



Rekomendacja nr 148/2023

z dnia 29 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Efluelda (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach [redacted] i wydawanie go z odpłatnością [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie wysokodawkowej (QIV-HD) – Efluelda we wskazaniu czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. W zakresie profilaktyki grypy sezonowej aktualnie refundowane są dwie czterowalentne inaktywowane szczepionki o standardowej dawce (QIV-SD), które od września 2023 r., dla osób 65+ są dostępne nieodpłatnie. Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom i chroniący przed powikłaniami jest działaniem rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe. Najnowsze wytyczne zalecają stosowanie szczepionek QIV-HD w populacji powyżej 65 r.ż. (JCVI 2023, ACIP 2022, NACI 2023 i WHO 2022).

W ocenie klinicznej dla porównania QIV-HD z QIV-SD pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki randomizowanych badań Pepin 2021 dla populacji ≥ 60 lat (ocena immunogenności i bezpieczeństwa) oraz DANFLU-1 dla populacji 65-79 lat (ocena skuteczności i bezpieczeństwa).

Wyniki badania Pepin 2021 wykazały dla wszystkich analizowanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2, B Victoria, B Yamagata) w populacji badanej ogółem oraz w subpopulacjach pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat, istotnie statystycznie różnice na korzyść QIV-HD w porównaniu z QIV-SD w zakresie: wyższego średniego miana przeciwciał po szczepieniu względem wartości wyjściowej oraz wyższego odsetka pacjentów, u których osiągnięto serokonwersję. W zakresie bezpieczeństwa wyniki istotnie statystycznie na niekorzyść wnioskowanej interwencji związane były z podaniem leku oraz zdarzeniami ogólnoustrojowymi. Dla poważnych zdarzeń ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania różnice pomiędzy grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniu DANFLU-1 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść szczepionki QIV-HD względem szczepionki QIV-SD w zakresie: hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, za wyjątkiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, uzyskany wynik był na korzyść QIV-HD.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami wynikającymi głównie faktu, iż w większości włączonych przez wnioskodawcę badań populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, a także skuteczność kliniczna (QIV-HD vs QIV-SD) oceniana była tylko w jednym pragmatycznym badaniu RCT typu feasibility.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie QIV-HD w miejsce komparatorów jest [redacted], a oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności (perspektywa NFZ [redacted], wspólna [redacted]). Zatem szczepionka Efluelda jest produktem efektywnym kosztowo w obu tych perspektywach.

Należy mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost obciążenia budżetu płatnika (perspektywa NFZ [redacted]). Uwzględniając potencjalną możliwość wpisania produktu leczniczego Efluelda na listę 65+ można spodziewać się dodatkowego zwiększenia wydatków płatnika związanych z finansowaniem tej szczepionki (perspektywa NFZ [redacted]). Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących prognozy udziałów szczepionki Efluelda w rynku, a także przyjętego poziomu wyszczepialności we wnioskowanej populacji.

Pod uwagę należy także wziąć, iż pozytywna rekomendacja HAS 2020 dotyczy profilaktyki grypy u osób w wieku 65 lat i więcej.

Mając na względzie zebrane w procesie oceny informacje, a także stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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; proponowana cena zbytu netto: [redacted]

we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: produkt leczniczy dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [redacted]

Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09; J10; J11) jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

- grypę sezonową - zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, szczyt zachorowań występuje w okresie od października do kwietnia) powodowane

przez wirusy grypy typów A (podtypy H1N1 i H3N2, a w niektórych sezonach H2N2) i B krążące wśród ludzi;

- grypę pandemiczną - rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii (pandemii) wywołanych 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.

Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub przez ręce. Grypa charakteryzuje się nagłym wystąpieniem objawów: ogólnych (gorączka, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy, uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie); ze strony układu oddechowego (ból gardła, objawy nieżytu nosa, suchy i męczący kaszel); innych - rzadziej (objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka). Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3–7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo. Do powikłań grypy zalicza się: zapalenie płuc, zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej oraz rzadziej m.in.: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatia, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, sepsa i niewydolność wielonarządowa.

