



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki VaxigripTetra**
we wskazaniu:



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.15.2020

Data ukończenia: 24.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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: Mylan Ire i AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Mylan Ire i AstraZeneca AB 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Mylan Ire i AstraZeneca AB.

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. 2019 poz. 1429) 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
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
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)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DCP	procedura zdecentralizowana
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	A amerykańska Agencja Żywności i Leków
hauGMT	średnia geometryczna mian przeciwciał anti-HA (ang. Geometric Mean Antibody Titer)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał
HAI/HI	zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition))
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IIV	inaktywowane szczepionka przeciw grypie
ILI	choroba grypopodobna (ang. Influenza-Like Illness)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionki żywe atenuowane przeciw grypie (ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NH	półkula północna (ang. northern hemisphere)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
OTC	leki bez recepty (ang. Over the Counter)
PICO	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów (ang. population, intervention, comparison, outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PBO	placebo
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PZ	Program zdrowotny
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
RIV	rekombinowane szczepionki przeciwko grypie
RNA	kwasy rybonukleinowe (ang. Ribonucleic Acid)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcription-polymerase chain reaction)
SH	półkula południowa (ang. southern hemisphere)
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)
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. z 2020 r. poz. 357. z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFL	wysokość limitu finansowania
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZOZ	Zakład Opieki Zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej.....	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3.	Komentarz Agencji.....	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	45
5.1.2.	Dane wejściowe	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych.....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	53
5.4.	Komentarz Agencji.....	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	64
6.4.	Komentarz Agencji.....	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła	79
15.	Załączniki	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.08.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.786.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - VaxigripTetra, Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108
- Wnioskowane wskazanie:



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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 33,18 PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

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 12.08.2020 r., znak PLR.4500.786.2020 (data wpływu do AOTMiT 12.08.2020), 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu:

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.09.2020 r., znak OT.4330.15.2020.AW.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Odpowiedź wnioskodawcy Agencja otrzymała dnia 08.09.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Analiza problemu decyzyjnego. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- [REDAKTOR] Analiza kliniczna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- [REDAKTOR]. Analiza ekonomiczna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- [REDAKTOR] Analiza wpływu na budżet płatnika. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- [REDAKTOR] Analiza racjonalizacyjna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991302108
Kod ATC	J07BB02 (Szczepionka przeciw grypie)
Substancja czynna	<p><u>Wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów*</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – podobny szczep (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909) - 15 m krogramów HA** • A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – podobny szczep (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208) – 15 mikrogramów HA** • B/Washington/02/2019 – podobny szczep (B/Washington/02/2019, typ dziki) - 15 mikrogramów HA** • B/Phuket/3073/2013 - podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki) - 15 mikrogramów HA** <p>w dawce 0,5 ml</p> <p>* namnożony w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad</p> <p>** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia - WHO (dla Półkuli Północnej) oraz z zaleceniami Unii Europejskiej na sezon 2020/2021</p>
Wnioskowane wskazanie	
Dawkowanie	<p><u>Dorośli:</u> jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 17. roku życia: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach.</p> <p><u>Niemowlęta poniżej 6 miesięcy życia:</u> bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki VaxigripTetra (czynne uodpornienie) nie zostało określone. Brak dostępnych danych. Biernie uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione.</p>
Droga podania	Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Szczepionka VaxigripTetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.</p>

Źródło: ChPL VaxigripTetra na sezon 2020/2021

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: 14.11.2016 r.
---------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	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: <ul style="list-style-type: none"> • czynne uodpornienie dorosłych, w tym kobiet w ciąży, oraz dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia, • bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy VaxigripTetra jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania.

Źródło: ChPL VaxigripTetra na sezon 2020/2021

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy VaxigripTetra był przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B (zlecenie 137/2017 w BIP Agencji).

Ponadto Agencja oceniła jeszcze dwie szczepionki przeciw grypie:

- Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia (zlecenie 65/2019 w BIP Agencji),
- Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat (zlecenie nr 162/2020).

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie Rady przejrzystości (RP) oraz stanowiska Prezesa AOTMiT nt. objęcia refundacją ww. szczepionek przeciw grypie.

Tabela 3. Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące szczepionek przeciw grypie

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Influvac Tetra	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 17.08.2020 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra (Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy)), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352 we wskazaniu: profilaktyka grypy, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach wspólnej grupy limitowej, obejmującej szczepionki przeciw grypie na sezon 2020/2021, opracowane zgodnie z zaleceniami WHO i UE i dostępne w Polsce, zarówno czterowalentne jak i trójwalentne, i wydawanie ich za odpłatnością 50%, pod warunkiem rozszerzenia przedziału wiekowego zgodnie z ChPL, to jest na dorosłych i dzieci od 3 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Grupa wiekowa 18 – 64 lat nie jest grupą wysokiego ryzyka ciężkich konsekwencji infekcji grypowej. Aby zminimalizować ryzyko poważnych problemów diagnostyczno-leczniczych nałożenia się dużej częstości zachorowań na grypę z epidemią Covid-19, należy przeprowadzić akcję promocyjną i masowe szczepienia przeciw grypie traktując to jako zadanie priorytetowe dla systemu opieki zdrowotnej.</p> <p>Dla uzyskania wysokiego odsetka wyszczepień na grypę należy zadbać, aby szczepionka była możliwie tania dla pacjentów.</p> <p>Brak jest badań naukowych dowodzących, iż szczepionki 4-walentne cechują się lepszymi wynikami istotnych dla pacjenta punktów końcowych, niż szczepionki trójwalentne.</p>
Rekomendacja nr 56/2020 z dnia 17.08.2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra, Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 05909991347352, we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18 -64 lat, pod warunkiem kwalifikacji produktu do wspólnej grupy limitowej, uwzględniającej szczepionki czterowalentne i trójwalentne, obniżenia ceny produktu i zaproponowania instrumentu podziału ryzyka zgodnie z uwagami w niniejszej rekomendacji.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Analiza kliniczna na podstawie badania rejestracyjnego INFQ3001, porównującego immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką Influvac w populacji osób dorosłych, wykazała, że pod względem oceny średniej geometrycznej miana przeciwciał oznaczonego w teście zahamowania hemaglutynacji szczepionka 4-walentna w porównaniu ze szczepionkami 3-walentnymi (Influvac) wykazuje nie gorszą odpowiedź w stosunku do szczepów wirusa nieróżniących się pomiędzy szczepionkami (analiza</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>non-inferiority) oraz lepszą odpowiedź w stosunku do szczepu B, nieobecny w szczepionce trójwalentnej (analiza superiority). Lokalne i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów w wieku 18-60 lat miały podobny charakter w grupie szczepionych szczepionką 4-walentną i szczepionkami 3-walentnymi. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.</p> <p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra nie przewiduje górnej granicy wiekowej pacjentów, a dotychczas przeprowadzane analizy Agencji dot. ocenianego problemu zdrowotnego, jak również dostępne wytyczne kliniczne wskazują populację pacjentów starszych jako podstawową grupę wysokiego ryzyka poważnych powikłań pogrypowych, wymagającą szczepień w pierwszej kolejności. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, ryzyko powikłań wzrasta w populacji osób z chorobami przewlekłymi (m. in. układu oddechowego, sercowo naczyniowego, nerek, wątroby, układu nerwowego, chorobami metabolicznymi, poważną otyłością), a także w populacji z obniżoną odpornością z powodu choroby lub leczenia, po udarze mózgu oraz u pacjentów objętych szeroko pojętą opieką długoterminową. Przedstawione powyżej grupy ryzyka mogą stanowić kryteria priorytetyzacji w dostępie do ocenianego świadczenia i definiować wskazania refundacyjne.</p> <p>Mając na uwadze potrzeby medyczne ww. grup, Rada Przejrzystości uznała za zasadne poszerzenie populacji docelowej dla Influvac Tetra przez zniesienie górnej granicy wiekowej. Niniejsze podejście jest słuszne także w ocenie Prezesa Agencji.</p> <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę Charakterystykę Produktu Leczniczego Influvac Tetra oraz wytyczne kliniczne, należy rozważyć rozszerzenie przedziału wiekowego populacji docelowej również w dół i objęcie wskazaniem refundacyjnym populację pediatryczną. Zgodnie z ChPL, możliwe jest stosowanie szczepionki w populacji od 3 roku życia (wskazanie przyjęte w oparciu o wyniki badania INFQ3002, w którym brały udział dzieci w wieku od 3 do 17 lat). Należy jednak podkreślić, że populacja pediatryczna i dowody niej dotyczący nie były przedmiotem niniejszej oceny i nie zostały ujęte we wniosku. Dokonanie zmian we wskazaniu refundacyjnym wywoła konsekwencje finansowe, wobec czego proponowane powyżej zmiany wymagają dodatkowej analizy w przedstawionej grupie wiekowej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie szczepionki Influvac Tetra w miejsce braku szczepień jest [redacted]. Powyższe porównanie wykazało, że oceniana technologia [redacted]. Porównanie Influvac Tetra ze szczepionkami nier refundowanymi wykazało [redacted] po stronie płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, przy jednoczesnym spadku kosztów po stronie świadczeniobiorców. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika, którego wielkość jest trudna do wiarygodnego oszacowania ze względu na niepewność związaną z poziomem zaszczepienia populacji docelowej. Mając na uwadze powyższe wyniki, jak również dotychczasową średnią cenę ocenianego produktu, Prezes Agencji uważa za konieczne obniżenie kosztów szczepionki.</p>
Fluenz Tetra	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2019 z dnia 03.06.2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa), aerozol do nosa, (...)), we wskazaniu: zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, [redacted] jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny do poziomu inaktywowanych szczepionek 4-walentnych lub włączenia szczepionki [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność objęcia refundacją szczepionki Fluenz Tetra w populacji dzieci od 24 do ukończenia 60 miesięcy życia. Szczepienia jako sposób zapobiegania zachorowaniom na grypę są działaniami rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe. Zdaniem Rady, cena proponowanej szczepionki nie powinna odbiegać od ceny refundowanej szczepionki 4-walentnej.</p>
<p>Rekomendacja nr 42/2019 z dnia 05.06.2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fluenz Tetra, szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia” pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka lub znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.</p> <p>Analiza kliniczna wnioskodawcy oparta została o porównania dotyczące: żywej atenuowanej czterowalentnej szczepionki ze szczepionką trójwalentną żywą atenuowaną, trójwalentnej żywej atenuowanej szczepionki z brakiem szczepienia oraz trójwalentnej żywej atenuowanej szczepionki z trójwalentną szczepionką inaktywowaną. Wnioskodawca w analizie klinicznej przyjął założenie o nie mniejszej skuteczności pomiędzy szczepionką cztero- i trójwalentną, co jest dopuszczalne mając na uwadze opublikowane stanowisko Europejskiej Agencji Leków i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.</p> <p>Wyniki badań wskazują, że szczepionka czterowalentna była nie mniej immunogenna niż szczepionka trójwalentna dla pozostałych szczepów oprócz szczepu różniącego B Yamagata, wielokrotności wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do wartości wyjściowej (dla szczepów A/H1N1 oraz B Yamagata dla wszystkich pacjentów, jak i osób wyjściowo seronegatywnych) na korzyść wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Porównanie trójwalentnej atenuowanej żywej szczepionki z brakiem szczepienia wskazuje, że stosowanie szczepionki w miejsce braku szczepienia wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzykiem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>zachorowania na grypę potwierdzoną wirusologicznie, wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego, czy wystąpieniem schorzeń dolnych dróg oddechowych.</p> <p>Należy jednak wskazać, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących czterowalentną atenuowaną żywą szczepionkę z brakiem szczepienia (a także szczepionką czterowalentną inaktywowaną), co odpowiadałoby aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. Ponadto badania włączone do analizy ograniczają wnioskowanie w zakresie wpływu szczepień u dzieci na zmniejszenie liczby hospitalizacji, czy też zgony spowodowane powikłaniami grypy. Należy także dodać, że badania włączone do analizy dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna również obarczona jest ograniczeniami, związanymi z przyjętymi w analizie klinicznej założeniami.</p> <p>W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości do ████████ PLN w ostatnim roku analizy). Parametrem, który może mieć szczególnie wpływ na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego w związku z refundacją szczepionki, jest roczny poziom wszczepialności. Założenia wnioskodawcy w tym zakresie (również te w analizie wrażliwości) są dużo mniejsze, niż wskazywane przez ekspertów klinicznych.</p> <p>Mając to na uwadze, Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatnika lub znaczące obniżenie ceny preparatu.</p> <p>W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.</p>
VaxigripTetra	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18.12.2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą, (...), we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 50%. Rada Przejrzystości wskazuje na konieczność zastosowania mechanizmów podziału ryzyka, obniżających koszty dla pacjenta i płatnika publicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (główne argumenty decyzji):</u></p> <p>Wytyczne krajowych i międzynarodowych towarzystw i ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki przeciw wirusowej prowadzonej wśród pacjentów z grup ryzyka (narażonych na zwiększone ryzyko pow kłar pogrypowych oraz hospitalizacji).</p>
<p>Rekomendacja nr 90/2017 z dnia 28.12.2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, (...) we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.</p> <p>Wyniki włączonych badań wskazują, że stosowanie szczepionki czterowalentnej w porównaniu z brakiem szczepienia pozwala na dwukrotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na grypę lub choroby grypopodobne. W zakresie porównania ze szczepionkami trójwartentnymi wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie zwiększenia seroprotekcji i serokonwencji na korzyść wnioskowanej technologii medycznej. Niemniej jednak analizę tą cechowały pewne ograniczenia, z czego głównym jest fakt, że badania odnosiły się do szerszej populacji niż wnioskowana tj., osób po 60 r.ż. Warto jednak wskazać, że w ramach zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przedstawił wyniki z badania GQM11 (porównanie VaxigripTetra vs. TIV) dla populacji powyżej 66 r., które potwierdzają wyniki dla populacji osób powyżej 60 r.ż. Ponadto w ramach badań oceniano również preparaty czterowalentne wytwarzane przez innych producentów lub w innych sposób, co w przypadku szczepień może wpływać na uzyskane wyn ki. W ramach analiz nie badano wpływu szczepienia na zmniejszenie liczby hospitalizacji czy zgonów, co również stanowi ograniczenie analizy klinicznej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazuje, że technologia jest efektywna kosztowo niezależnie od porównania i przyjętej perspektywy. Niemniej jednak analiza ekonomiczna została oparta o dane z innej publikacji niż włączone do analizy klinicznej, co może wpływać na niepewność wyników analizy.</p> <p>W zakresie analizy wpływu na budżet wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wskazanego preparatu (w wariantcie maksymalnym do 42,1 mln PLN w ostatnim roku analizy). Należy przy tym mieć na uwadze, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od średnich cen rynkowych. Należy także wskazać, że przyjęcie założenia, w którym po objęciu refundacją wnioskowanej technologii nadal część szczepień będzie finansowana w ramach samorządowych programów profilaktycznych (w populacji powyżej 65 r.ż) może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistych warunkach. Biorąc pod uwagę, że część samorządów zrezygnuje z finansowania programów w tej grupie pacjentów, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się wyższe niż oszacowane w analizach. Ponadto kluczowym aspektem wpływającym na wysokość wydatków płatnika publicznego jest poziom wszczepialności w danym roku, na który może mieć wpływ wiele czynników. B</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>iorąc powyższe pod uwagę Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, typu cap (dla założeń z analizy podstawowej), który nie pozwoli na znaczące przekroczenie wydatków płatn ka oraz typu payback, który zrównywać będzie zaproponowaną cenę, ze średnią ceną rynkową.</p> <p>W ocenie Prezesa należy również rozważyć możliwość finansowania szczepienia przeciwko grypie w ramach Programu Szczepień Ochronnych w określonej populacji.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	33,18 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „247.0, Szczepionki przeciw grypie”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem wskazania, w ramach którego szczepionka VaxigripTetra jest obecnie refundowana tj. czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. W przypadku objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra we wnioskowanym wskazaniu,

