególnych interwencji oraz oszacowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie wpływu na budżet przedstawiono w rozdziale 5.1.2. niżej AWA.

Ponadto na potrzeby AWB Wnioskodawca uwzględnił w modelu dodatkową strategię szczepienia QIV-SD – poza rynkiem aptecznym, tj. standardowej szczepionki czterowalentnej (VaxigripTetra lub Influvac Tetra) nabywanej w placówkach medycznych lub stosowanych np. w ramach programów bezpłatnych szczepień przeciwko grypie realizowanych przez jednostki samorządów terytorialnych. Strategia ta różni się od strategii QIV-SD – rynek apteczny wyłącznie kosztem szczepionki. Koszty szczepionki dla strategii QIV-SD – poza rynkiem aptecznym obliczono przy założeniu, że w 50% przypadków szczepionka nabywana jest ze 100% odpłatnością (po cenie hurtowej brutto obliczonej jako średnia z CHB produktów VaxigripTetra i Influvac Tetra), a w pozostałych 50% przypadkach bezpłatnie (np. w ramach programów samorządowych, prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych, finansowania szczepień przez pracodawców). Obliczony w ten sposób przez Wnioskodawcę średni koszt szczepionki z perspektywy NFZ wynosi zatem 0 PLN, a z perspektywy wspólnej – 21,43 PLN.

Wnioskodawca wskazuje, iż pomimo niepewności powyższych założeń, przyjęty koszt szczepionki spoza rynku aptecznego nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy, gdyż zgodnie z założoną strukturą rynku produkt leczniczy Efluelda będzie zastępować szczepionki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy uwzględniono również koszty leczenia grypy i jej powikłań u nieszczepionych osób z populacji docelowej, zaczerpnięte z modelu dla strategii braku szczepienia (tj. założenia 0% wyszczepialności). Należy jednak zauważyć, że w wyniku założenia jednakowego poziomu wyszczepialności populacji docelowej w porównywanych scenariuszach, wydatki ponoszone u osób nieszczepionych nie będą różniące (tj. mają zerowy wpływ na budżet).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie

Aktualne roczne wydatki NFZ

Wnioskodawca dokonał oszacowań wartości refundacji szczepionek przeciw grypie w ostatnim pełnym roku kalendarzowym (2022 r.) w grupie wiekowej powyżej 60 r.ż. na podstawie danych NFZ (dostępnych na stronie <https://statystyki.nfz.gov.pl/>). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wartość refundacji szczepionek przeciw grypie w grupie wiekowej powyżej 60 r.ż. (dane NFZ, 2022 r.)

Produkt leczniczy	Kwota refundacji w populacji > 60 r.ż.
Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka [PLN]	0
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka [PLN]	29 629 321
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka [PLN]	249 164
Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka [PLN]	141
Łącznie [PLN]	29 878 626

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w obecnym sezonie grypowym (2023/2024), z uwzględnieniem prognozowanego wzrostu wyszczepialności osób starszych, jak również wprowadzenia dostępności bezpłatnych szczepionek w ramach wykazu „65+”, oszacowano na 266 mln PLN (łącznie koszty szczepionek, leczenia grypy i powikłań grypy), z czego koszt szczepionek stanowi 58 mln PLN. Wnioskodawca obliczył powyższe wydatki zgodnie z podstawowymi założeniami scenariusza istniejącego, z uwzględnieniem kosztów szczepionek oraz leczenia grypy w łącznej populacji (szczepionych i nieszczepionych przeciw grypie) osób w wieku 60 lat i starszych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Aktualne roczne wydatki NFZ związane z kosztami profilaktyki i leczenia grypy w populacji powyżej 60 r.ż. (prognoza na sezon 2023/2024)

Składowa kosztu	Prognozowane wydatki na sezon 2023/2024 [PLN]
Koszty szczepionek	57 658 375
w tym Efluelda	0
Koszty wizyt u lekarza POZ związanych z grypą	21 510 570
Koszty wizyt na SOR związanych z grypą	28 272 206
Koszty hospitalizacji z powodu grypy	158 596 753
Łącznie	266 037 903

Ze względu na brak finansowania szczepionki Efluelda ze środków publicznych udział wnioskowanej technologii w aktualnych wydatkach NFZ we wnioskowanej populacji wynosi 0 PLN.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji



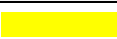
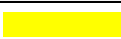




Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	9 974 233	10 024 253
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant podstawowy

Wydatki w scenariuszach	I rok	II rok
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [PLN]		
Scenariusz istniejący [PLN]	270 292 716	274 845 366
Inkrementalny wpływ na budżet [PLN]		
Wzrost wydatków [%]		

Wydatki w scenariuszach	I rok	II rok
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [PLN]	0	0
Inkrementalny wpływ na budżet [%]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej – wariant podstawowy