Z danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), wynika, że w Polsce od 1 stycznia do 15 listopada 2023 r. : odnotowano 10 887 potwierdzonych przypadków grypy, w tym 5 587 u dzieci w wieku 0-14 lat (co odpowiada zapadalności odpowiednio na poziomie 28,78/100 tys. i 95,30/100 tys.).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla Eflueldy wskazał szczepionki inaktywowane przeciw grypie w standardowej dawce (15 μg hemaglutyniny) czterowalentne (QIV-SD) tj. VaxigripTetra i Influvac Tetra. Jako dodatkowy komparator przyjęto inne dopuszczone na terenie Polski szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) przeciw grypie, nieobjęte refundacją. Dodatkowy dopuszczono także jako komparator: wcześniej stosowane trójwalentne odpowiedniki szczepionek, tj. TIV-HD i TIV-SD zawierających tylko jeden szczep B wirusa.

Wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Efluelda jest wskazany do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie. Zastosowanie szczepionki powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie klinicznej dla porównania szczepienia czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciwko grypie wysokodawkową (QIV-HD) vs czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie o standardowym dawkowaniu (QIV-SD) włączono badanie RCT: Pepin 2021 [oceniało immunogenność i bezpieczeństwo szczepienia w populacji pacjentów ≥ 60 lat; liczba pacjentów w grupie QIV-HD $n=774$ a w QIV-SD $n=765$; okres obserwacji: 6 miesięcy obejmujący follow-up i 28 dni fazy aktywnej], DANFLU-1 [oceniające skuteczność kliniczną (VE) i bezpieczeństwo szczepienia w populacji pacjentów 65-79 lat; liczba pacjentów w grupie QIV-HD $n=6\,245$, a w QIV-SD $n=6\,232$; okres obserwacji: 14 dni po szczepieniu do 8 miesięcy po szczepieniu (skuteczność kliniczna); 3 miesiące (bezpieczeństwo)]. Dodatkowo dla wcześniej stosowanych trójwalentnych odpowiedników wysokodawkowej (TIV-HD) vs o standardowym dawkowaniu (TIV-SD) włączono badania RCT oceniające skuteczność kliniczną [DiazGranados 2013, DiazGranados 2014, Gravenstein 2017 i Gravenstein 2018]. Ww. badania ujęto i omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Ponadto wnioskodawca do analizy włączył w zakresie oceny: immunogenności i bezpieczeństwa QIV-HD vs QIV-SD – badanie RCT (Chen 2022, Sanchez 2020, Sanchez 2023 – populacja azjatycka), efektywności szczepionki (VE) TIV-HD vs TIV-SD – rzeczywista praktyka kliniczna (10 badań bez randomizacji: Balasubramani 2020, Izurieta 2015, Izurieta 2019, Machado 2021, Miskulin 2018, Richardson 2015, Shay 2017, Young-Xu 2018, Young-Xu 2019, Young-Xu 2020), efektywności szczepionki (VE) QIV/TIV-HD vs QIV/TIV-SD – metaanaliza badań RCT i RWE (Chahine 2021, Comber 2023, Lee 2018, Lee 2021, Lee 2023, Leibovici Weissman 2021, Minozzi 2022 i Wilkinson 2017) oraz poszerzonej oceny bezpieczeństwa (publikacje Gandhi-Banga 2023 i Woo 2022). Opis charakterystyki badań i publikacji oraz wyniki przedstawiono w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniano wg Cochrane Collaboration. W badaniu Pepin 2021 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie, natomiast w DANFLU-1 ogólne ryzyko błędu systematycznego związane z oceną występowania hospitalizacji oraz analizą zgonów jako niskie, a związane z oceną zdarzeń niepożądanych jako średnie.