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją szczepionki VaxigripTetra będzie ona dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy za odpłatnością 50%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie szczepionki VaxigripTetra do istniejącej grupy limitowej „247.0, Szczepionki przeciw grypie”. Zdaniem analityków Agencji zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie jest zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia);
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa. [Szczeklik 2018]

Etiologia i patogeneza

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów i zaklasyfikowany do rodziny *Orthomyxoviridae*. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A (który dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny [H] i neuraminidazy [N], B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko typy A i B. [Makowiec-Dyrda 2016]

Tabela 6. Różnice pomiędzy trzema typami wirusa grypy wywołującymi zakażenia u ludzi [Makowiec-Dyrda 2016]

Cecha	Typ wirusa grypy		
	A	B	C
Ciężkość przebiegu klinicznego	+++	++	+
Rezerwuar zwierzęcy	tak	nie	nie
Rozprzestrzenianie w populacji	pandemiczne, epidemiczne	epidemiczne	sporadyczne
Zmienność antygenowa	przesunięcie, skok	przesunięcie	przesunięcie

Grypę sezonową wywołują najczęściej typ A (podtypy H1N1, H3N2 lub H1N2), a w mniejszym stopniu wirus grypy B (linie genetyczne Yamagata i Victoria) [Kuchar 2017, Makowiec-Dyrda 2016]. Natomiast zachorowania wywołane wirusem typu B są częstsze wśród osób z grup podwyższonego ryzyka w porównaniu do grypy typu A, m.in. u kobiet w ciąży, dzieci w wieku < 5 lat, osoby starszych w wieku ≥ 65 lat oraz z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi, jak choroby serca, astma lub cukrzyca [Bekkat-Berkani 2016]. Z kolei wirus typu C odpowiada za łagodne zachorowania sporadyczne [Kuchar 2017], które występują głównie u dzieci [Makowiec-Dyrda 2016].

Istotnym zagadnieniem związanym z zachorowaniem na grypę jest zjawisko zmienności antygenowej wirusa grypy. Wyróżnia się:

- przesunięcie antygenowe (dryft antygenowy, z ang. antigenic drift), czyli zjawisko dotyczące wszystkich wirusów grypy polegające na wystąpieniu spontanicznych mutacji w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji powodujące zmiany antygenowe glikoprotein wirusowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), co skutkuje powstawaniem nowych wariantów wirusa i stwarza konieczność corocznej zmiany składu szczepionki przeciwgrypowej;
- skok antygenowy (reasortacja, z ang. antigenic shift), czyli zjawisko dotyczące wirusa grypy typu A polegające na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat [Makowiec-Dyrda 2016].

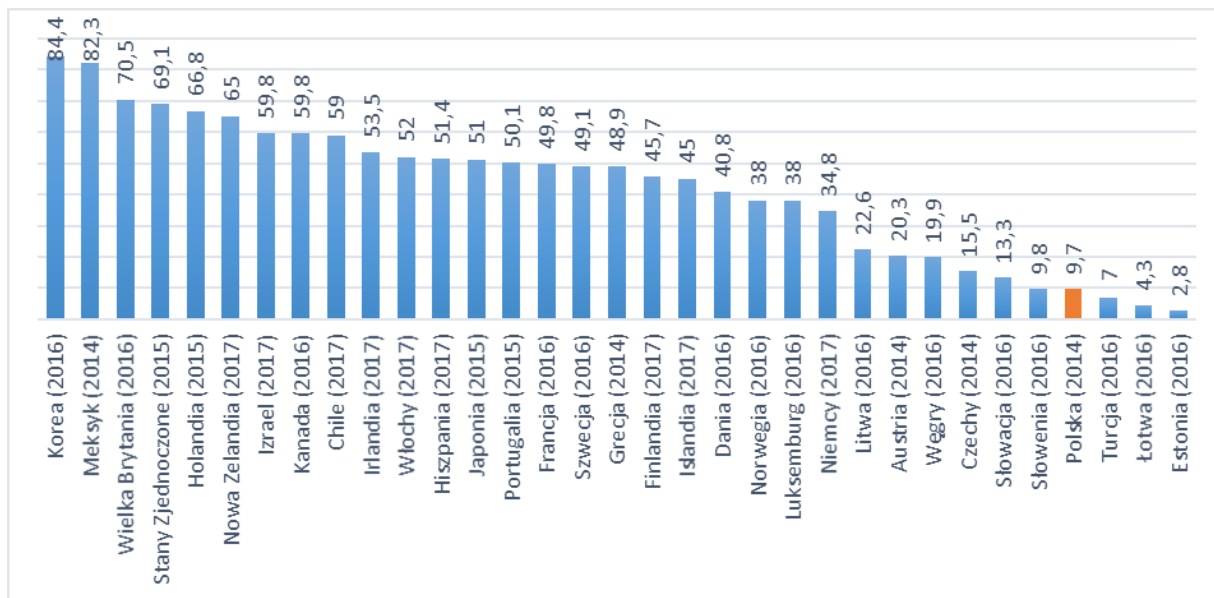
Zakażenie wirusem grypy jest przenoszone najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub rękę [Kuchar 2017].

Epidemiologia

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA NA ŚWIECIE I W EUROPIE

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (na podstawie Iuliano 2017), co roku na świecie na ciężką postać grypy sezonowej zapada od 3 do 5 mln osób, a od 290 tys. do 650 tys. osób umiera z powodu chorób układu oddechowego związanych z grypą. W krajach rozwiniętych większość zgonów związanych z grypą występuje w populacji osób powyżej 65 r.ż. [WHO 2018]

Poniżej przedstawiono dane Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) w zakresie poziomu wyszczepialności przeciwko grypie w populacji osób powyżej 65 r.ż. w krajach członkowskich. Należy jednak wskazać, że raportowane dane w zależności do kraju pochodzą z różnych okresów (od 2014 do 2017 r.). Największą wyszczepialność w populacji 65+ odnotowano w Korei Południowej (84,4% w 2016 r.), Meksyku (82,3% w 2014 r.), Wielkiej Brytanii (70,5% w 2016 r.) oraz w USA (69,1% w 2015 r.), najniższą zaś w Estonii (2,8% w 2016 r.), na Łotwie (4,3% w 2016 r.), w Turcji (7% w 2016 r.) oraz w Polsce (9,7% w 2014 r.) (Rysunek 1) (OECD 2018).



Rysunek 1. Poziom wyszczepialności (%) przeciwko grypie w populacji powyżej 65 r.ż. w krajach OECD (na podstawie danych OECD)

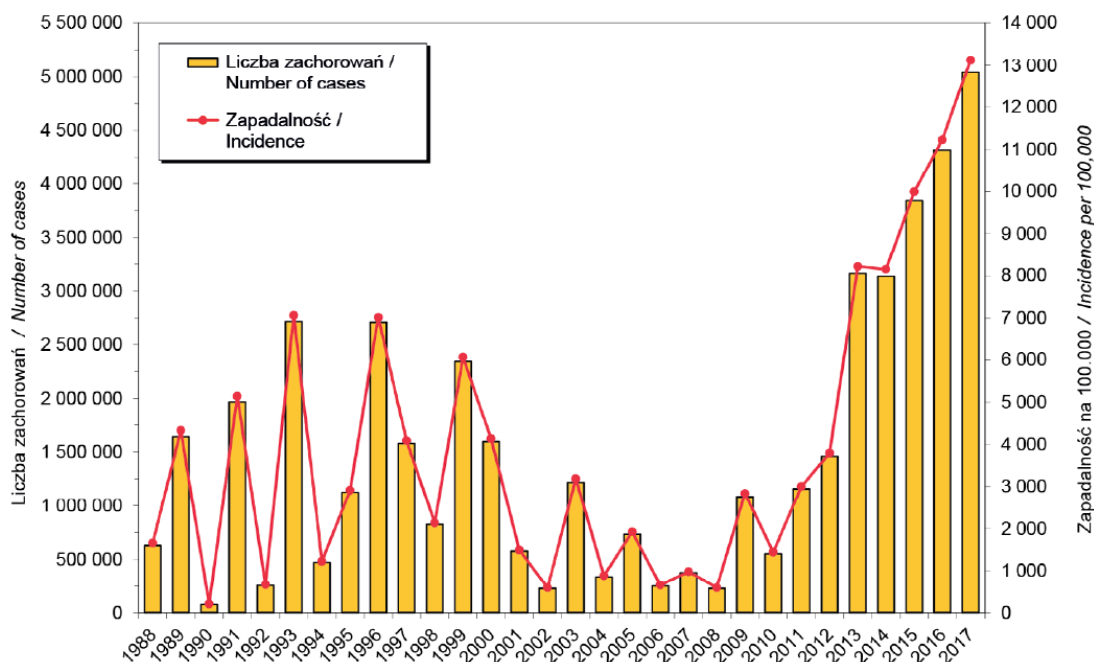
SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE

Zakażenia wirusem grypy występują w Polsce powszechnie, przez cały sezon epidemiczny (liczony od października do września następnego roku). Zachorowania odnotowuje się głównie w okresie od października do kwietnia, jednak sporadycznie stwierdza się je również w miesiącach letnich (zachorowania występująca wtedy u pacjentów podróżujących na tereny, gdzie aktualnie trwa sezon epidemiczny grypy). [NIZP-PZH 2020]

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Dane te pochodzą z okresowych, zbiorczych „Meldunków o zachorowaniach i podejrzaniach zachorowań na grypę”, nadsyłanych do powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych przez wszystkie jednostki ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy, oraz danych ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy, przesyłane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne w formie zagregowanej do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. W meldunkach tych – zgodnie z definicją grypy przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 262 z 27.9.2012) – wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji. [NIZP-PZH 2020]

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Szczyt zachorowań ma zwykle miejsce między styczniem a marcem. Wskazuje się jednak na możliwość zaniżania ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza. [NIZP-PZH 2020]

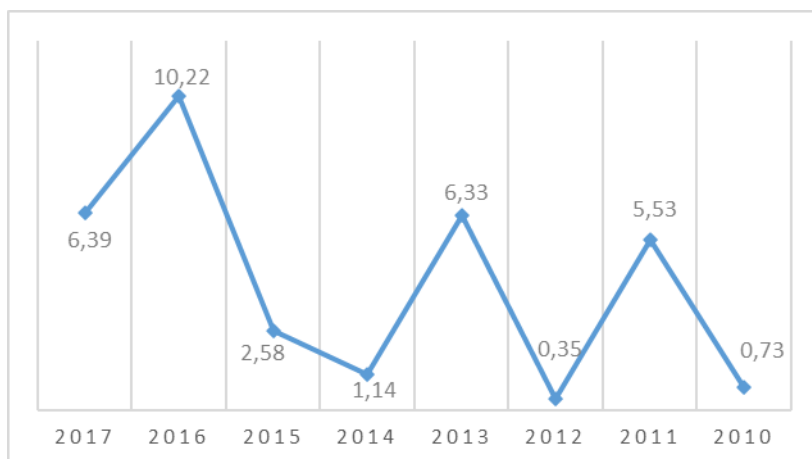
Zgodnie z najnowszym raportem NIZP-PZH, w 2017 r. zgłoszono największą od trzydziestu lat liczbę zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a z porady lekarskiej w tym zakresie skorzystało 5 043 491 osób (Rysunek 2), a w 2018 r. 5 239 585 osób. Analizując dane w zakresie zapadalności autorzy raportu zwrócili jednak uwagę, że niejasne jest, na ile odnotowany wzrost wynika z rzeczywistego wzrostu zapadalności a na ile z poprawy czułości nadzoru prowadzonego w tym zakresie. [Wojtyński 2018, NIZP-PZH 2020]



Rysunek 2. Liczba zachorowań i zapadalność na grypę (na 100 tys. osób) w latach 1988-2017 w Polsce, zgodnie z raportem NIZP-PZH

Na podstawie danych NIZP-PZH średnia zapadalność na grypę (zachorowania i podejrzenia zachorowania) na 100 tys. ludności w ciągu roku 2017 wynosiła 36,20 przypadków, natomiast w 2018 r. 37,93 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2017 do 30 kwiecień 2018) zapadalność wyniosła 55,16 przypadków na 100 tys. ludności. [AWA nr OT.4330.10.2019]

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH, w latach 2010-2017, wskaźnik zapadalności na grypę w Polsce potwierdzonej w badaniu laboratoryjnym wahał się od 0,35 przypadków/100 tys. osób w 2012 r. do 10,22 przypadków/ 100 tys. osób w 2016 r. (Rysunek 3).