Wydatki w scenariuszach	I rok	II rok
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [PLN]	304 519 174	309 211 515
Inkrementalny wpływ na budżet [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost wydatków [%]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na produkt leczniczy Efluelda		
Scenariusz nowy [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący [PLN]	0	0
Inkrementalny wpływ na budżet [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabela 44. 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	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty refundacji Efluelda [PLN]		
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. 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 oraz prognoz zaszczepienia w sezonie 2023/2024 opracowanych w ramach Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat (sezon grypowy 2024/2025 i 2025/2026). 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 (30 sierpnia 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 produktu leczniczego Efluelda 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 Efluelda. Przyjęta liczebność populacji zgodna ze wskazaniem określonym we wniosku, która będzie stosowała szczepionkę Efluelda została oszacowana na podstawie [redacted] Szczegółową argumentację dotyczącą oszacowania liczebności populacji docelowej stosującej szczepionkę Efluelda przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
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?	TAK	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wie kość dostaw szczepionki Efluelda wyniesie: [redacted] Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy dodatkowa liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Efluelda w ramach refundacji wyniesie [redacted] osób w sezonie grypowym 2024/2025 oraz [redacted] osób w sezonie grypowym 2025/2026. Biorąc pod uwagę powyższe, zadeklarowana wie kość dostaw w przypadku objęcia refundacją szczepionki Efluelda [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały 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 albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Komentarz analityków Agencji

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Efluelda. W analizie wpływu na budżet założono stopniowe przejęcie przez wnioskowaną szczepionkę części udziałów innych refundowanych szczepionek (QIV-SD, VaxigripTetra i 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 Efluelda została oszacowana na podstawie [redacted]. Według Wnioskodawcy wykorzystanie danych dotyczących [redacted] do oszacowania przyszłych udziałów wnioskowanej technologii stanowi uzasadnione podejście w AWB, gdyż zapewnia spójność założeń dotyczących [redacted] wnioskowanej szczepionki z danymi ze złożonego wniosku refundacyjnego.

Zdaniem analityków Agencji prognozę udziałów szczepionki Efluelda w scenariuszu nowym należało określić wychodząc z danych dotyczących oszacowania rocznej liczebności populacji. Określenie w pierwszej kolejności [redacted] i szacowanie na ich podstawie liczebności populacji docelowej stosującej szczepionkę Efluelda obciążone jest niepewnością.

Ponadto w analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji szczepionki Efluelda 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 wnioskowanej technologii. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji szczepionki wysokodawkowej w analizowanej populacji nie spowoduje wzrostu wyszczepialności w populacji ogólnej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne) z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego dla poszczególnych wariantów (od 1 do 11) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Dokładny opis parametrów i ich zmienności testowanych w analizie wrażliwości opisano w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 8.3.

¹⁴ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr1552023dgl.7715.html> [dostęp: 07.12.2023 r.]

Tabela 46. 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		
S1a. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (Lee 2023)		
S1b. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (DANFLU-1)		
S1c. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		
S2a. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (Lee 2023)		
S2b. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (DANFLU-1)		
S2c. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-oddechowych (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		
S3a. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (Lee 2023)		
S3b. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (DANFLU-1)		
S3c. Założenie efektu QIV-HD w zakresie redukcji częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny (metaanaliza AKL Efluelda 2023)		
S4a. Minimalna skuteczność QIV-HD vs QIV-SD		
S4b. Maksymalna skuteczność QIV-HD vs QIV-SD		
S5a. Minimalna skuteczność QIV-SD vs brak szczepienia		
S5b. Maksymalna skuteczność QIV-SD vs brak szczepienia		
S6a. Minimalny koszt hospitalizacji		
S6b. Maksymalny koszt hospitalizacji		
S7. Pominięcie kosztu wizyty w POZ		
S8. Umieszczenie szczepionki Efluelda w wykazie leków dostępnych dla seniorów (65+)		
S9a. Koszt komparatora: cena VaxigripTetra		
S9b. Koszt komparatora: cena Influvac Tetra		
S10. Marże (hurtowa i detaliczna) dla cen szczepionek zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej		
S11a. Stosowanie szczepionki Efluelda wyłącznie w grypie wiekowej 60-64 lat		
S11b. Stosowanie szczepionki Efluelda wyłącznie w grypie wiekowej 65 lat		

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 produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej inaktywowanej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD), w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych,

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący sezony grypowe 2024/2025 i 2025/2026 (każdy trwający od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda ze środków publicznych

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie

Populację docelową stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze (tj. osoby powyżej 60 r.ż.). Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu szczepionki Efluelda.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka Efluelda nie jest refundowana ze środków publicznych i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób dorosłych powyżej 60 r.ż. istnieje możliwość zastosowania szczepionek czterowalentnych inaktywowanych w standardowej dawce (QIV-SD, produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra) oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych ze środków publicznych tj. czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, w której to wnioskowana technologia