Skuteczność kliniczna

QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji QIV-HD w porównaniu do QIV-SD dla populacji ogólnej odnotowano dla:

- oceny średniej geometrycznej miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy¹ (GMT) – *pierwszorzędowy punkt końcowy* - stosunek GMT po szczepieniu pomiędzy grupami (GMTR) wynosił dla szczepu:
 - A/H1N1 1,83 (95% CI: 1,59; 2,09);
 - A/H3N2 1,91 (95% CI: 1,65; 2,21);
 - B Victoria 1,52 (95% CI: 1,37; 1,69);
 - B Yamagata 1,76 (95% CI: 1,58; 1,95);
- odsetek serokonwersji² (SCR) dla szczepu:
 - A/H1N1 62,1 (95% CI: 58,6; 65,6) QIV-HD vs 39,2 (95% CI: 35,7; 42,8) QIV-SD, RB=1,59 (95% CI: 1,43; 1,76), RD=0,23 (95% CI: 0,18; 0,28), NNT=5 (4; 6), $p < 0,0001$;
 - A/H3N2 88,1 (95% CI: 85,6; 90,3) QIV-HD vs 74,2 (95% CI: 71,0; 77,3) QIV-SD, RB=1,19 (95% CI: 1,13; 1,25), RD=0,14 (95% CI: 0,10; 0,18), NNT=8 (6; 10), $p < 0,0001$;

¹ mierzona w teście hamowania hemaglutynacji wykonanym od 28 do 35 dni po szczepieniu

² 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

- B Victoria 62,5 (95% CI: 58,9; 65,9) QIV-HD vs 41,2 (95% CI: 37,7; 44,8) QIV-SD, RB=1,52 (95% CI: 1,37; 1,68), RD=0,21 (95% CI: 0,16; 0,26), NNT=5 (4; 7), p<0,0001;
- B Yamagata 62,7 (95% CI: 59,2; 66,2) QIV-HD vs 41,6 (95% CI: 38,0; 45,2) QIV-SD, RB=1,51 (95% CI: 1,36; 1,67), RD=0,21 (95% CI: 0,16; 0,26), NNT=5 (4; 7), p<0,0001;
- odsetek seroprotekcji³ (SPR) dla szczepu:
 - A/H1N1 96,6 (95% CI: 95,1; 97,8) QIV-HD vs 88,4 (95% CI: 85,9; 90,6) QIV-SD, RB=1,09 (95% CI: 1,06; 1,13), RD=0,08 (95% CI: 0,06; 0,11), NNT=13 (10; 18), p<0,0001;
 - A/H3N2 93,8 (95% CI: 91,8; 95,4) QIV-HD vs 86,4 (95% CI: 83,8; 88,8) QIV-SD, RB=1,08 (95% CI: 1,05; 1,12), RD=0,07 (95% CI: 0,04; 0,10), NNT = 14 (10; 23), p < 0,0001;
 - B Yamagata 99,5 (95% CI: 98,7; 99,9) QIV-HD vs 98,3 (95% CI: 97,1; 99,1) QIV-SD, RB=1,01 (95% CI: 1,00; 1,02), RD=0,01 (95% CI: 0,00; 0,02), NNT=84 (45; 715), p=0,0264;

W przypadku subpopulacji pacjentów w wieku 60-64 lata i ≥ 65 lat dla porównania QIV-HD vs QIV-SD dla wszystkich analizowanych szczepów raportowano IS wyższe GMT, wyższy odsetek pacjentów osiągnął SCR, natomiast w przypadku wyników SPR w grupie QIV-HD obserwowano wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SPR dla szczepów A/H1N1, A/H3N2 w obu subpopulacjach oraz dla szczepu B Yamagata u pacjentów ≥ 65 lat.

Wyniki nie osiągnęły IS w pozostałych przypadkach, tj. SPR w populacji ogólnej i w obu subpopulacjach dla szczepu B Victoria oraz w subpopulacji pacjentów w wieku 60-64 lata dla szczepu B Yamagata.