Rysunek 3. Zapadalność (na 100 tys. osób) na grypę w Polsce w latach 2010-2017 (dot. przypadków potwierdzonych laboratoryjnie), na podstawie danych NIZP-PZH

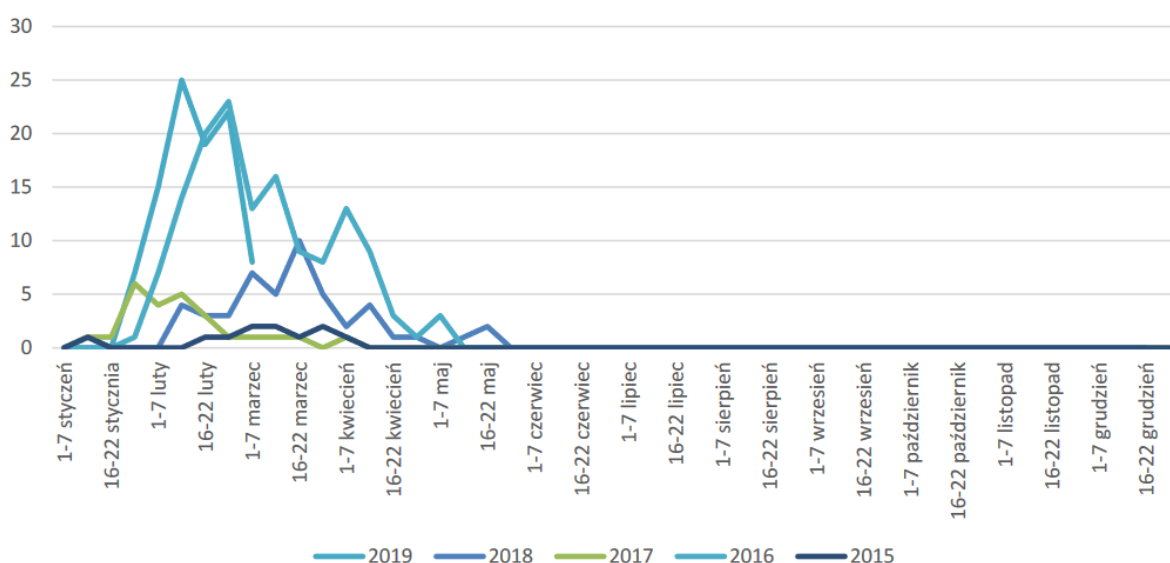
Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce ciężko jest oszacować, gdyż często nie jest ona umieszczana w akcie zgonu jako jego przyczyna. Zgodnie z danymi NIZP-PZH, najczęściej zgony z powodu grypy lub jej powikłań odnotowuje się w populacjach osób starszych (40-64 lat oraz powyżej 65 r.ż.). W sumie, w latach 2009-2016 odnotowano 460 zgonów z powodu grypy, z czego najwięcej w roku 2013 (115 przypadków) oraz 2016 (103 przypadki) (Tabela 7). [NIZP-PZH 2020]

Analizując dane dotyczące liczby zgonów spowodowanych zachorowaniem na grypę (wykres poniżej) widocznym jest, że w porównaniu do roku 2015 r. w 2016 r. odnotowano wzrost śmiertelności. Należy mieć jednak na uwadze, że w opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że przyczyna zgonu

może być odnotowywana jako jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej. [AWA nr OT.4330.10.2019]

Tabela 7. Liczba zgonów z powodu grypy w Polsce w latach 2009-2016 w poszczególnych grupach wiekowych (na podstawie danych NIZP-PZH)

Wiek	Liczba zgonów z powodu grypy							
	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009
0-19 lat	5	1	0	9	0	9	3	10
20-39 lat	8	1	0	10	0	13	7	13
40-64 lata	51	6	5	51	1	58	13	40
≥65 lat	39	9	6	45	3	15	5	24
Ogółem	103	17	11	115	4	95	28	87



Rysunek 4. Zgony z powodu grypy w latach 2015-2019 (źródło: AWA nr OT.4330.10.2019)

Profilaktyka

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne są szczepionki trójwalentne, zawierające dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B oraz szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. Preparaty szczepionek dzielone są na dwa rodzaje:

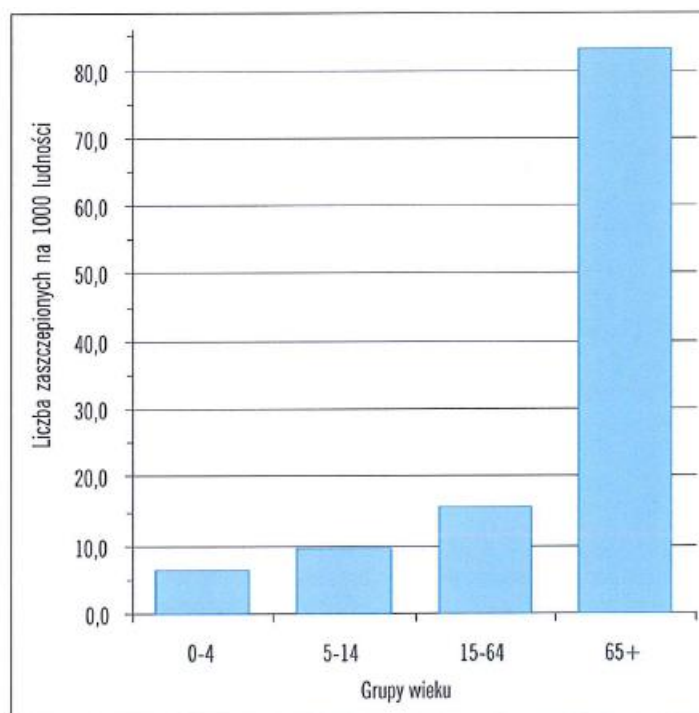
- szczepionki inaktywowane:
 - typu *split* zawierające rozszczepiony wirion lub
 - typu *sub-unit* zawierające podjednostki powierzchniowe (hemaglutyninę i neuraminidazę),
- szczepionki żywe atenuowane. [Makowiec-Dyrda 2016]

Ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa grypy skład szczepionek podlega corocznej aktualizacji przez WHO i różni się w zależności od rejonu geograficznego. Poczynając od sezonu epidemicznego 2013-2014 WHO rekomenduje stosowanie szczepionek czterowalentnych [AWA nr OT.4330.10.2019].

Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy. Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od: podobieństwa między wirusem

krążącym w populacji, a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta i jego wieku. [Makowiec-Dyrda 2016]

Zgodnie z danymi NIZP-PZH podanymi przez ankietowanego przez Agencję Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego w roku 2018 najczęściej szczepiło się osób powyżej 65 roku życia (rysunek poniżej). Ponadto Konsultant Krajowy przytoczył dane NFZ, z których wynika, że „w sezonie 2019/2020, 291 968 pacjentów skorzystało z refundowanych szczepień przeciw grypie. To blisko 56 tys. więcej niż w ubiegłorocznym sezonie. Wśród zaszczepionych osób, aż 48% to seniorzy powyżej 75 roku życia.”



Rysunek 5. Szczepienia przeciw grypie w 2018 r. według grup wieku (dane NIZP-PZH przekazane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego)

Wpływ środków masowego przekazu na zwiększanie wyszczepialności przeciw grypie

Zgodnie z zaleceniami WHO oraz ECDC wskaźnik zaszczepienia przeciw grypie w populacji osób z grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy, a także wśród pracowników ochrony zdrowia powinien osiągać poziom 75%. Wyszczepialność populacji Polski jest na bardzo niskim poziomie. Według danych z publikacji „Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka” w 2017 r. w Polsce w populacji ogólnej odnotowano 3,7% zaszczepionych osób, a w 2018 r. 3,9%. Wyszczepialność w populacji pacjentów 65+ jest nieco wyższa i zgodnie z oszacowaniami na podstawie raportu AOTMiT „Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej” w 2017 roku wyniosła 7,5%. Według ankietowego badania Dymek-Skoczyńska 2012 obejmującego grupę 115 osób powyżej 60 r.ż. głównymi czynnikami wpływającymi na decyzję o rezygnacji ze szczepienia przeciwko grypie jest lęk przed powikłaniami związanymi ze szczepieniem oraz brak wiary w skuteczność szczepionki. [Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka, Dymek-Skoczyńska 2012, raport AOTMiT]

Celem zwiększania wyszczepialności oraz zbliżania się do pułapu 75% wyszczepialności, który jest wskazywany jako minimalny w przypadku grup ryzyka i pracowników ochrony zdrowia, aby uzyskać pożądane efekty szczepienia (tj. zmniejszenie zapadalności oraz powikłań pogrypowych), należy zwiększać świadomość wśród populacji na temat przeważających korzyści szczepień nad ryzykiem ich zastosowania na przykład poprzez promowanie szczepień w kampaniach społecznych. [Modelowy program profilaktyki grypy w grupach ryzyka]

W badaniu ankietowym Shropshire 2013, w którym wzięło udział 721 studentów powyżej 18 r.ż. badano wpływ wielokierunkowej kampanii promującej szczepienia przeciwko grypie na zmianę poziomu wyszczepialności. W badaniu zastosowano kampanię medialną polegającą na upublicznianiu materiałów promujących takich jak: prezentacja w PowerPoint, ulotki, reklamy internetowe, banery reklamowe oraz reklamy w mediach społecznościowych. Po zastosowaniu ww. kampanii odnotowano 30-procentowy wzrost rocznej wyszczepialności w porównaniu z rokiem poprzednim w badanej populacji. [Shropshire 2013]

W innym badaniu przekrojowym Yoo 2010 analizowano związek pomiędzy kampaniami promującymi szczepienia przeciwko grypie (telewizyjnymi oraz prasowymi), a poziomem wyszczepienia wśród pacjentów starszych (65+).

W badaniu analizowano 3 kolejne lata, w których włączano ponad 7000 pacjentów rocznie. Wyniki powyższego badania wskazały, że reklamy promujące szczepienia przyczyniły się do wzrostu wyszczepialności na poziomie 2,3-7,9 punktów procentowych (w ciągu 3 lat trwania badania) ($p < 0,001$). [Yoo 2010]

Zdaniem autorów obydwu ww. badań doniesienia medialne tj. telewizyjne czy prasowe promujące szczepienia oraz zwiększające świadomość na temat szczepień zdają się przyczyniać do zwiększenia poziomu wyszczepienia przeciw grypie zarówno wśród młodych dorosłych, jak i wśród osób starszych >65 r.ż. Dlatego autorzy wskazują, że aby uzyskać szerszy zasięg szczepień przeciw grypie należy zadbać o zintegrowane podejście informujące o szczepieniach, w tym wykorzystujące środki masowego przekazu, celem promowania szczepień i zwiększania wiedzy na ich temat. [Shropshire 2013, Yoo 2010]

Istotność szczepień przeciwko grypie w dobie epidemii wirusa SARS-CoV-2

Publikowane na przestrzeni czerwca i lipca 2020 r. doniesienia z dwóch badań obserwacyjnych wskazują na możliwy, korzystny wpływ szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby COVID-19 wywołanej wirusem SARS-CoV-2.

Zanettini i wsp. zbadali możliwy związek między wyszczepialnością przeciw grypie u osób w wieku 65 lat i starszych a liczbą zgonów z powodu COVID-19 w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane wyniki sugerują, że szczepienie przeciwko grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Uzyskane wyniki były spójne przy uwzględnieniu różnych analizowanych okresów, różnych analizowanych obszarów oraz przy zastosowaniu różnej metodologii mającej na celu korektę wpływu czynników zakłócających. [Zanettini 2020]

Ponadto inna grupa badaczy (Fink i wsp.) przeanalizowała dane 92 664 klinicznie i molekularnie potwierdzonych przypadków choroby COVID-19 w Brazylii, aby zbadać potencjalny związek między szczepieniem przeciw grypie i przebiegiem choroby COVID-19. Analiza danych wskazała, że pacjenci którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności zastosowania leczenia na oddziale intensywnej terapii (95%CI: 0,86; 0,99), 18% mniejszą szansę konieczności zastosowania inwazyjnego wspomaganego oddychania (95%CI: 0,74, 0,88) oraz o 17% mniejszą szansę zgonu (95%CI: 0,75; 0,89). Zdaniem autorów badania szerokie promowanie szczepienia przeciw grypie wydaje się zasadne, szczególnie w populacjach o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby COVID-19. [Fink 2020]

Czytając wyniki powyższych badań należy mieć na uwadze fakt, iż obie prace są przedrukami (preprint) i nie były recenzowane. Publikacje te dotyczą nowych badań medycznych, które nie zostały jeszcze ocenione, z tego względu nie powinny być wykorzystywane do tworzenia wytycznych praktyki klinicznej.

Wart zauważenia jest również skrócony przegląd (ang. rapid review) przygotowany przez The Academy of Medical Sciences z Wielkiej Brytanii, który skupił się na podsumowaniu wyzwań jakie stoją przed systemem ochrony zdrowia podczas zimy 2020/2021 w związku z epidemią wirusa SARS-CoV-2. Autorzy zwracają uwagę na możliwą epidemię wirusa grypy, która wystąpi zimą 2020/2021 i będzie powodować dodatkową trudność w opiece nad chorymi, co może wiązać się z odwoływaniem planowych przyjęć do szpitali i znacznie obciążyć ośrodki diagnostyczne. W ocenie autorów przeglądu ważne jest aby zminimalizować transmisję wirusa grypy i możliwy niekorzystny wpływ tej choroby na system ochrony zdrowia. Wymienione są dwa główne punkty, aby to osiągnąć:

- zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie wśród pracowników służby zdrowia i opieki społecznej oraz innych grup wskazywanych w wytycznych dotyczących szczepień, jako rekomendowane do priorytetowego szczepienia. Będzie to wymagało kreatywnego podejścia do sposobu realizacji ze względu na jednoczesne zminimalizowanie ryzyka transmisji wirusa i zapewnienie odpowiedniej ilości szczepionek;
- skuteczne wdrożenie wytycznych dotyczących stosowania leków antywirusowych w celu złagodzenia skutków grypy, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka.