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepialności populacji w grupie wiekowej 60-64 lata na wartość oraz w grupie wiekowej powyżej 65 r.ż. na wartość 20,2% w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023, dane OPZG 2023). Wnioskodawca wykonał prognozę liczby szczepionych w grupach wiekowych 60-64 lat i powyżej 65 r.ż. na lata horyzontu przeprowadzonej analizy (sezon 2024/2025 i 2025/2026) przy założeniu stałego 7% wzrostu liczby szczepionych rocznie. W prognozach przyjęto, że ze względu na rozszerzenie refundacji szczepionek od sezonu 2023/2024 o populację w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka powikłań, jak również objęcie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wykazem produktów leczniczych dostępnych bezpłatnie dla seniorów (powyżej 65 r.ż.), zakładany przyrost liczby szczepionych będzie przypadał na sprzedaż apteczną, tj. liczba szczepionych nabywających szczepionkę w placówkach medycznych będzie taka jak w sezonie 2022/2023. Oznacza to, że prognozowany udział rynku aptecznego wzrośnie do 72% w sezonie 2024/2025 i 74% w sezonie 2025/2026.

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Stosowanie szczepionki Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych wiązało się [REDACTED] z perspektywy NFZ.

[REDACTED]

Przyjęta liczebność populacji zgodna ze wskazaniem określonym we wniosku, która będzie stosowała szczepionkę Efluelda została oszacowana na podstawie [REDACTED]. Według Wnioskodawcy wykorzystanie danych dotyczących [REDACTED] do oszacowania przyszłych udziałów wnioskowanej technologii stanowi uzasadnione podejście w AWB, gdyż zapewnia spójność założeń dotyczących [REDACTED] wnioskowanej szczepionki z danymi ze złożonego wniosku refundacyjnego.

Zdaniem analityków Agencji prognozę udziałów szczepionki Efluelda w scenariuszu nowym należało określić wychodząc z danych dotyczących oszacowania rocznej liczebności populacji. Określenie w pierwszej kolejności [REDACTED] i szacowanie na ich podstawie liczebności populacji docelowej stosującej szczepionkę Efluelda obarczone jest niepewnością.

Ponadto w analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji szczepionki Efluelda 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 wnioskowanej technologii. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji szczepionki wysokodawkowej w analizowanej populacji nie spowoduje wzrostu wyszczepialności w populacji ogólnej.

[REDACTED]

¹⁵ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr1552023dgl.7715.html> [dostęp: 07.12.2023 r.]

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 Efluelda.

Propozycja Wnioskodawcy związana

Wnioskodawca oszacował oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, w którego wyniku można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości [redacted], przewyższające o [redacted] maksymalne szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o refundacji produktu leczniczego Efluelda (w wariantcie maksymalnym). Tym samym, wskazane oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem szczepionki Efluelda określone w ramach AWB.

Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Scenariusz	I rok	II rok
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny) [PLN]	[redacted]	[redacted]
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej [PLN]	[redacted]	[redacted]
<u>Bilans wydatków [PLN]</u>	[redacted]	[redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Efluelda do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, 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/>; <https://www.g-ba.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.11.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Efluelda, high-dose quadrivalent influenza vaccine, HD-QIV i Fluzone Quadrivalent.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA (HAS 2020). W dokumencie wskazano, iż Komitet uznał, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Efluelda są znaczne w zapobieganiu grypie u osób w wieku 65 lat i starszych (tj. w populacji węższej niż ocenianej w niniejszej AWA), dla których zalecane jest szczepienie przeciwko grypie. Wskazano także, że szczepionka Efluelda nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (CAV V) w aktywnym uodpornianiu osób w wieku 65 lat i starszych w celu zapobiegania grypie w porównaniu z innymi dostępnymi we Francji szczepionkami.

Dodatkowo odnaleziono informacje, iż szczepionka Efluelda podlega obecnie ocenie w Nowej Zelandii przez PHARMAC (brak przewidywanej daty wydania decyzji)¹⁶.

Podsumowanie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Efluelda

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	<p>Rekomendacja pozytywna na rzecz refundacji w profilaktyce grypy u osób w wieku 65 lat i więcej.</p> <p>Korzyść kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grypa jest wysoce zaraźliwą, ostrą chorobą wirusową. Czasami poważne powikłania rozwijają się łatwiej u osób już osłabionych chorobami podstawowymi i/lub u osób w wieku powyżej 65 lat; • Rolą ocenianego produktu leczniczego jest zapobieganie chorobie; • Stosunek immunogenności do działań niepożądanych preparatu Efluelda jest wysoki; • Istnieją alternatywne szczepionki stosowane w profilaktyce grypy u dorosłych, tj. szczepionki czterowalentne w standardowych dawkach (Flucelvax Tetra, Fluarixtetra, Influvac tetra i Vaxigriptetra); • Efluelda może być stosowana zgodnie z jej dopuszczeniem do obrotu (od 65. roku życia) i w tej populacji, podobnie jak inne dostępne standardowe czterowalentne szczepionki przeciw grypie, stanowi nową metodę zapobiegania grypie sezonowej, mającą na celu ograniczanie poważnych postaci choroby i zgonów. <p>Komitet uznaje, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Efluelda są znaczne w zapobieganiu grypie u osób w wieku 65 lat i starszych, dla których zalecane jest szczepienie przeciwko grypie.</p> <p>W związku z brakiem danych porównawczych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki Efluelda w porównaniu ze szczepionkami czterowalentnymi o standardowych dawkach stosowanych we Francji, Komitet uważa, że szczepionka Efluelda nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w aktywnym uodpornianiu osób w wieku 65 lat i starszych w celu zapobiegania grypie w porównaniu z innymi dostępnymi szczepionkami.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé.