QIV-HD vs QIV-SD (DANFLU-1)

Wyniki IS na korzyść szczepionki QIV-HD względem szczepionki QIV-SD autorzy badania raportowali dla punktu końcowego:

- hospitalizacja z powodu grypy lub zapalenia płuc 0,2% (10/6254) QIV-HD vs 0,5% (28/6232) QIV-SD, VE=64,4 (95% CI: 24,4; 84,6); NNT=346 (208; 1041);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny 0,3% (21/6254) QIV-HD vs 0,7% (41/6232) QIV-SD, VE=48,9 (95% CI: 11,5; 71,3), NNT=311 (176; 1326).

Nie raportowano IS różnic pomiędzy grupami dla: hospitalizacji z powodu choroby sercowo-oddechowej, hospitalizacji z powodu choroby sercowo-naczyniowej, hospitalizacji z powodu COVID-19 i hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny. W zakresie punktu końcowego hospitalizacja z powodu choroby oddechowej wnioskodawca zaznaczył, że osiągnięto IS w zakresie RR i RD, jednak autorzy publikacji prezentującej wyniki badania wskazali, iż oszacowana wartość VE nie osiągnęła IS.

TIV-HD vs TIV-SD (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.

Bezpieczeństwo

QIV-HD vs QIV-SD (Pepin 2021)

IS różnice na niekorzyść szczepionki QIV-HD w porównaniu do szczepionki QIV-SD odnotowano dla zdarzeń związanych z podaniem leku ([%pacjentów] ból w miejscu iniekcji 45,5% QIV-HD vs 20,9%

³ definiowany jako odsetek uczestników z mianem przeciwciał zapewniającym ochronę przed zachorowaniem na grype wynoszącym ≥ 1:40

QIV-SD, rumień w miejscu iniekcji 20,4% QIV-HD vs 11,2% QIV-SD, obrzęk w miejscu iniekcji 18,2% QIV-HD vs 8,2% QIV-SD, stwardnienie w miejscu iniekcji 17,1% QIV-HD vs 8,8% QIV-SD) oraz ogólnoustrojowych (gorączka 2,3% QIV-HD vs 0,5% QIV-SD, ból głowy 23,9% QIV-HD vs 18,6% QIV-SD, zmęczenie 21,3% QIV-HD vs 11,7% QIV-SD, ból mięśni 26,2% QIV-HD vs 12,3% QIV-SD, dreszcze 16,6% QIV-HD vs 7,1% QIV-SD).

Nie raportowano różnic IS pomiędzy grupami QIV-HD vs QIV-SD dla następujących punktów końcowych: niespodziewane (unsolicited) AEs ogółem, natychmiastowe niespodziewane (unsolicited) AEs, SAEs, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) oraz zgony.

QIV-HD vs QIV-SD (DANFLU-1)

IS różnicę na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla SAEs sercowo-naczyniowe 1,0% (63/6248) QIV-HD vs 1,4% (87/6229) QIV-SD.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, tj. jakiegokolwiek SAEs, SAEs oddechowe, SAEs żołądkowo-jelitowe, SAEs związane z zakażeniami, SAEs związane z urazami, SAEs prowadzące do zgonu, reakcje nadwrażliwości klasyfikowane jako SAEs.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Efluelda do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie); zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni); zaburzenia układu nerwowego (ból głowy).

VigiBase – odnotowano łącznie 318 501 działań niepożądanych, z których większość 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).