Powikłania i rokowania

Wirus grypy wykazuje powinowactwo głównie do komórek nabłonka dróg oddechowych, ale może również odpowiadać za reakcje cytotoksyczne zachodzące w komórkach mięśniowych, neuronach i komórkach śródbłonka naczyń. Z tego względu powikłania grypy dotyczą zwykle właśnie narządów zbudowanych z tych tkanek. Do czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należą:

- wiek ≥ 65 lat lub < 5 lat (zwłaszcza pierwsze 24 m.ż.),
- ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tygodnie połogu,
- otyłość znacznego stopnia ($BMI \geq 40$ kg/m²),

- bez względu na wiek niektóre choroby płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności krwi (pierwotne, zakażenia HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub usuwanie wydzieliny dróg oddechowych (np. zaburzenia czynności poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, choroby nerwowo-mięśniowe). [Szczeklik 2018]

Powikłania grypy związane są z ciężkimi postaciami klinicznymi zakażeń wirusem grypy lub procesami patologicznymi będącymi konsekwencją zakażenia wirusem grypy. Najcięższym możliwym powikłaniem grypy jest zgon pacjenta spowodowany zarówno powikłaniami pogrypowymi, jak i zaostrzeniem chorób przewlekłych [Makowiec-Dyrda 2016]. Do powikłań grypy zalicza się:

- pierwotne grypowe – nie obserwuje się ustępowania objawów grypy; najczęstsza wirusowa przyczyna zapalenia płuc o ciężkim przebiegu w sezonie epidemicznym grypy, może przebiegać jako zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- 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);
- angina paciorkowcowa;
- zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej;
- 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;
- bardzo rzadko (zwykle u dzieci): zespół Reye'a związany z przyjmowaniem preparatów kwasu acetylosalicylowego. [Szczeklik 2018]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację wnioskowaną stanowią [redacted], które mają zostać objęte szczepieniem. Ponadto w przypadku [redacted] Prognozowaną liczebność populacji docelowej na podstawie danych GUS przedstawiono w tabeli poniżej. [redacted] [GUS 2020]

Tabela 8. Liczba ludności Polski [redacted] w okresie 2020-2024 r. (prognoza GUS)

Rok	2020	2021	2022	2023	2024
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 9 września 2020 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki grypy przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce;
- Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego;
- Advisory Committee on Immunization Practices — United States;
- Infectious Diseases Society of America;
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation;
- American Academy of Emergency Medicine;
- National Institute for Health and Care Excellence;

- WHO;
- Centre for Disease Prevention and Control;
- National Advisory Committee on Immunization,
- European Centre for Disease Prevention and Control;
- Government departments UK.

W toku wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki przeciw grypowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
<p>Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019</p>	<p>Wytyczne wymieniają cztery metody profilaktyki grypy: stosowanie szczepień ochronnych, stosowanie leków przeciwwirusowych, izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny. <u>Eksperci stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciw grypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy.</u> Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych u osób, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą być źródłem rozprzestrzeniania się wirusa grypy.</p> <p>Medyczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chorobami przewlekłymi, • osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby powyżej 55. roku życia; ○ dzieci od 6. do 60. miesiąca życia (do ukończenia 5 lat); ○ pensjonariusze ośrodków opieki długoterminowej – bez względu na wiek; ○ kobiety w ciąży lub planujące ciążę; ○ chorujące dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia (przewlekłe leczone salicylanami, dzieci z wrodzonymi wadami serca, z nadciśnieniem płucnym); ○ osoby z chorobami przewlekłymi: układu oddechowego (w tym z astmą), układu krążenia, nerek, wątroby, układu nerwowego, zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z obniżoną odpornością, zakażone HIV.
<p>Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy na sezon 2019/2020</p>	<p>Szczepienie przeciw grypie zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w związku z przesłankami klinicznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ osobom po transplantacji narządów; ○ przewlekłe chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne; ○ osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; ○ dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekłe salicylanami; ○ dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; ○ kobietom w ciąży lub planującym ciążę. • w związku z przesłankami epidemiologicznymi – <u>wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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); ○ osobom w wieku powyżej 55 lat; ○ osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekłe chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); ○ pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o 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 leczenia uzdrawiskowego.
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020	Coroczne szczepienie przeciw grypie dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych, stanowi jedno z najważniejszych rekomendacji dotyczących szczepień ochronnych u osób chorych na cukrzycę.
Wytyczne zagraniczne	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019 Stany Zjednoczone	<p><u>Szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim osobom ≥ 6 m.ż., które nie mają przeciwwskazań do szczepienia.</u> Zaleca się, by szczepienie było wykonane do końca października, a u dzieci od 6 m.ż. do 8 lat, które wymagają podania dwóch dawek (tj. u dzieci, które nie otrzymały ≥ 2 dawek szczepionki trójwalentnej lub czterowalentnej przed 1 lipca 2018 r.) pierwsza dawka powinna zostać podana najszybciej jak to możliwe, kiedy tyko szczepionka będzie dostępna, tak aby druga dawka (po ≥4 tygodniach) mogła zostać podana przed końcem października.</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, że szczególnie istotne jest szczepienie osób narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych lub zwiększone ryzyko hospitalizacji lub wizyt na oddziałach ratunkowych. Z tego względu, jeśli zasoby są ograniczone, w pierwszej kolejności należy szczepić (jeśli brak przeciwwskazań): dzieci w wieku 6-59 m.ż., osoby ≥ 50 r.ż., dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami płuc (w tym astmą) lub chorobami sercowo-naczyniowymi (z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia tętniczego), chorobami nerek, wątroby, schorzeniami neurologicznymi, hematologicznymi lub metabolicznymi (w tym cukrzycą), osoby z immunosupresją (w tym wynikającą ze stosowanego leczenia lub zakażenia HIV), kobiety będące w ciąży lub planujące ciążę w czasie sezonu epidemicznego, dzieci i młodzież (w wieku od 6 m.ż. do 18 lat) poddawane długoterminowemu leczeniu aspiryną, które mogą być narażone na wystąpienie zespołu Reya po przebyciu zakażenia grypą, osoby przebywające w domach opieki lub ośrodkach opieki długoterminowej, Indian amerykańskich i rdzenną ludność Alaski, osoby z BMI ≥ 40 kg/m². Należy także podjąć działania zmierzające do zaszczepienia personelu medycznego oraz studentów kierunków medycznych, osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad dziećmi ≤ 59 m.ż. i osobami dorosłymi ≥ 50 lat (a zwłaszcza dziećmi poniżej 6 m.ż.), a także osób mających kontakt domowy (w tym dzieci) lub sprawujących opiekę nad osobami z uwarunkowaniami medycznymi, które pozwalają zaliczyć je do grup wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Ponadto wytyczne zaznaczają, że w sezonie 2018–2019 rekomendowane są szczepionki zarówno inaktywowane (IIV) jak i rekombinowane (RIV czy LAIV4). <u>Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki.</u> ACIP podkreśla, iż będzie nadal przeglądać dane dotyczące skuteczności LAIV4, w miarę ich dostępności, z tego względu, że skuteczność ulepszonej szczepionki LAIV4 zawierającej A / Słowenia / 2903/2015 wirusy podobne do grypy A (H1N1) pdm09 nie jest jeszcze do końca poznana.</p> <p>IIV = inaktywowana szczepionka przeciw grypie, RIV = rekombinowana szczepionka przeciwko grypie, LAIV = żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie</p>
Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2020/2021 Wielka Brytania	<p>W sezonie grypowym 2020-2021 szczepienie przeciwko grypie jest rekomendowane dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych w wieku 65 lat i starszych, • dorosłych z grup ryzyka (w tym kobiety w ciąży) i dzieci, dla których istnieją przeciwwskazania do stosowania – szczepionki donosowej (LAIV). <p>W przypadku szczepień osób w wieku poniżej 9 lat eksperci rekomendują, podawanie czterowalentnej szczepionki hodowanej z jaj (QIVe). W przypadku osób w wieku od 9 do 65 lat rekomendowana jest szczepionka czterowalentna wychodowana w komórkach (QIVc) oraz jako alternatywę uwzględnia się szczepionkę QIVe. Osobom w wieku 65 lat i starszym eksperci rekomendują szczepienia inaktywowanymi preparatami trójwalentnymi.</p> <p>LAIV = żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie</p>
National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2020/2021 Kanada	<p>Szczepieniem przeciwko grypie w sezonie zachorowań 2020-2021 należy objąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań oraz hospitalizacji związanych z grypą, w tym: <ul style="list-style-type: none"> o wszystkie kobiety w ciąży; o dorosłych i dzieci z następującymi przewlekłymi chorobami: zaburzenia serca lub płuc, cukrzyca i inne choroby metaboliczne, nowotwór, stany obniżonej odporności, choroby nerek, niedokrwistość lub hemoglobinopatia, stany neurologiczne lub neurorozwojowe, chorobliwa otyłość, dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia leczone przez długi czas kwasem acetylosalicylowym, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka zespołu Reye'a związanego z grypą; o osoby w każdym wieku, które są rezydentami domów opieki i innych zakładów opieki długoterminowej; o dorosłych w wieku 65 lat i starszych; o wszystkie dzieci w wieku 6–59 miesięcy; o ludność rdzenną; • osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na tych z grup wysokiego ryzyka, w tym: <ul style="list-style-type: none"> o pracowników służby zdrowia i innych placówek opieki medycznej i społecznej; o dorosłych i dzieci mających kontakt w gospodarstwach domowych z osobami z grup ryzyka; <ul style="list-style-type: none"> ▪ przebywających z osobami z grupy ryzyka,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mających kontakt z dziećmi w wieku poniżej 6 miesięcy, ▪ członków gospodarstwa domowego spodziewających się noworodka w okresie grypowym; ○ osoby opiekujące się regularnie dziećmi w wieku 0-59 miesięcy, zarówno w domu jak i poza nim; ○ osoby, które świadczą usługi w zamkniętych lub względnie zamkniętych miejscach osobom z grupy wysokiego ryzyka (np. załoga na statku); <ul style="list-style-type: none"> • inni: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby, które świadczą podstawowe usługi społeczne, ○ osoby, które mają bezpośredni kontakt z drobiem zakażonym ptasią grypą podczas uboju. <p>Szczepionki zalecane w poszczególnych grupach wiekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • od 6 do 23 miesiąca życia – inaktywowane czterowalentne szczepionki przeciw grypie (IIV4) powinny być stosowane u niemowląt bez przeciwwskazań do szczepienia; jeśli szczepionka czterowalentna nie jest dostępna, dowolna szczepionka trójwalentna powinna być stosowana (IIV3); • 2-17 lat – zarówno IIV4, jak i żywa, atenuowana, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (LAIV4), powinny być stosowane u dzieci bez przeciwwskazań do szczepienia, w tym u dzieci z przewlekłymi schorzeniami bez upośledzenia odporności; jeśli powyższe szczepionki nie są dostępne IIV3 powinny być stosowane; IIV4 powinna być stosowana u dzieci, dla których LAIV4 jest przeciwwskazana, takich jak dzieci: z ciężką astmą, z świszczącym oddechem wymagającym opieki medycznej w ciągu 7 dni przed szczepieniem, przyjmujące aspirynę lub terapię zawierającą aspirynę i innymi stanami obniżającymi odporność, z wyjątkiem stabilnego zakażenia wirusem HIV, jeśli dziecko jest leczone wysoce aktywną terapią antyretrowirusową i ma odpowiednie funkcje odpornościowe; LAIV4 może być stosowana u dzieci ze: stabilną, nieciężką astmą, mukowiscydozą, jeśli są leczone lekami immunosupresyjnymi i stabilnym zakażeniem wirusem HIV jeśli dziecko jest leczone wysoce aktywną terapią antyretrowirusową i ma odpowiednie funkcje odpornościowe; • 18-59 lat – dowolna dostępna szczepionka powinna być stosowana u dorosłych bez przeciwwskazań do szczepienia; szczepionki inaktywowane powinny być stosowane w przypadku dorosłych, dla których LAIV jest przeciwwskazana lub nie jest rekomendowana, takich jak: kobiety w ciąży, dorośli z przewlekłymi schorzeniami takimi jak: zaburzenia serca lub płuc, cukrzyca i inne choroby metaboliczne, nowotwór, stany obniżonej odporności, choroby nerek, niedokrwistość lub hemoglobinopatia, stany neurologiczne lub neurorozwojowe, choroba otyłość i pracownicy służby zdrowia.
<p>WHO 2020/2021 Świat</p>	<p>Na stronie WHO wskazano, że szczepienie jest najskuteczniejszym sposobem zapobiegania infekcji i ciężkim następstwom wywoływanym przez wirusy grypy. Szczepienie jest szczególnie ważne dla osób z podwyższonym ryzykiem poważnych powikłań grypy oraz dla osób mieszkających z osobami wysokiego ryzyka lub opiekujących się nimi.</p> <p>WHO zaleca coroczne szczepienia przeciw grypie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najwyższy priorytet <ul style="list-style-type: none"> ○ kobiety w ciąży, • Priorytet (bez ustalonej kolejności) <ul style="list-style-type: none"> ○ dzieci w wieku 6-59 miesięcy, ○ osoby w podeszłym wieku, ○ osoby z określonymi przewlekłymi schorzeniami, ○ pracownicy służby zdrowia. <p>WHO zaleca, aby czterowalentne szczepionki do stosowania w sezonie epidemicznym grypy 2020-2021 na półkuli północnej zawierały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki na bazie jaj: <ul style="list-style-type: none"> ○ wirus podobny do wirusa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09; ○ wirus podobny do wirusa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2); ○ wirus podobny do wirusa B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage); ○ wirus podobny do wirusa B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage); • szczepionki oparte na komórkach lub rekombinacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ wirus podobny do wirusa A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09; ○ wirus podobny do wirusa A/Hong Kong/45/2019 (H3N2); ○ wirus podobny do wirusa B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage); ○ wirus podobny do wirusa B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage). <p>WHO zaleca, aby trójwalentne szczepionki przeciw grypie do stosowania w sezonie epidemicznym 2020-2021 na półkuli północnej zawierały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki na bazie jaj: <ul style="list-style-type: none"> ○ wirus podobny do wirusa A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09; ○ wirus podobny do wirusa A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2); ○ wirus podobny do wirusa B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage); • szczepionki oparte na komórkach lub rekombinacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ wirus podobny do wirusa A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09; ○ wirus podobny do wirusa A/Hong Kong/45/2019 (H3N2);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2018 Stany Zjednoczone</p>	<p>o wirus podobny do wirusa B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage).</p> <p>Niniejsze rekomendacje skoncentrowane są na stosowaniu szczepień ochronnych w populacji kobiet w ciąży oraz kobiet, które planują w niedalekiej przyszłości zająć w ciąży. Towarzystwo zaznacza także istotę szczepienia współmałżonków w celu ochrony kobiety przed ewentualnymi zakażeniami, szczególnie w momencie gdy ciąża ma miejsce w trakcie sezonu grypowego.</p> <p>ACOG zaleca aby:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe raz w roku poddawały się szczepieniom przeciwko grypie, szczególnie w przypadku gdy w najbliższym otoczeniu znajduje się kobieta w ciąży lub kobieta planująca ciążę w trakcie trwania sezonu grypowego. Ww. osoby powinny otrzymać inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie tak szybko jak to tylko możliwe. Wszelkie licencjonowanie, rekomendowane, odpowiednie dla wieku inaktywowanie szczepionki mogą być bezpiecznie stosowane w każdym trymestrze ciąży; proces immunizacji kobiet w ciąży stanowi istotny element opieki prenatalnej dla kobiet i ich niemowląt. Położne i ginekolodzy powinni zapewnić kobietę w ciąży o bezpieczeństwie podawanych szczepionek oraz wskazać na benefity płynące z jej zastosowania, nie tylko dla samej kobiety ale także płodu lub nowonarodzonego dziecka; położne i ginekolodzy powinni być obecni przy podaniu szczepionki oraz sami powinni poddać się corocznym szczepieniom przed rozpoczęciem sezonu grypowego; położne i ginekolodzy powinni zachęcać swój personel do poddania się szczepieniom ochronnym w celu ochrony pacjentek i niemowląt.
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 Wielka Brytania</p>	<p>Niniejsza rekomendacja dotyczy sposobów zwiększenia poziomu wyszczepialności przy użyciu darmowej szczepionki przeciwko grypie wśród grup kwalifikujących się do szczepień. Opisuje ona sposoby zwiększenia świadomości oraz wykorzystania różnych możliwości w POZ i AOS celem zidentyfikowania osób, które powinny być zachęcane do szczepienia.</p> <p>Grupy kwalifikujące się do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci i dorośli w przedziale wiekowym od 6. m.ż. do 64. r.ż. z grup ryzyka; kobiety w ciąży; osoby otrzymujące zasiłek opiekuńczy; osoby, które są głównym nieformalnym opiekunem osoby starszej lub niepełnosprawnej (której dobro może być zagrożone, jeśli opiekun zachoruje); <p>Oferowanie szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> w okresie sezonu grypowego należy wykorzystywać każdą okazję, aby identyfikować osoby z grup kwalifikujących się do szczepień oraz oferować im szczepienie przeciwko grypie. Może to obejmować: <ul style="list-style-type: none"> osoby rejestrujące się do lekarza pierwszego kontaktu; kobiety od chwili potwierdzenia ciąży; osoby z nowo rozpoznanymi schorzeniami, które mogą kwalifikować ich do grup ryzyka lub osoby z BMI wynoszącym ≥ 40; osoby korzystające z opieki ambulatoryjnej, okołoporodowej oraz osoby należące do ośrodków terapii uzależnień (alkohol, narkotyki); osoby (w tym dzieci/młodzież od 6. m.ż. do 17. r.ż.) należące do grup ryzyka w ramach rutynowych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, korzystające z opieki ambulatoryjnej, innych usług z zakresu szczepień; osoby odwiedzające apteki w celu uzyskania porady zdrowotnej; osoby z grup ryzyka, które przebywają w szpitalu; osoby, z grup kwalifikujących się do szczepień, w przypadku których prowadzone są wizyty domowe w ramach opieki zdrowotnej; należy nawiązywać, a następnie wykorzystywać kontakty z różnymi organizacjami (np. wolontariackimi) celem identyfikacji osób z grup kwalifikujących się do szczepień, które nie zostały zaszczerpione. Może to dotyczyć ośrodków terapii uzależnień, organizacji których działania ukierunkowane są na osoby bezdomne;
<p>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020 Europa</p>	<p>Główną strategią programów szczepień w Europie jest bezpośrednia lub pośrednia ochrona osób bardziej narażonych. Ochrona bezpośrednia polega na uodpornieniu osób, które są bardziej narażone na ciężki przebieg zakażenia wirusem grypy (grupy ryzyka). Ostatni opublikowany przegląd ECDC wskazał mocne dowody na uodpornienie dwóch dużych grup ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> starsi dorośli, wszystkie osoby (powyżej szóstego miesiąca życia) z przewlekłymi schorzeniami. <p>Nie ma ostrej granicy wieku dla osób starszych, jednak wiele krajów przyjmuje wiek 65 lat jako próg, podczas gdy inne kraje stosują wiek młodszy.</p> <p>Lista przewlekłych schorzeń u osób zalecanych do szczepienia przeciw grypie w państwach członkowskich UE / EOG obejmuje choroby wpływające na:</p> <ul style="list-style-type: none"> układ oddechowy np. astma, układ sercowo-naczyniowy np. choroba wieńcowa, układ hormonalny, np. cukrzyca, układ wątrobowy np. marskość wątroby,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> układ nerkowy np. przewlekłą niewydolność nerek, stany neurologiczne / nerwowo-mięśniowe, np. parkinsonizm. <p>W dodatku do powyższego:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakikolwiek stan upośledzający funkcje oddechowe, np. chorobliwa otyłość (BMI > 40), upośledzenie fizyczne u dzieci i dorosłych, immunosupresja spowodowana chorobą lub leczeniem, w tym z powodu stanów hematologicznych i zakażenia HIV.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne krajowe i 7 wytycznych zagranicznych dotyczących profilaktyki grypy. Wszystkie wytyczne zalecają rutynowe coroczne szczepienia przeciw grypie, w szczególności kobiet w ciąży, personelu medycznego oraz osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby (dzieci od 6 do 59 miesiąca życia, osoby starsze po 65 roku życia, osoby z przewlekłymi chorobami).