¹⁶ <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BUK3C/p001822> [dostęp: 27.11.2023 r.]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2023 r., znak PLR.4500.1914.2023.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2023 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Efluelda, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,7 ml), amp.-strzyk. 0,7 ml + igła, GTIN: 05909991435875;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

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 wydalać 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 olbrymia (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 (szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce, 15 µg hemaglutyniny, czterowalentne - QIV SD) stanowią 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, w których różnicowano zalecenia ze względu na wiek osób dorosłych, wyszczególniono grupę pacjentów powyżej 65 r.ż. W tej populacji pacjentów zalecane są szczepionki czterowalentne adjuwantowe, wyskodawkowe i rekombinowane. U pacjentów w grupie wiekowej 60-64 lat zalecane jest stosowanie czterowalentnych szczepionek inaktywowanych o standardowej dawce i/lub rekombinowanych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej wysokodawkowej szczepionki przeciwko grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa grypy B poprzez czynne uodpornienie osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące prace oceniające:

- Immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia QIV-HD vs QIV-SD:
 - 4 badania RCT opisane w 4 publikacjach: Chen 2022, Pepin 2021, Sanchez 2020 oraz Sanchez 2023;
- Skuteczność kliniczną (VE) QIV-HD vs QIV-SD:
 - 1 pragmatyczne badanie z randomizacją typu „feasability” opisane w 2 publikacjach: Johansen 2022 oraz Johansen 2023 (odnaleziona poza strategią wyszukiwania);
- Poszerzoną skuteczność kliniczną szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD:
 - 4 badania z randomizacją opisane w 8 publikacjach: badanie DiazGranados 2013, próba DiazGranados 2014 (publikacje DiazGranados 2014, DiazGranados 2015, DiazGranados 2015a), badanie Gravenstein 2017 (publikacje Gravenstein 2016, Gravenstein 2017, Saade 2022) oraz badanie Gravenstein 2018;
 - 10 badań bez randomizacji (prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, RWE) opisane w 10 publikacjach: Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Izurieta 2019, Machado 2021, Miskulin 2018, Richardson 2015, Shay 2017, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020;
- Poszerzone bezpieczeństwo:
 - 2 badania bez randomizacji opisane w 2 publikacjach: Gandhi-Banga 2023 i Woo 2022.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 8 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017.

W AWA przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji wybrane wyniki dotyczące: immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (wybrane - badanie Pepin 2021), skuteczności klinicznej (VE) QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (DANFLU-1) oraz skuteczności klinicznej szczepionki (VE) dla porównania TIV-HD vs TIV-SD – badania z randomizacją. Wyniki dla pozostałych porównań, tj. dotyczące: immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD – badanie z randomizacją (Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023 – populacja azjatycka), efektywności szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna, efektywności szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanaliza badań RCT i RWE oraz poszerzonej oceny bezpieczeństwa zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

W badaniu Pepin 2021 osiągnięto istotnie statystycznie wyższe średnie miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej dla porównania QIV-HD vs QIV-SD zmierzonego w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu. Istotnie statystycznie wynik osiągnięto dla wszystkich analizowanych szczepów w populacji badanej ogółem oraz w podgrupach pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat. Dla wszystkich analizowanych szczepów osiągnięto także stosunek średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej spełniający kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA. Osiągnięto także istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto serokonwersję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał $<1:10$ przed szczepieniem i $\geq 1:40$ po szczepieniu lub z mianem $\geq 1:10$ przed szczepieniem z 4-krotnym wzrostem miana po szczepieniu) oraz w badaniu osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których osiągnięto seroprotekcję (definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał zapewniającym ochronę przed zachorowaniem na grypę wynoszącym $\geq 1:40$).

Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 (dla okresu od 14 dni po szczepieniu do końca okresu obserwacji, uwzględniając tylko pierwsze zdarzenie danego punktu końcowego) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść szczepionki QIV-HD względem szczepionki QIV-SD dla punktu końcowego: hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc [VE=64,4 (24,4; 84,6); NNT=346 (208; 1041)]; zgon z jakiegokolwiek przyczyny [VE=48,9 (11,5; 71,3), NNT=311 (176; 1326)].