FAERS – odnotowano łącznie 45 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych

VAERS – odnotowano łącznie 176 331 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym najczęściej raportowano: ból w miejscu podania – 5 027 przypadków, ból – 4 990 i rumień w miejscu wstrzyknięcia – 4 931.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa fakt, iż w większości analizowanych badań ocenianą populację stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat. Ponadto w odnalezionych badaniach RCT porównujących QIV-HD vs QIV-SD oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo, a skuteczność kliniczną oceniano tylko w DANFLU-1 będącym pragmatycznym badaniem RCT typu feasibility nie mającym mocy statystycznej do wykazania ocenianych efektów klinicznych pomiędzy szczepionkami.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Efluelda (QIV-HD) w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) i analizy efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: Influvac Tetra i VaxigripTetra (QIV-SD);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) oraz dodatkowo społeczna;
- horyzont czasowy: 1 sezon grypowy (jedno podanie szczepionki);
- uwzględnione koszty: szczepionek i ich podania; leczenia grypy i jej powikłań;

Oszacowany ICUR, ICER, progowa cena zbytu netto (pCZN) dla porównania QIV-HD vs QIV-SD wynoszą w perspektywie:

- NFZ [redacted];
- wspólnej [redacted];
- społecznej [redacted];

Niezależnie od perspektywy ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, a cena progowa technologii wnioskowanej [redacted] niż cena zbytu netto produktu leczniczego zaproponowana przez wnioskodawcę.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę:

- kierunkową – testowano alternatywne wartości pojedynczych parametrów modelu (w zależności od perspektywy 19/19/22 warianty). Z analizy wynika, że parametrami o największym wpływie na wyniki inkrementalne są: [redacted]

- scenariuszową – testowano alternatywne założenia modelu (16 wariantów w każdej perspektywie),
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- probabilistyczną (1000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że [redacted] jest terapią kosztowo opłacalną dla porównania z komparatorami wynosi z perspektywy NFZ [redacted], wspólnej [redacted], społecznej [redacted].

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów. Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Efluelda (QIV-HD) z przyjętym komparatorem (QIV-SD) w zakresie skuteczności w populacji pacjentów od 60 roku życia.

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

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

Nie zachodzi.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Efluelda (QIV-HD) w zapobieganiu grypie u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ + pacjent);
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: związane ze szczepieniem oraz leczeniem grypy i jej powikłań w trakcie jednego sezonu grypowego;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Efluelda z perspektywy NFZ będzie się wiązało [REDACTED], a z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Koszt produktu Efluelda, [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (22 scenariusze). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w AWA i Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca prognozy udziałów szczepionki Efluelda, a także przyjęte założenie nie zwiększenia się wyszczepialności w porównaniu ze scenariuszem istniejącym.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [REDAKTOWANE]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANE].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów pochodzących z ostatnich pięciu lat odnoszących się do wnioskowanego wskazania (polskie: KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020; zagraniczne: JCVI 2023, NACI 2023, WHO, ACIP 2023). W wytycznych zaleca się:

- szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 m.ż. (KLRwP 2019 (*siła zalecenia: IA*), PTMR/PTW/OPZG 2020, JCVI 2023, NACI 2023, WHO, ACIP 2023);
- w grupie pacjentów powyżej 65 r.ż. szczepionki czterowalentne adjuwantowe, wysokodawkowe i rekombinowane (JCVI 2023, ACIP 2022, NACI 2023 i WHO 2022). Obok ww. zaleca się także szczepionki trójwalentne adjuwantowe i czterowalentne o standardowej dawce (NACI 2023);
- w grupie pacjentów 60-64 lat szczepionki czterowalentne inaktywowanych o standardowej dawce i/lub rekombinowanych czterowalentnych inaktywowanych (JCVI 2023, ACIP 2022, NACI 2023, WHO 2022).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację HAS 2020 dotyczącą profilaktyki grypy u osób w wieku ≥ 65 lat.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Efluelda jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), [REDAKTOWANE]

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1914.2023.2.RBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Efluelda, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana,

zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,7 ml), amp.-strzyk. 0,7 ml + igła, GTIN: 05909991435875, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Efluelda (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) we wskazaniu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie oceny leku Efluelda (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) we wskazaniu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
2. Analiza weryfikacyjna ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.24.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Efluelda (szczepionka przeciw grypie, rozszczepiony wirion, inaktywowana) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”; data ukończenia opracowania 7 grudnia 2023 r.