Eksperti z Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2019/2020 zalecali szczepienie z użyciem szczepionki czterowalentnej, przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej, w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne.

Eksperti JCVI na sezon 2020/2021 rekomendują u dzieci oraz dorosłych do 65 r.ż. stosowanie szczepionki czterowalentnej, a osobom w wieku 65 lat i starszym eksperci rekomendują szczepienia preparatami trójwalentnymi.

NACI na sezon 2020/2021 zaleca we wszystkich grupach wiekowych stosowanie szczepionek czterowalentnych, a w przypadku ich braku szczepionki trójwalentne. Stosowanie szczepionek inaktywowanych lub żywych, atenuowanych jest uzależnione od występowania bądź nie przeciwwskazań do stosowania jednej z powyższych szczepionek.

ACIP w sezonie 2018-2019 rekomendował zarówno inaktywowane szczepionka przeciw grypie (IIV), rekombinowane szczepionki przeciwko grypie (RIV) oraz żywe atenuowane szczepionki przeciw grypie (LAIV). Brak jest zaleceń co do preferencji jednej określonej szczepionki.

Dodatkowo w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 odnaleziono informację dotyczącą zaleceń stosowania szczepień przeciw grypie. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10. Szczepienia zalecane – Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane:	Uwagi
<p>GRYPPIE</p> <p>– domięśniowo lub podskórnice (według wskazań producenta szczepionki)</p> <p>- donosowo (według wskazań producenta szczepionki)</p>	<p>1. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> osobom po transplantacji narządów; przewlekłe chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytosą 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 przewlekłe salicylanami; dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; kobietom w ciąży lub planującym ciążę. <p>2. W związku z przesłankami epidemiologicznymi – <u>wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego</u>, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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); 	<p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</p> <p>Wybór szczepionki (inaktywowanej lub żywej atenuowanej) powinien uwzględniać wiek oraz stan kliniczny pacjenta i być zgodny z zaleceniami producenta.</p>

	<p>2) osobom w wieku powyżej 55 lat;</p> <p>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);</p> <p>4) pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;</p> <p>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>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad AWA otrzymano opinię 1 eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Wg dr Jarosława Pinkasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie zdrowia publicznego, „*szczepienia przeciw grypie są najtańszą i najskuteczniejszą strategią zapobiegania grypie. Szczepienia zapobiegają zachorowaniom w grupie 40-70% zdrowych osób poniżej 65 roku życia. Skuteczność szczepionki zależy od sezonu grypowego*”.

Tabela 11. Opinia eksperta klinicznego dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. Jarosław Pinkas Konsultant Krajowy w dziedzinie zdrowia publicznego
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Istotna rola personelu medycznego, który stanowi źródło fachowej wiedzy. Wizyta jest dla pacjenta możliwością uzyskania profesjonalnej porady oraz informacji na temat korzyści płynących ze szczepień. Propagowanie tej wiedzy jest ważnym elementem w profilaktyce chorób, którym można zapobiegać poprzez szczepienia.</i>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Na pierwszy plan wysuwa się problem dostępności szczepionki na rynku. Ponadto obecna cena preparatu nadal jest dla niektórych grup zbyt wysoka. Bariera bardzo często jest świadomość społeczeństwa. Brak rzetelnych informacji powoduje strach oraz niechęć przed szczepieniami.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<ul style="list-style-type: none"> • osoby po transplantacji narządów • przewlekle chore dzieci (od ukończenia 6 m. ż.) i dorośli, szczególnie chorujący na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne, • osoby w stanach obniżonej odporności (w tym pacjenci po przeszczepie tkanek) i chorzy na nowotwory układu krwiotwórczego, • dzieci z grup ryzyka od ukończenia 6 m. ż. do ukończenia 18 r. ż., szczególnie zakażone wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed

dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwie linie wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce.

- Fluenz Tetra – szczepionka przeciw grypie żywa. Antygenami są atenuowane (osłabione) wirusy grypy wielokrotnie pasażowane w ten sposób, aby rozmnażały się tylko w niższej temperaturze około 25°C (cold-adapted), co powoduje, że replikują się w jamie nosowej, a nie replikują w płucach; przygotowana do podawania donosowo; dawka 0,2 ml (po 0,1 ml do każdej dziurki nosa). Fluenz Tetra jest wskazana do zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę znajdują się następujące szczepionki przeciw grupie:

- produkt leczniczy VaxigripTetra refundowany we wskazaniu: „Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce”;
- produkt leczniczy Fluenz Tetra refundowany we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia”;
- produkt leczniczy Influvac Tetra refundowany we wskazaniu: „Profilaktyka grypy u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży”.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	35,83	37,62	45,76	50%	22,88
Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	1 apl kator 0,2 ml	247.1, Szczepionki przeciw grypie - postać donosowa	79,12	83,08	95,73	50%	47,87
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	37,80	39,69	45,76	50%	24,95

Ponadto w Polsce prowadzone są szczepienia w ramach Programów Polityki Zdrowotnej (PPZ). Agencja do dnia 18.03.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 266 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień przeciw grypie. Do przedmiotowych projektów wydano 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych.

Analizując wiek populacji docelowych wskazywanych w analizowanych projektach PPZ, należy zauważyć że większość PZ/PPZ skierowana była do osób powyżej 65 r.ż. (52% analizowanych PZ/PPZ), dodatkowo 29% PZ/PPZ obejmowało osoby od 60 r.ż., 6% - od 55 r.ż. i 8% - od 50 r.ż.; 2% PZ/PPZ skierowanych było do osób powyżej 70 r.ż., 6% do dzieci do 18 r.ż., a 2% do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą. [AOTMiT 2019]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> Brak szczepienia (placebo) 	<p>Brak uzasadnienia w analizach wnioskodawcy. W piśmie przesłanym w odpowiedzi na minimalne wymagania otrzymano następujące wyjaśnienia:</p> <p><i>Na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra, we wnioskowanym wskazaniu, tj. u osób poniżej 65. roku życia, nie były refundowane żadne szczepionki przeciw grypie. Ze względu na fakt, że w ostatnich latach obserwuje się znikomą, względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat oraz ok. 2% w grupie 15-64 lat (OPZG 2020), uznano, że dominującą strategią w Polsce – aktualną praktyką - jest de facto brak szczepień. Na tej podstawie uznano, że właściwym komparatorem w warunkach polskich jest brak szczepienia przeciw grypie/placebo. Niemniej jednak, ze względu na dostępność szczepionki Influvac Tetra w momencie składania wniosku refundacyjnego, uwzględniono jej obecność na rynku, a także refundację w takim samym wskazaniu, jak dla VaxigripTetra – w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet.</i></p>	<p>Wyrób placebo (braku szczepienia) jest zasadny. Jednakże z uwagi na obecność na rynku w momencie składania wniosku refundacyjnego również innych szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz refundację od 1 września 2020 r. szczepionki Influvac Tetra i Fluenz Tetra, zdaniem analityków Agencji należałoby porównać się również z innymi szczepionkami dostępnymi do stosowania w Polsce, szczególnie refundowanymi.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce,

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			-
Interwencja	VaxigripTetra - szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV)	Czterowalentne inaktywowane szczepionki o innej nazwie handlowej lub brak możliwości określania rodzaju szczepionki, szczepionki atenuowane, szczepionki trójwalentne	-
Komparatory	Brak szczepienia przeciw grypie, placebo, inna szczepionka przeciwko odmiennym schorzeniom podana celem zaślepienia	W przypadku oceny immunogenności nie wymagano obecności grupy kontrolnej.	Komparatorami, oprócz placebo, powinny być również inne szczepionki przeciw grypie dostępne w Polsce w populacji docelowej tj. szczepionki czterowalentne inaktywowane oraz żywe, atenuowane. Ponadto należy zaznaczyć, że również w zakresie oceny immunogenności szczepionki grupa kontrolna jest ważna z uwagi na możliwość porównania uzyskanych wyników.
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); 	Ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); - odsetek serokonwersji; - odsetek seroprotekcji; • zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; • bezpieczeństwo 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną – porównawcza ocena efektywności klinicznej i immunogenności; • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej – ocena immunogenności i bezpieczeństwa; 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków i serii przypadków; • badania nieopublikowane w pełnym tekście; 	W przypadku dostępności badań porównawczych powinny one stanowić główne źródło danych, szczególnie ze względu na sposób rejestracji szczepionek czterowalentnych, których ocenę immunogenności przeprowadza się w porównaniu z oceną dla szczepionek trójwalentnych.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • prace w języku polskim lub angielskim; • brak ograniczeń czasowych. 	-	-

Skróty: QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine)

Przeprowadzono również przegląd systematyczny badań wtórnych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra. Włączano badania pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Kwalifikowano tylko opracowania opublikowane w trakcie ostatnich 10 lat.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Badania pierwotne i wtórne:

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących szczepionki VaxigripTetra dokonano przeszukania baz: Medline (Pubmed), Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 5 sierpnia 2020 r.