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania TIV-HD vs TIV-SD badań zaprezentowanych w publikacjach: DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2017 oraz Gravenstein 2018. Istotnie statystycznie wyniki wskazujące na przewagę szczepionki TIV-HD nad TIV-SD uzyskano dla punktów końcowych: laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypy (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny (nie dla wszystkich badanych sezonów epidemicznych), hospitalizacja z powodu zapalenia płuc i hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego. Dla punktu końcowego zgon oraz pogorszenia codziennego funkcjonowania według skali ADL (ang. activities of daily living) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Zgodnie z wynikami badania Pepin 2021 dla szeregu punktów końcowych związanych z podaniem leku oraz zdarzeń ogólnoustrojowych odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść szczepionki QIV-HD w porównaniu do szczepionki QIV-SD. Dla poważnych zdarzeń ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Zgodnie z wynikami badania DANFLU-1 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, z wyjątkiem punktu końcowego dotyczącego poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (mniejsza częstotliwość występowania u pacjentów w grupie QIV-HD w porównaniu do pacjentów QIV-SD).

Zgodnie z ChPL Efluelda najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u uczestników badania rejestracyjnego, po podaniu szczepionki Efluelda były: ból w miejscu wstrzyknięcia (42,6%), ból mięśni (23,8%), ból głowy (17,3%) i złe samopoczucie (15,6%). Większość tych reakcji wystąpiła i ustąpiła w ciągu trzech dni po szczepieniu. Nasilenie większości z tych reakcji było łagodne do umiarkowanego.

Głównymi ograniczeniami przedstawionych badań jest fakt, iż większości analizowanych badań (zarówno oceniających szczepionki czterowalentne, jak i trójwalentne) ocenianą populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, co znalazło odzwierciedlenie w odnalezionych zaleceniach wytycznych klinicznych. W większości odnalezionych badań RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo. Jedyne odnalezione badanie RCT oceniające skuteczność kliniczną czterowalentnej szczepionki wysokodawkowej w porównaniu do szczepionki czterowalentnej w standardowej dawce (DANFLU-1) to pragmatyczne randomizowane badanie typu feasibility, które miało służyć przede wszystkim ocenie możliwości prowadzenia tego typu badania w populacji osób szczepionych przeciwko grypie i nie miało mocy statystycznej do wykazania ocenianych efektów klinicznych pomiędzy szczepionkami. Należy wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej, wysokodawkowej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce, poprzez czynne osób dorosłych od ukończenia 60 roku życia, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie – obecnie dostępne są 2 refundowane szczepionki przeciw grypie czterowalentne w standardowej dawce (QIV-SD): Influvac Tetra i VaxigripTetra w analizowanej populacji pacjentów na podstawie Obwieszczenia MZ – ze strategią odpowiadającą wdrożeniu do refundacji preparatu Efluelda, szczepionki przeciw grypie czterowalentnej w wysokiej dawce (QIV-HD) w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

Przeprowadzono jednocześnie analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę efektywności kosztów (CEA) z uwagi na różnice w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorem, wykazane w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano koszty medyczne i wyniki zdrowotne związane z grypą różnicujące oceniane strategie szczepień w horyzoncie rocznego, „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich. Oszacowania przedstawiono w przeliczeniu na jednego zaszczepionego, tj. porównano koszty i wyniki jednego „uśrednionego” pacjenta zaszczepionego QIV-HD lub QIV-SD.

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń, w tym wpływu szczepionki wysokodawkowej wyłącznie na częstość hospitalizacji związanych z grypą. Skuteczność szczepionki wysokodawkowej w szerszym zakresie hospitalizacji (z przyczyn oddechowych, sercowo-naczyniowych i z dowolnej przyczyny) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, gdzie testowano alternatywne scenariusze wpływu szczepionki Efluelda na inne rodzaje hospitalizacji. Dodatkowo uwzględniono konserwatywnie, że poziom zgłaszalności zachorowań dla grypy prawdziwej oraz wizyt u lekarza POZ z powodu grypy prawdziwej, jest taki sam jak w przypadku innych chorób grypopodobnych.

Analogiczne wnioski na temat efektywności kosztowej szczepionki Efluelda zamiast QIV-SD zawarto biorąc pod uwagę wyniki AE z perspektywy wspólnej i społecznej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ, [redacted] z perspektywy wspólnej oraz [redacted] z perspektywy społecznej.

Bez względu na perspektywę kosztów, cena progowa produktu Efluelda jest [redacted] od ceny zbytu netto leku proponowanej przez Wnioskodawcę w ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

¹⁷ aktualnie obowiązujący próg opłacalności 190 380 PLN/QALY

¹⁸ jw.

Ograniczeniem niniejszej analizy pod względem zastosowanych danych wejściowych jest brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Efluelda (QIV-HD) z przyjętym komparatorem (QIV-SD) w zakresie skuteczności w populacji pacjentów od 60 roku życia.

Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące z RCT FIM12, w którym oceniano skuteczność w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie trójwalentnej wysokodawkowej określonej jako odpowiedniki QIV-HD z inaktywowaną trójwalentną szczepionką w standardowej dawce określonej jako odpowiednik QIV-SD. Należy przy tym podkreślić, że przyjęcie skuteczności QIV-HD względem QIV-SD na poziomie obserwowanym dla porównania szczepionek trójwalentnych (TIV-HD vs TIV-SD) nie dostarcza danych bezpośrednio nt. skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, co stanowi ograniczenie analizy. Dodatkowo, skuteczność porównywanych szczepionek przeciw grypie w badaniu FIM12 badano w węższej populacji chorych (brak danych dla wnioskowanej populacji w wieku 60-64 lat). Należy jednak podkreślić, że w wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego, tym samym Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Efluelda, czterowalentnej inaktywowanej wysokodawkowej szczepionki przeciw grypie (QIV-HD), w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych,

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący sezony grypowe 2024/2025 i 2025/2026 (każdy trwający od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Efluelda ze środków publicznych
W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie

Populację docelową stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze (tj. osoby powyżej 60 r.ż.). Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu szczepionki Efluelda.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym szczepionka Efluelda nie jest refundowana ze środków publicznych i utrzymany zostanie aktualny status refundacyjny, tj. w populacji osób dorosłych powyżej 60 r.ż. istnieje możliwość zastosowania szczepionek czterowalentnych inaktywowanych w standardowej dawce (QIV-SD, produkty lecznicze VaxigripTetra i Influvac Tetra) oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu szczepionki Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych ze środków publicznych tj. czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie, w której to wnioskowana technologia

Wnioskodawca określił szacunkowy poziom wyszczepialności populacji w grupie wiekowej 60-64 lata na wartość oraz w grupie wiekowej powyżej 65 r.ż. na wartość 20,2% w ostatnim sezonie grypowym (2022/2023, dane OPZG 2023). Wnioskodawca wykonał prognozę liczby szczepionych w grupach wiekowych 60-64 lat i powyżej 65 r.ż. na lata horyzontu przeprowadzonej analizy (sezon 2024/2025 i 2025/2026) przy założeniu stałego 7% wzrostu liczby szczepionych rocznie. W prognozach przyjęto, że ze względu na rozszerzenie refundacji szczepionek od sezonu 2023/2024 o populację w wieku 18-64 lat bez czynników ryzyka powikłań, jak również objęcie szczepionek VaxigripTetra i Influvac Tetra wykazem produktów leczniczych dostępnych bezpłatnie dla seniorów (powyżej 65 r.ż.), zakładany przyrost liczby szczepionych będzie przypadają na sprzedaż apteczną, tj. liczba szczepionych nabywających szczepionkę w placówkach medycznych będzie taka jak w sezonie 2022/2023. Oznacza to, że prognozowany udział rynku aptecznego wzrośnie do 72% w sezonie 2024/2025 i 74% w sezonie 2025/2026.

Wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantach podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Stosowanie szczepionki Efluelda w całym zakresie wskazań rejestracyjnych wiązało się z perspektywą NFZ.

Przyjęta liczebność populacji zgodna ze wskazaniem określonym we wniosku, która będzie stosowała szczepionkę Efluelda została oszacowana na podstawie [...] Według Wnioskodawcy wykorzystanie danych dotyczących [...] do oszacowania przyszłych udziałów wnioskowanej technologii stanowi uzasadnione podejście w AWB, gdyż zapewnia spójność założeń dotyczących [...] wnioskowanej szczepionki z danymi ze złożonego wniosku refundacyjnego.

Zdaniem analityków Agencji prognozę udziałów szczepionki Efluelda w scenariuszu nowym należało określić wychodząc z danych dotyczących oszacowania rocznej liczebności populacji. Określenie w pierwszej kolejności [...] i szacowanie na ich podstawie liczebności populacji docelowej stosującej szczepionkę Efluelda obarczone jest niepewnością.

Ponadto w analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji szczepionki Efluelda 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 wnioskowanej technologii. Istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy postanowią się zaszczepić w scenariuszu nowym i czy wprowadzenie refundacji szczepionki wysokodawkowej w analizowanej populacji nie spowoduje wzrostu wyszczepialności w populacji ogólnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA (HAS 2020). W dokumencie wskazano, iż Komitet uznał, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Efluelda są znaczne w zapobieganiu grypie u osób w wieku 65 lat i starszych (tj. w populacji węższej niż ocenianej w niniejszej AWA), dla których zalecane jest szczepienie przeciwko grypie. Wskazano także, że szczepionka Efluelda nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (CAV V) w aktywnym uodparnianiu osób w wieku 65 lat i starszych w celu zapobiegania grypie w porównaniu z innymi dostępnymi we Francji szczepionkami.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dot. uwag Agencji do analizy wpływu na budżet.