Dodatkowe źródła:

Oprócz baz informacji medycznej korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych, rejestrów badań klinicznych (strony: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu) oraz skontaktowano się z producentem szczepionki w celu identyfikacji nieopublikowanych badań.

Ocena wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Jednakże strategia wyszukiwania mogłaby być dodatkowo rozbudowana o inne hasła np. akronim QIV.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej 10 publikacji opisujących 9 prób klinicznych dla szczepionki VaxigripTetra: Cadorna-Carlos 2015, Choi 2018, Lu 2016, Ojeda 2019, Pepin 2013, Pepin 2016, Pepin 2019 (Pepin 2019 i Pepin 2019a), Sesay 2018, Vesikari 2020.

Wyłącznie w jednym randomizowanym badaniu klinicznym (Pepin 2019) przeprowadzono oprócz oceny immunogenności i bezpieczeństwa również ocenę skuteczności klinicznej szczepionki VaxigripTetra. W badaniu Pepin 2019 skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra oceniono względem placebo, a populację stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy. W pozostałych odnalezionych badaniach klinicznych oceniono wyłącznie

immunogenność i bezpieczeństwo w następujących grupach wiekowych: Choi 2018, Pepin 2013, Sesay 2018 (dorośli), Lu 2016 (dzieci w wieku 9-17 lat), Ojeda 2019 (wyróżnione grupy 6-35 miesięcy, 3-8 lat oraz 9-17 lat), Pepin 2016 (dzieci w wieku 3-8 lat), Cadorna-Carlos 2015 (dzieci 9-17 lat i dorośli 18-60 lat), Vesikari 2020 (kobiety w ciąży i krew pępowinowa).

W większość powyższych badań przeprowadzono randomizację pacjentów (oprócz badania Lu 2016), a technologię porównawczą stanowiły szczepionki trójwalentne. Jedynie w badaniu Pepin 2019 komparatorem było również placebo, natomiast w Ojeda 2019 porównano standardową formulację szczepionki VaxigripTetra z formulacją umożliwiającą wielokrotne użycie pojemnika ze szczepionką (ten wariant zawierał również konserwant).

Ponadto odnaleziono dwa przeglądy systematyczne Huang 2020 i Moa 2016, w których przeprowadzono metaanalizę danych dla czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w porównaniu do trójwalentnych szczepionek przeciw grypie (TIV). Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy opisano skrótowo dwa opracowania Gresset-Bourgeois 2018 i Montomoli 2018, w których nie wykonano przeglądu systematycznego, ale ich głównym celem była ocena szczepionki VaxigripTetra.

Z uwagi na fakt, że w analizie klinicznej wnioskodawcy ze względu na wybrany komparator (placebo) nie przeprowadzono porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra ze szczepionkami trójwalentnymi na podstawie odnalezionych badań (rozdział 6 AKL), a zaprezentowano wyłącznie wyniki dla ramienia interwencji co dostarcza niepełnych danych, nie zostaną one szczegółowo przedstawione w Analizie weryfikacyjnej, a jedynie krótko podsumowane. Dane te można odnaleźć w Analizie klinicznej wnioskodawcy. Ponadto ze względu na ograniczenia metodologiczne (brak przeglądu systematycznego) nie zostaną przedstawione również wyniki opracowań Gresset-Bourgeois 2018 i Montomoli 2018. Natomiast wyniki przeglądów systematycznych Huang 2020 i Moa 2016, z uwagi na fakt, że dotyczą szczepionek czterowalentnych ogółem a nie wyłącznie szczepionki VaxigripTetra zostaną zaprezentowane w sposób skrócony.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania Pepin 2019, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (VaxigripTetra) w porównaniu z placebo oraz immunogenność i bezpieczeństwo w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania Pepin 2019 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pepin 2019 (Pepin 2019a) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe (Ameryka Łacińska, Azja, Afryka, Europa), randomizowane badanie kliniczne z pojedynczą ślepą próbą (zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe) w ramieniu QIV i ramieniu placebo oraz bez zaślepienia dla ramion z TIV-Vic i TIV-Mas* <u>Hipoteza:</u> <ul style="list-style-type: none"> • superiority - skuteczność kliniczna, • non-inferiority – analiza immunogenności <u>Interwencja:</u> szczepionka czterowalentna (QIV) zawierająca szczepy: <ul style="list-style-type: none"> • A/California/7/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) • B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) sezony SH 2014 i NH 2014/2015: <ul style="list-style-type: none"> • A/California/7/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria) • B/Massachusetts/02/2012 (linia Yamagata) sezony SH 2015 i NH 2015/2016:	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 6-35 miesięcy, • dzieci w wieku < 24 miesięcy musiały być urodzone w ≥ 37 tygodniu ciąży lub mieć urodzeniową masę ciała $\geq 2,5$kg, • dzieci nieszczepione wcześniej na grypę i nieprzechodzące wcześniej zakażenia wirusem grypy na podstawie opinii rodziców lub opiekunów; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ostra choroba lub zakażenie, o nasileniu umiarkowanym lub poważnym (w ocenie badacza) lub choroba przebiegająca z gorączką (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) w dniu szczepienia, • choroba przewlekła mogąca wpływać na przebieg lub możliwość ukończenia badania w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, • skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez szczepę wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w badaniu RT-PCR) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy podobne do zastosowanych w badanej szczepionce), • skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną w hodowli wirusa) (wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B oraz przez szczepy wirusa grypy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> A/California/7/2009 (H1N1), A/South Australia/55/2014 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria), B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata); <p>podana dwa razy w odstępie 28 dni (domięśniowo lub głęboko podskórnie)</p> <p><u>Komparator (grupa 1):</u> placebo</p> <p><u>Komparator (grupa 2):</u> szczepionka trójwalentna (TIV-Vic) zawierająca szczepy: sezon NH 2014/2015</p> <ul style="list-style-type: none"> A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria <p><u>Komparator (grupa 3):</u> szczepionka trójwalentna (TIV-Mas) zawierająca szczepy: sezon NH 2014/2015</p> <ul style="list-style-type: none"> A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/02/2012 <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> próbki krwi pobierano 28 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów z grup QIV i PBO, którzy ukończyli odpowiedni etap badania; ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> seropozytywność w kierunku zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV, stwierdzony lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, stosowanie immunoglobulin lub preparatów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, stosowanie leczenia immunosupresyjnego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, małopłytkowość lub zaburzenia krwawienia lub stosowanie leków przeciwkrzepliwych stanowiących przeciwwskazanie do domięśniowego wstrzyknięcia szczepionki na 3 tygodnie przed włączeniem do badania.. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa QIV: 2721 Grupa placebo: 2715 Grupa TIV-Vic: 183 Grupa TIV-Mas: 186</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w miesiącach (SD):</u> Grupa QIV: 19,7 (8,4) Grupa placebo: 19,8 (8,4) Grupa TIV-Vic: 19,7 (8,4) Grupa TIV-Mas: 19,3 (8,1)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa QIV: 2559 (94,0%) Grupa placebo: 2570 (94,7%) Grupa TIV-Vic: 173 (94,5%) Grupa TIV-Mas: 179 (96,2%)</p>	<p>podobne do zastosowanych w badanej szczepionce),</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) wywołanej przez poszczególne szczepy wirusa, dotądowe wskaźniki skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę: skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu, hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków, immunogenność szczepionki, bezpieczeństwo.

QIV – czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent influenza vaccine), TIV – trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. trivalent influenza vaccine)

*wnioskodawca za informacjami z rejestru EU Clinical Trials Register podał, że w badaniu byli zaślepieni oprócz badaczy oceniających punkty końcowe również opiekunowie dzieci, jednakże w publikacji wskazano, że badanie jest z pojedynczą ślepą próbą i zaślepienie są tylko osoby oceniające wyniki badania

W badaniu Pepin 2019 grypę potwierdzano za pomocą metod laboratoryjnych, badania RT-PCR lub w hodowli wirusa. Ponadto określano skuteczność szczepionki w odniesieniu do poszczególnych szczepów wirusa oraz skuteczność w zapobieganiu grypie związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, wizytą w szpitalu (w tym wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu (ang. outpatient hospitalization) i hospitalizacja pacjenta), hospitalizacją, absenteizmem rodzica i zastosowaniem antybiotyków. Skuteczność szczepionki określano wzorem:

$$VE = 100\% \times (1 - [\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV} / \text{liczebność grupy QIV}] / [\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO} / \text{liczebność grupy PBO}]).$$

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania Pepin 2019 za pomocą skali Jadad oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Niejasne ryzyko w części dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów wynika z braku zaślepienia osób podających szczepionkę, a w części niekompletnych wyników ze względu na analizę *per protocol* dla skuteczności leczenia. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	Pepin 2019
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejasne
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niejasne
Selektywne raportowanie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w badaniu Pepin 2019 ocenę prowadzono na rozległym obszarze geograficznym i przez okres dłuższy niż jeden sezon grypowy, co powodowało ograniczenie w postaci większej zmienności szczepów wirusa grypy. Badacze raportowali, że wykazano istotnie mniejszą skuteczność szczepionki QIV przeciw szczepowi B/Victoria w porównaniu do pozostałych zastosowanych szczepów (A/H1N1, A/H3N2 i B/Yamagata), w związku z czym wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu oceny skuteczności szczepionki przeciw szczepowi B/Victoria.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono wyłącznie jedno badanie, którego celem była ocena skuteczności klinicznej szczepionki VaxigripTetra. Badanie to przeprowadzono w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy. Nie odnaleziono innych badań oceniających skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji [redacted]. Tym samym brak jest danych o wpływie szczepionki VaxigripTetra na zapobieganie zachorowaniom na grype [redacted]. Ze względu na powyższe wnioskodawca przedstawił wyniki oceny immunogenności po zastosowaniu szczepionki VaxigripTetra w różnych grupach wiekowych, na podstawie odnalezionych badań. Jednakże ocena immunogenności została przedstawiona w AKL wnioskodawcy wyłącznie dla ramienia szczepionki VaxigripTetra co uniemożliwia porównanie wyników z odpowiedzią immunologiczną po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych;
- pewnym ograniczeniem badania Pepin 2019 jest fakt, że większość populacji badanej (ok. 55%) stanowiły dzieci rasy Azjatyckiej, a rasa biała stanowiła ok. 19% badanej populacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy: nie podano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubieniem.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna szczepionki VaxigripTetra

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6. do 35. miesiąca życia wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki.

Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, grypy potwierdzonej w badaniu RT-PCR jak i grypy potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

Analiza przypadków wirusa grypy potwierdzonych laboratoryjnie wykazała, że szczepionka VaxigripTetra była znacząco lepsza od placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez: dowolny typ wirusa typu A, typ A(H1N1), typ A(H3N2), dowolny wirus grypy typu B oraz typ B linii Yamagata, ale nie była istotnie statystycznie lepsza względem zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną wirusem typu B linii Victoria. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 17. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę w podziale na metodę potwierdzenia zachorowania oraz wykryty szczep wirusa – wyniki badania Pepin 2019

Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		Skuteczność szczepionki (VE) % (97%CI)
	n	%	n	%	
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez:					
dowolny wirus grypy typu A lub B	120	4,8	245	9,8	50,98 (37,36; 61,86)
szczerpy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24	1,0	76	3,1	68,40 (47,07; 81,92)
Grypa potwierdzona w badaniu RT-PCR spowodowana przez:					
dowolny wirus grypy typu A lub B	118	4,7	243	9,8	51,40 (39,20; 61,33)
szczerpy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	24	1,0	76	3,1	68,40 (49,42; 80,91)
Grypa potwierdzona w hodowli wirusa spowodowana przez:					
dowolny wirus grypy typu A lub B	91	3,7	214	8,6	57,44 (45,36; 67,07)
szczerpy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki	22	0,9	74	3,0	70,25 (51,56; 82,40)
Grypa potwierdzona laboratoryjnie spowodowana przez:					
dowolny wirus grypy typu A	65	2,6	147	5,9	55,75 (40,35; 67,47)
typ A(H1N1)	11	0,4	44	1,8	74,98 (50,77; 88,35)
typ A(H3N2)	53	2,1	103	4,1	48,50 (27,59; 63,75)
dowolny wirus grypy typu B	58	2,3	106	4,3	45,24 (23,88; 60,94)
typ B (linia Victoria)	12	0,5	20	0,8	39,95 (-28,98; 73,24)
typ B (linia Yamagata)	26	1,0	63	2,5	58,70 (33,81; 74,90)

Skróty: RT-PCR — reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcription-polymerase chain reaction)

W badaniu Pepin 2019 wykazano ponadto, że szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia grypy związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego, związanej z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, związanej z wizytą w szpitalu oraz związanej z zastosowaniem antybiotyków. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) związaną z inną chorobą, wizytą w szpitalu, zastosowaniem antybiotyków – wyniki badania Pepin 2019

Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		RR [^] , % (95% CI)
	n	%	n	%	
Grypa związana z ostrym zapaleniem ucha środkowego	5	0,2	16	0,6	31,28 (8,96; 89,34)
Grypa związana z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych	5	0,2	23	0,9	21,76 (6,46; 58,51)
Grypa związana z wizytą w szpitalu*	59	2,3	145	5,6	40,80 (29,62; 55,59)

Punkt końcowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		RR [^] , % (95% CI)
	n	%	n	%	
Grypa związana z zastosowaniem antybiotyków	43	1,7	110	4,2	39,20 (26,89; 56,24)

[^]wartość parametru RR (ryzyko względne, z ang. *relative risk*) oszacowano w badaniu wg wzoru: $RR = 100\% \times (\text{liczba przypadków grypy w grupie QIV/liczebność grupy QIV}) / (\text{liczba przypadków grypy w grupie PBO/liczebność grupy PBO})$;

*wizyta w szpitalu zdefiniowana jako: wizyta w poradni, przyjęcie na obserwację w szpitalu (*outpatient hospitalization*) i hospitalizacja pacjenta

Analiza danych z badania Pepin 2019 uwzględniająca formulację szczepionki oraz sezon grypowy wskazała na istotnie statystycznie lepszą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo dla obu formulacji szczepionki oraz we wszystkich wyróżnionych sezonach grypowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu zachorowaniu na grypę (potwierdzoną laboratoryjnie) w zależności od sezonu grypowego oraz formulacji szczepionki – wyniki badania Pepin 2019

Preparat VaxigripTetra	Sezon grypowy	VaxigripTetra N=2489		Placebo N=2491		Skuteczność szczepionki (VE) % (95%CI)
		n	%	n	%	
VaxigripTetra preparat 1*	SH 2014	61	5,2	104	8,9	41,20 (18,57; 57,85)
	NH 2014/2015	14	2,9	35	7,1	59,59 (22,97; 79,92)
	Ogółem	75	4,5	139	8,4	45,78 (27,70; 59,62)
VaxigripTetra preparat 2*	SH 2015	19	3,9	44	9,0	56,55 (24,02; 76,04)
	NH 2015/2016	26	7,6	62	18,5	59,16 (34,47; 75,21)
	Ogółem	45	5,4	106	12,8	57,85 (39,73; 70,95)

* formulacja szczepionki VaxigripTetra różniła się w poszczególnych sezonach grypowych (szczegóły w Tabeli 15)

Skróty: SH – półkula południowa (ang. southern hemisphere), NH – półkula północna (ang. northern hemisphere)

W AKL wnioskodawcy można odnaleźć jeszcze wyniki dotyczące skuteczności szczepionki w poszczególnych grupach wiekowych oraz w populacji pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki.

Immunogenność szczepionki VaxigripTetra

W ramach oceny immunogenności w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyłącznie wyniki dla ramienia szczepionki VaxigripTetra pomimo obecności w badaniach grup kontrolnych. Tym samym nie jest możliwa ocena porównawcza przedstawionych wyników.

Do oceny immunogenności w badaniach szczepionki VaxigripTetra wykorzystano ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT, ang. geometric mean titer) mierzonej wyjściowo oraz po szczepieniu, a także parametr GMTR (ang. geometric mean titer ratio), czyli stosunek wartości GMT po szczepieniu do wartości wyjściowej. Oceniono również odsetek serokonwersji oraz odsetek osób uzyskujących seroprotekcję. Odsetek serokonwersji definiowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepieniem ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w dniu oceny po szczepieniu. Odsetek seroprotekcji definiowano jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40 . Miano przeciwciał mierzono przy użyciu metody HAI (ang. hemagglutination inhibition assay).

W każdym badaniu dla każdego szczepu obecnego w szczepionce obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy. Wielkość efektu różniła się w poszczególnych badaniach. W populacji osób najmniejszy przyrost obserwowano w stosunku do miana przeciwciał przeciwko antygenowi A/H1N1 w badaniu Vesikari 2020 (kobiety w ciąży), ale wartości GMTR dla pozostałych antygenów również pozostawały na stosunkowo niskim poziomie (GMTR 6-8). Podobnie, stosunkowo niskie wartości GMTR obserwowano w próbach Choi 2018 (GMTR około 4 dla większości antygenów) oraz Cadorna-Carlos 2015 (GMTR 7-10). Największe zmiany odnotowano w badaniu Pepin 2013, gdzie wartości GMT mieściły się w zakresie od 12 do 15. Odsetek serokonwersji w badaniach dotyczących osób dorosłych wynosił od 38,0% w badaniu Vesikari 2020 (ocena względem antygeny A/H1N1) do 74,5% w badaniu Pepin 2013 (ocena względem antygeny A/H3N2). Natomiast odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję wynosił co najmniej 96%. Odsetek osób z wielkością miana wskazującą na seroprotekcję wyjściowo wynosił od 55% do 92% (dane dla badań: Choi 2018, Sesay 2018 i Vesikari 2020).

W populacji dzieci szczepionka VaxigripTetra również zwiększała miano przeciwciał przeciwko określonym antygenom wirusa grypy. Najmniejszy wzrost miana odnotowano w badaniu Lu 2016 (GMTR 2-5), a największy, pomijając badania Pepin 2019, w badaniu Ojeda 2019 (GMTR 33 względem szczepu B/Yamagata). W badaniu

Pepin 2019 odnotowano wyraźnie większy od pozostałych badań wzrost miana przeciwciał – wartości GMTR wynosiły od około 32 do 275. Wynikać to może z faktu, że dzieci szczepione w ramach tego badania otrzymały dwie dawki szczepionki (w 6 z 8 pozostałych badań wszystkie osoby otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki), a ocenę prowadzono po dłuższym czasie od szczepienia niż w pozostałych badaniach (po 56 dniach). W badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci najniższy odsetek serokonwersji odnotowano w badaniu Liu 2016 20% względem antygenu A/H3N2 i 24% względem antygenu A/H1N1. Pozostałych badaniach odsetki serokonwersji były znacznie wyższe wynosząc w badaniu Ojeda 2019 92,2% dla antygenu B/Victoria oraz 91,9% dla antygenu A/H1N1, w populacji dzieci 3-8 lat. W badaniu Pepin 2019 odsetki serokonwersji wynosiły powyżej 88% dla każdego szczepu. Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu był wysoki i wynosił około 99%-100%. W badaniu Pepin 2016 podano również wartości seroprotekcji przed szczepieniem – wynosiły one od około 51% do 78%.

Tabela 20. Ocena immunogenności szczepionki VaxigripTetra

Badanie	Wiek osób uwzględnionych w badaniach	Antygeny uwzględnione w szczepionce	GMT po szczepieniu	GMTR	Odsetek serokonwersji	Odsetek seroprotekcji
Osoby dorosłe						
Cadorna-Carlos 2015	18-60 lat; rasa azjatycka - 67% rasa biała - 33%	A/H1N1: A/California/07/2009	bd	9,2	63,6	99,3
		A/H3N2: A/Victoria/210/2009	bd	7,3	59,	99,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	bd	10,0	66,5	100,0
		B/Yamagata: B/Florida/04/2006	bd	8,4	65,9	100,0
Choi 2018	18-60 lat; rasa azjatycka - 100%	A/H1N1: A/California/7/2009	583	4,1	39,7	99,5
		A/H3N2: A/South Australia/55/2014	483	11,6	72,4	98,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	737	3,97	46,2	100,0
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	1068	4,17	48,7	100,0
Pepin 2013	≥ 18 lat; rasa biała - 99%	A/H1N1: A/California/07/2009,	547	14,3	72,2	96,4
		A/H3N2: A/Victoria/210/2009	414	14,6	74,5	97,1
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	656	12,2	69,2	99,5
		B/Yamagata: B/Florida/04/2006	1534	13,2	73,9	99,6
Sesay 2018	wiek ≥ 18 lat; rasa biała – 99%	A/H1N1: A/California/7/2009,	608	9,8	64,1	98,2
		A/H3N2: A/Texas/50/2012	498	10,3	66,2	98,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	708	11,6	70,9	99,8
		B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012	1715	7,4	63,7	100,0
Vesikari 2020	wiek ≥ 18 lat; kobiety w 20-32 tygodniu ciąży, rasa bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015,	525	3,8	38,0	99,5
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	341	8,6	59,3	95,8
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	568	8,5	61,1	100,0
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	993	6,3	59,7	100,0
Populacja pediatryczna						
Cadorna-Carlos 2015	9-17 lat; rasa azjatycka - 67% rasa biała - 33%	A/H1N1: A/California/07/2009	bd	12,0	77,7	98,8
		A/H3N2: A/Victoria/210/2009	bd	7,5	61,8	100,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	bd	23,4	83,8	99,4
		B/Yamagata: B/Florida/04/2006	bd	19,4	84,8	99,4
Lu 2016	9-17 lat; rasa azjatycka 100%	A/H1N1: A/California/7/2009	589	2,3	24,0	100,0
		A/H3N2: A/Texas/50/2012	782	2,1	20,0	99,0
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	856	4,6	48,0	100,0
		B/Yamagata: B/Massachusetts/2/2012	1654	3,3	39,0	100,0

Badanie	Wiek osób uwzględnionych w badaniach	Antygeny uwzględnione w szczepionce	GMT po szczepieniu	GMTR	Odsetek serokonwersji	Odsetek seroprotekcji
Ojeda 2019	dzieci 6-35 mies.; rasa - bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015,	243,4	23,6	79,0	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	284,0	26,3	88,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	192,7	25,9	88,1	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	246,5	32,7	90,1	bd
	dzieci 3-8 lat; rasa - bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015,	658,6	14,2	91,9	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	1074,8	12,3	72,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	506,6	24,6	92,2	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	1084,3	19,7	84,0	bd
	dzieci 9-17 lat; rasa - bd	A/H1N1: A/Michigan/45/2015,	1304,4	5,2	54,4	bd
		A/H3N2: A/Hong Kong/4801/2014	1254,4	4,9	49,2	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	1768,0	11,4	73,9	bd
		B/Yamagata: B/Phuket/3073/2013	1429,0	7,4	60,9	bd
Pepin 2016	3-8 lat; rasa mieszana - 47,6%, rasa biała - 36,0%	A/H1N1: A/California/7/2009,	1304,4	5,2	65,7	98,7
		A/H3N2: A/Texas/50/2012	1254,4	4,9	64,8	99,8
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	1768,0	11,4	84,8	98,7
		B/Yamagata: B/Massachusetts/02/2012	1429,0	7,4	88,5	99,4
Pepin 2019	6-35 miesięcy; rasa azjatycka 55%, rasa biała – 19%	<u>sezon 2014/2015 (wyniki tylko dla Europy):</u>				
		A/H1N1:A/California/7/2009	609	34,9	87,0	bd
		A/H3N2:A/Texas/50/2012	740	63,4	96,6	bd
		B/Victoria: B/Brisbane/60/2008	511	92,5	97,3	bd
		B/ Yamagata: B/Massachusetts/02/2012	783	110	96,6	bd
		<u>sezon NH 2015/2016 (wyniki tylko dla Europy):</u>				
		A/H1N1: A/California/7/2009	698	53,6	92,6	bd
		A/H3N2: A/SouthAustralia/55/2014	517	36,9	97,0	bd
		B/Victoria B/Brisbane/60/2008	622	122	100,0	bd
		B/Yamagata B/Phuket/3073/2013	838	76,8	99,3	bd

W AKL wnioskodawcy można również odnaleźć wyniki mogące wskazywać na wielkość immunizacji noworodków matek, które otrzymywały szczepionkę VaxigripTetra w badaniu Vesikari 2020.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę danych z badania Pepin 2019 dotyczących bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu wykazano, że szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie większym o 29% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu oraz z większym o 42% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (<30 min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 28 dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń

niepożądanych występujących ≤ 180 dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu Pepin 2019

Oceniane zdarzenie	VaxigripTetra		Placebo		RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p
	n/N	%	n/N	%		
Natychmiastowe spodziewane* (<i>unsolicited</i>) zdarzenia niepożądane (< 30 min), w tym	1/1614	<0,1	2/1612	0,1	0,50 (0,05; 5,51) p=0,57	0,00 (0,00; 0,00) p=0,56
związane ze szczepieniem	1/1614	<0,1	1/1612	<0,1	1,00 (0,06; 15,98) p=1,00	0,00 (0,00; 0,00) p=1,00
Spodziewana* (<i>solicited</i>) reakcja występująca ≤ 7 dni po szczepieniu, w tym	1017/1592	63,9	921/1595	57,7	1,29 (1,12; 1,49) p<0,01	0,06 (0,03; 0,10) p<0,01
występująca w miejscu szczepienia	635/1591	39,9	508/1593	31,9	1,42 (1,23; 1,64) p<0,01	0,08 (0,05; 0,11) p<0,01
ogólnoustrojowa	772/1592	48,5	741/1595	46,5	1,09 (0,94; 1,25) p=0,25	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,25
Niespodziewane* (<i>unsolicited</i>) zdarzenie niepożądane występujące ≤ 28 dni po szczepieniu, w tym	1044/1614	64,7	1079/1612	66,9	0,90 (0,78; 1,05) p=0,18	-0,02 (-0,06; 0,01) p=0,18
związane ze szczepieniem	91/1614	5,6	96/1612	6,0	0,94 (0,70; 1,27) p=0,70	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,70
prowadzące do zakończenia leczenia w ramach badania	3/1614	0,2	0/1612	0,0	7,00 (0,36; 135,71) p=0,20	0,00 (0,00; 0,00) p=0,13
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące ≤ 180 dni po szczepieniu	68/1614	4,2	78/1612	4,8	0,87 (0,62; 1,21) p=0,39	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,39
Zgon**	4/1614	0,2	1/1612	<0,1	4,00 (0,45; 35,85) p=0,22	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,18
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania [^]	29/2718	1,1	31/2711	1,1	0,93 (0,56; 1,55) p = 0,79	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,79

*spodziewane reakcje były zgłaszane przez rodziców lub opiekunów dziecka, a niespodziewane były stwierdzane przez badacza;

**żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze szczepieniem

[^]w tym anafilaksja, zespół Guillana-Barrego, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu, drgawki gorączkowe, drgawki niegorączkowe, małopłytkowość i zapalenie naczyń

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu VaxigripTetra odnotowaną w badaniach oceniających wyłącznie immunogenność szczepionki. Ze względu na fakt, że wyniki te przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia nie zostaną one przytoczone w AWA, ale można je odnaleźć w AKL wnioskodawcy na stronach 81-90, rozdział 6.5.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analicyści Agencji nie odnaleźli innych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. W poniższym rozdziale zostaną zaprezentowane wyniki dwóch przeglądów systematycznych: Moa 2016 i Huang 2020, dotyczących porównania inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (QIV) względem inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV). Oba badania zostały opisane również w AKL wnioskodawcy. Populację w badaniu wtórnym Moa 2016 stanowiły osoby dorosłe, a w badaniu wtórnym Huang 2020 dzieci i młodzież.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Moa 2016 obejmował 5 randomizowanych badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek czterowalentnych z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi u dorosłych pacjentów.