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera: ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach scenariusza nowego należy uwzględnić zwiększoną wyszczepialność spowodowaną objęciem refundacji szczepionki Efluelda. W szczególności biorąc pod uwagę wnioski z AKL Wnioskodawcy: „(...) objęcie refundacją Efluelda populacji w wieku ≥ 60 lat (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi) byłoby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby starszych osób, zapewniając lepszą ochronę przed zachorowaniem na grypę i ciężkim przebiegiem choroby niż oferowane szczepionki w standardowej dawce w grupie szczególnie narażonej na hospitalizację i zgon z powodu grypy, zmniejszając obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej oraz doprowadzić do zwiększenia wyszczepialności w tej populacji.”.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, iż <i>Zgodnie z założeniami przyjętymi w BIA nie planuje się ogólnego wzrostu wyszczepialności w docelowej grupie pacjentów. Przytoczony fragment AKL należy interpretować jako zwiększenie wyszczepialności szczepionkami HD, a nie ogólnej wyszczepialności. Wzrost ten uzyskany będzie na skutek refundacji szczepionki Efluelda i związanego z nią przeniesienia preferencji wyboru preparatu osób z populacji docelowej na szczepionki HD rekomendowane szczególnie dla tej grupy zamiast wyboru preparatów SD, co zwiększy wyszczepialność szczepionki HD przy zachowanej ogólnej wyszczepialności w danej grupie. Jednocześnie wydaje się uprawnionym założenie, że ogólna wyszczepialność w rozważanej grupie wiekowej pozostanie niezmienną - zwłaszcza w sytuacji niedawnego objęcia szczepionką QIV-SD wykazem leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 roku życia - gdyż analizując dane historyczne objęcie refundacją kolejnych preparatów nie ma dużego wpływu na ogólne zainteresowanie szczepieniami.</i></p>
<p>Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Prognozę udziałów szczepionki Efluelda w scenariuszu nowym należy określić wychodząc z danych dot. oszacowania rocznej liczebności populacji, a nie odwrotnie tj. w pierwszej kolejności określając prognozy dostaw i na ich podstawie szacować liczebność populacji docelowej stosującej szczepionkę Efluelda.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, iż <i>Uwagę należy uznać za niezasadną. Wykorzystanie danych wnioskodawcy dot. prognozowanej wielkości dostaw do oszacowania przyszłych udziałów wnioskowanej technologii stanowi uzasadnione podejście w BIA, gdyż zapewnia spójność założeń dotyczących przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku z danymi z wniosku (tj. deklarowaną wielkością dostaw), która stanowi jeden z elementów oceny metodyki analizy wpływu na budżet w ramach analiz weryfikacyjnych AOTMiT. Wykorzystane w analizie wielkości dostaw szczepionki Efluelda prognozowano w oparciu o przewidywaną na przyszłe lata – i zgodną z przyjętą w BIA - strukturę rynku (liczebność populacji i prognozy wyszczepialności), zatem oszacowania liczebności populacji docelowej oraz liczebności populacji stosującej ocenianą interwencję są spójne i oparte na tych samych danych epidemiologicznych i rynkowych.</i></p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chahine 2021** Chahine EB. High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Quadrivalent for Older Adults. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1):89-97
- Comber 2023** Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, Teljeur C, Ryan M, Carnahan A, Pérez Martín JJ, Robertson AH, Johansen K, de Jonge J, Krause T, Nicolay N, Nohynek H, Pavlopoulou I, Pebody R, Penttinen P, Soler-Soneira M, Wichmann O, Harrington P. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol* 2023; 33(3):e2330
- DiazGranados 2013** DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013; 31(6):861-866.
- DiazGranados 2014** DiazGranados, C.A.; Dunning, A.J.; Kimmel, M.; Kirby, D.; Treanor, J.; Collins, A.; Pollak, R.; Christoff, J.; Earl, J.; Landolfi, V. et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 635–645.
- Gravenstein 2017** Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, Mor V. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9):738-746.
- Gravenstein 2018** Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, Taljaard M, Mor V. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(3):736-743.
- Johansen 2022** Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial. *Pilot Feasibility Study*. 2022 Apr 21;8(1):87.
- Johansen 2023** Johansen, N. D., Modin, D., Nealon, J., Samson, S., Salamand, C., Loiacono, M. M., Larsen, C. S., Jensen, A. M. R., Landler, N. E., Claggett, B. L., Solomon, S. D., Landray, M. J., Gislason, G. H., Køber, L., Jensen, J. U. S., Sivapalan, P., Vestergaard, L. S., Valentiner-Branth, P., Krause, T. G., & Biering-Sørensen, T. (2023). A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evidence*, 2(2).
- Lee 2018** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(5):435-443
- Lee 2021** Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; 39 Suppl 1:A24-A35
- Lee 2023** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023; 14:100327
- Leibovici Weissman 2021** Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2021; 83(4):444-451
- 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.
- Pepin 2021** Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C; QHD00011 study team. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Dec 2;17(12):5475-5486.
- Wilkinson 2017** Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35(21):2775-2780

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACIP 2023** Grohskopf L.A., Blanton L.H., Ferdinands J.M. et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *Recommendations and Reports / Vol. 72 / No. 2. August 25, 2023* <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf> [dostęp: 28.11.2023 r.]
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé. Quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated), 60 micrograms HA / strain EFLUELDA suspension for injection in a pre-filled syringe First assessment. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY. 24 JUNE 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/efluelda_24062020_summary_ct18616.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]

JCVI 2023	Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2023/24. August 2023 https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njpimfo0/file/1289995245447 [dostęp: 28.11.2023 r.]
KLPwP 2019	Makowiec-Dyrda M, Tomasik T, Windak A et al. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny 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. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2023–2024. May 2023
PPTMR/ PTWOPZG 2020	Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, et 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

Baguelin 2010	Baguelin M, Hoek AJ, Jit M, Flasche S, White PJ, Edmunds WJ. Vaccination against pandemic influenza A/H1N1v in England: a real-time economic evaluation. Vaccine. 2010 Mar 11;28(12):2370-84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096762/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
Baguelin 2015	Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. BMC Med. 2015 Oct 13;13:236. https://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0452-y [dostęp: 28.11.2023 r.]
BChSzpOg 2019	Wyniki Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. http://www.statystyka.medstat.waw.pl/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
ChPL Efluelda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda. Data ostatniej aktualizacji 08/2023. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 07.12.2023 r.]
ChPL Influvac Tetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra. Data ostatniej aktualizacji 07/2023. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 24.11.2023 r.]
ChPL VaxigripTetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra. Data ostatniej aktualizacji 07/2023. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 24.11.2023 r.]
Cromer 2014	Cromer D, Van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. Journal of Infection. 2014;68(4):363-371. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291062/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
GIS 2023	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024.
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876895/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
Govaert 1994	Govaert, T.M.; Thijs, C.T.; Masurel, N.; Sprenger, M.J.; Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 1994, 272, 1661–1665. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966893/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
GUS 2022a	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Warszawa 2022. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html [dostęp: 27.11.2023 r.]
GUS 2022b	Trwanie życia w 2022 r. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2023. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html [dostęp: 28.11.2023 r.]
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Warszawa 2023. Data publikacji: 22.11.2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html [dostęp: 24.11.2023 r.]
Hollmann 2013	Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. PLoS One. 2013;8(3):e60477. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060477 [dostęp: 28.11.2023 r.]
MP 2023	Medycyna Praktyczna, baza leków, Gripex. https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/49572.Gripex-tabletki-powlekanie . [dostęp: 28.11.2023 r.]
NFZ 100/2023/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 100/2023/DSOZ z dnia 03.07.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002023dsoz,7675.html [dostęp: 28.11.2023 r.]
NFZ 102/2022/DSM	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 102/2022/DSM z dnia 10.08.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1022022dsm,7554.html [dostęp: 28.11.2023 r.]

NFZ 123/2023/DSM	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 123/2023/DSM z dnia 22.08.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1232023dsm.7692.html [dostęp: 28.11.2023 r.]
Nielsen 2019	Nielsen J et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? Clin Microbiol Infect 2019 Oct;25(10):1266-1276. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790685/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
OPZG 2023	Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy 2022/2023. Raport grypowy sezon 2022/23 8-15.04.2023. https://opzg.opzci.pl/wp-content/uploads/2023/04/Raport-grypowy_sezon-2022-23-8-15.04.2023-1.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]
Pradas Velasco 2009	Pradas Velasco R, Villar FA, Puy Martínez-Zárate M. Use of European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire to value the health related quality of life variation because of influenza. Gac Sanit. 2009 Mar-Apr;23(2):104-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442863/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
Raport 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 Nr: OT.423.0.15.2023. Data ukończenia: 30 sierpnia 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/071/AWA/71_AWA_OT.423.0.15.2023_VaxigripTetra_3_0.08.2023_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 27.11.2023 r.]
Somes 2018	Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2018 May 31;36(23):3199-3207. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716771/ [dostęp: 28.11.2023 r.]
Sprawozdanie NFZ 2022	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2022 rok. Warszawa, czerwiec 2023 rok. https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/public/bip/dzialalnosc_nfz/sprawozdania_z_dzialalnosci_nfz/zal_do_uc_hwaly_nr_16_sprawozdanie_z_dzialalnosci_nfz_2022_rok-sig.pdf [dostęp: 28.11.2023 r.]
UR NFZ 8/2023/IV	Uchwała Rady NFZ nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv.6627.html [dostęp: 28.11.2023 r.]
van Hoek 2011	van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. PLoS One. 2011 Mar 2;6(3):e17030. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017030 [dostęp: 28.11.2023 r.]
Vestergaard 2017	Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. Euro Surveill. 2017;22(14). https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017 [dostęp: 28.11.2023 r.]

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet płatnika / Analiza ekonomiczna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna. Efluelda – czterowalentna inaktywowana, wysokodawkowa (QIV-HD) szczepionka przeciw grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wersja 1.0. Kraków 2023.