Wyniki oceny immunogenności wykazały podobny efekt względem dwóch szczepów typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek. Wyniki badań wykazały przewagę szczepionek czterowalentnych względem szczepu B niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych. Wynik metaanalizy ryzyka względnego dla seroprotekcji względem szczepu B/Victoria nieobecnego w szczepionkach trójwalentnych wyniósł 1,14 (95%CI: 1,03; 1,25, p=0,008), a dla serokonwersji 1,78 (95%CI; 1,24; 2,55, p=0,002) i osiągnęły

próg istotności statystycznej. Wyniki metaanalizy danych dotyczących seroprotekcji i serokonwersji względem szczepu B/Yamagata również wykazały istotną statystycznie przewagę szczepionek QIV nad szczepionkami TIV bez tego szczepu, a wyniki ryzyka względnego dla seroprotekcji i serokonwersji wyniosły odpowiednio: 1,12 (95%CI: 1,02; 1,22, $p=0,01$) oraz 2,11 (95%CI: 1,51; 2,95, $p<0,001$).

Wyniki przeglądu systematycznego nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami QIV i TIV w zakresie miejscowych lub ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych ogółem występujących w okresie 7 dni od zaszczepienia. W badaniach nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem szczepionkami QIV i TIV. Ból w miejscu podania był raportowany częściej po zastosowaniu szczepionek QIV w porównaniu z TIV (RR=1,18 (95%CI: 1,03; 1,35, $p=0,02$)). Po 21 dniach od szczepienia najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (zarówno w grupie szczepionek cztero- jak i trójwalentnych) były zapalenie nosa i gardła, kaszel oraz ból jamy ustnej i gardła.

Zdaniem autorów badania Moa 2016 wyniki przeglądu wskazują na równoważną immunogenność szczepionek QIV i TIV względem serotypów występujących w obu typach szczepionek oraz większą immunogenność po zaszczepieniu szczepionką czterowalentną w stosunku do serotypu typu B występującego jedynie w szczepionce czterowalentnej.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Huang 2020 obejmował 9 randomizowanych badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek czterowalentnych z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi u dzieci i młodzieży.

Wyniki oceny immunogenności w podgrupie dzieci od 6 miesięcy do 3 lat wskazały na brak różnic między szczepionkami QIV a szczepionkami TIV zawierającymi linię B/Yamagata pod względem odsetka dzieci uzyskujących serokonwersję i seroprotekcję względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 oraz szczepu wirusa typu B/Yamagata. Ponadto szczepionki QIV w tej grupie dzieci skutkowały istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B/Victoria w porównaniu do szczepionki TIV zawierającej linię B/Yamagata (odpowiednio RR=4,74; 95%CI: 2,76; 8,14 i RR=2,41; 95%CI: 1,42; 4,10).

W grupie dzieci w wieku od 3 do 18 roku życia szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionkami TIV z linią B/Victoria skutkowały większym odsetkiem dzieci uzyskujących serokonwersję i seroprotekcję względem typu B/Yamagata, odpowiednio RR=2,30 (95%CI: 1,83; 2,88) i RR=1,16 (95%CI: 1,03; 1,30). Podobnie w przypadku porównania za szczepionkami TIV zawierającymi linię B/Yamagata, szczepionki QIV skutkowały większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem typu B/Victoria (odpowiednio RR=3,09, 95%CI: 1,99; 4,78; RR=1,72, 95%CI: 1,22; 2,41). Ponadto odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo przy zastosowaniu szczepionek QIV serokonwersji względem typu A/H3N2 w porównaniu ze szczepionkami TIV zawierającymi linię B/Victoria, RR = 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07). Dla pozostałych typów wirusa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między szczepionkami QIV i TIV.

W zakresie bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 18 lat zarówno QIV, jak i TIV charakteryzował się podobnym profilem bezpieczeństwa, z tą różnicą, że szczepionki QIV cechowały się istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu iniekcji do 7 dni po szczepieniu (RR=1,09; 95%CI: 1,02; 1,17; $p=0,02$).

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra zostało ocenione w 6 badaniach klinicznych z udziałem 3040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.

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

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24.

miesiący, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była drażliwość (32,3%). W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesiący do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było złe samopoczucie (26,8%).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

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

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci. Ponadto profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach. W populacji kobiet w ciąży częstość występowania miejscowych i ogólnych reakcji zgłaszanych w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki Vaxigrip była zgodna z częstościami obserwowanymi u osób dorosłych podczas badań klinicznych,

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana. W ChPL wskazano, że w przypadku działań niepożądanych o częstości nieznannej zostały one zgłoszone dobrowolnie po wprowadzeniu szczepionki VaxigripTetra do obrotu i dotyczą populacji o nieokreślonej wielkości i nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości.

Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych po stosowaniu szczepionki VaxigripTetra u dzieci i dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania u osób dorosłych	Częstość występowania u dzieci od 3 do 18 lat	Częstość występowania u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> • Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych 	<ul style="list-style-type: none"> • Niezbyt często: trombocytopenia 	-
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Rzadko: nadwrażliwość, reakcje alergiczne, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, uogólniony świąd, pokrzywka, świąd, rumień • Nieznana: reakcje anafilaktyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieznana: reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Niezbyt często: nadwrażliwość • Rzadko: reakcje alergiczne takie jak: uogólniony świąd, wysypka grudkowata • Nieznana: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	-	<ul style="list-style-type: none"> • Niezbyt często: marudzenie, niepokój 	-
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> • Bardzo często: ból głowy • Niezbyt często: zawroty głowy • Rzadko: parestezje, senność 	<ul style="list-style-type: none"> • Bardzo często: ból głowy • Niezbyt często: zawroty głowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Bardzo często: ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • Niezbyt często: uderzenia gorąca 	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania u osób dorosłych	Częstość występowania u dzieci od 3 do 18 lat	Częstość występowania u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> Rzadko: duszność 	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: biegunka, nudności 	<ul style="list-style-type: none"> Niezbyt często: biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu 	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> Rzadko: nadmierna potliwość 	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból mięśni Rzadko: ból stawów 	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból mięśni Niezbyt często: ból stawów 	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia Często: dreszcze, gorączka, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: zmęczenie, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia Rzadko: osłabienie, objawy grypopodobne, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia 	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: złe samopoczucie, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Często: gorączka, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: zmęczenie, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia 	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo często: drażliwość, utrata apetytu, nietypowy płacz, złe samopoczucie, gorączka, senność, ból /tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Często: dreszcze, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Rzadko: choroba grypopodobna, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: ChPL VaxigripTetra

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.
- 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.
- Szczepionka VaxigripTetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.
- Tak jak inne szczepionki, VaxigripTetra może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.
- Bierne uodpornienie: nie wszystkie niemowlęta poniżej sześciu miesięcy życia, urodzone przez kobiety szczepione podczas ciąży, będą chronione/
- U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji. Szczepionka VaxigripTetra została zarejestrowana w procedurze zdecentralizowanej (DCP) stąd brak jest danych o jej bezpieczeństwie na stronie EMA. Ponadto nie odnaleziono szczepionki VaxigripTetra na liście szczepionek dopuszczonych do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w populacji [REDACTED]

[REDACTED]. Celem analizy była również ocena [REDACTED]

[REDACTED] Za komparator w ramach oceny skuteczności klinicznej przyjęto placebo. Ocenę immunogenności przedstawiono wyłącznie dla ramienia badania, w którym stosowano szczepionkę VaxigripTetra.

W ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego Pepin 2019. W badaniu Pepin 2019 skuteczność kliniczną szczepionki VaxigripTetra oceniono względem placebo, a populację stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy. Ponadto w AKL przedstawiono wyniki oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra w badaniu Pepin 2019 oraz 8 badaniach klinicznych.

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki. Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, grypy potwierdzonej w badaniu RT-PCR jak i grypy potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak danych o wpływie szczepionki VaxigripTetra na zapobieganie zachorowaniom na grypę [REDACTED]. Ponadto ograniczeniem jest brak przyjęcia jako komparatora innych szczepionek czterowalentnych. Jednakże jak wskazał wnioskodawca w piśmie będącym uzupełnieniem analiz względem wymagań minimalnych nie ma opublikowanych badań klinicznych pozwalających na wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek 4-walentnych.

Na podstawie przedstawionych w AKL dowodów naukowych porównanie immunogenności szczepionek czterowalentnych i szczepionek trójwalentnych jest możliwe na podstawie dwóch przeglądów systematycznych Moa 2016 i Huang 2020. Wyniki oceny immunogenności szczepionek QIV i TIV w ramach powyższych przeglądów były zbliżone i wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych (Moa 2016), jak i dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia (Huang 2020), szczepionki QIV skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych.

W zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z placebo szczepionki VaxigripTetra wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu oraz wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (< 30 min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 28 dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 180 dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z dokumentem tekstowym analizy ekonomicznej (AE) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów objęcia refundacją apteczną produktu leczniczego VaxigripTetra [REDACTED]

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Przedstawiono dwa warianty tej analizy – populacyjny, uwzględniający populację docelową oraz wariant, w którym rozpatrywano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej.

Wyniki wariantu populacyjnego można odnaleźć w analizie wnioskodawcy. Przeliczenia analizy na poziom całej populacji wpływa proporcjonalnie na całkowite i inkrementalne wyniki i koszty porównywanych interwencji, nie wpływa jednak na wartość współczynników ICUR oraz ceny progowej ocenianej interwencji.

Porównywane interwencje

Jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego przyjęto brak szczepień.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych (od początku września do końca sierpnia następnego roku – jeden sezon epidemiczny grypy). Wnioskodawca uwzględnił ponadto skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą, lata życia.

Dyskontowanie

Z uwagi na nieuwzględnienie w modelu kosztów długookresowych nie przeprowadzono ich dyskontowania. Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 3,5% skumulowanych przyszłych lat życia oraz QALY, utraconych w wyniku zgonów występujących w jednym sezonie epidemiologicznym.

Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel, który jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu wnioskodawcy pierwotnie wykonanego dla warunków kanadyjskich (Chit 2015). Model ma strukturę prostego modelu statystycznego, w którym uwzględniono koszty i wyniki zdrowotne związane z grypą w horyzoncie rocznego „przeciętnego” sezonu epidemicznego grypy. W wariacie podstawowym modelu rozkład częstości występowania poszczególnych rodzajów wirusa grypy przyjęto na podstawie danych NIZP-PZH na sezon 2019/2020. W analizie wrażliwości dodatkowo testowano wariant, w którym przyjęto wyższą w porównaniu z wariantem podstawowym częstość występowania szczepu B wirusa (5% w analizie podstawowej, 25,7% w analizie wrażliwości).

W modelu uwzględniono następujące konsekwencje zdrowotne i/lub kosztowe:

- szczepienie przeciw grypie (koszt zaszczepienia),
- wizyta u lekarza (utrata użyteczności związana z chorobą),
- hospitalizacja związana z grypą (koszt pobytu w szpitalu),
- zgon związany z grypą.

Uproszczony schemat kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych z poszczególnymi zdarzeniami uwzględnionymi w modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 6. Schemat kosztów i konsekwencji z poszczególnymi stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

Liczba hospitalizacji i zgonów związanych z grypą

Liczbę zgonów wnioskodawca oszacował na podstawie ogólnoeuropejskiego projektu EuroMOMO. [Redacted content]

[Redacted content]

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt zakupu preparatu VaxigripTetra,
- koszt podania szczepionki,
- koszt leczenia grypy w warunkach POZ,
- koszt hospitalizacji związanej z przebiegiem grypy.

Koszt wnioskowanej technologii

Proponowana cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego VaxigripTetra wynosi 33,18 zł. Wnioskodawca przyjął, iż będzie on podlegał odpłatności w wysokości 50% limitu finansowania w ramach grupy limitowej 247.0, Szczepionki przeciw grypie. W związku z czym w obliczeniach przyjęto, że koszt preparatu VaxigripTetra dla świadczeniodawcy (NFZ) będzie wynosił 22,88 zł.

Tabela 23. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę VaxigripTetra

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
VaxigripTetra, szczepionka przeciwko grypie	33,18 PLN	45,76 PLN	45,76 PLN	22,88 PLN

Na dzień złożenia wniosku, żadna ze szczepionek przeciw grypie nie była objęta refundacją. Jednakże biorąc pod uwagę, iż w trakcie procedowania wniosku wraz z nowym obwieszczeniem MZ na dzień 1 września zostały objęte refundacją dwie szczepionki przeciw grypie w analizowanej populacji, zdaniem analityków Agencji powinny one zostać uwzględnione w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca został o tym poinformowany w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, jednak nie przedstawił pełnych uzupełnień. Warto podkreślić, że obecnie podstawą limitu w grupie limitowej 247.0, nadal pozostaje produkt VaxigripTetra, dlatego też przyjęty w AE koszt szczepionki dla NFZ i pacjenta pozostaje niezmienny.

Zestawienie kosztów wnioskowanej technologii oraz szczepionek refundowanych znajduje się w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

Koszt podania szczepionki

Koszt podania szczepionki przyjęto jako koszt wizyty u lekarza POZ związanej z wydaniem recepty na produkt leczniczy oraz koszt podania samego preparatu. Ponieważ podanie będzie się odbywało w ramach świadczenia podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), które są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną, zarówno jeden jak i drugi koszt wnioskodawca przyjął na poziomie 0 zł. Ponadto wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości, koszt wizyty POZ przyjął na podstawie analizy kosztów leczenia POChP w oparciu o publikację EY 2017. Koszt ten przyjęto na poziomie 38,44 zł.

Koszty leczenia grypy

Wnioskodawca koszt hospitalizacji z powodu grypy przyjął na poziomie średniej wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP D18 „Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe”, która wg publikowanych statystyk JGP z 2019 r. wynosi 5 002,55 zł.

W analizie wrażliwości testowano dodatkowo scenariusz minimalny i maksymalny. Wariant minimalny uwzględnia średnią wartość wyceny hospitalizacji dla alternatywnej grupy JGP S57 „Inne choroby wirusowe” w wysokości 1 374,66 zł. Wariant maksymalny uwzględnia koszt hospitalizacji w oparciu o analizę obciążenia społeczno-ekonomicznego grypą w populacji osób starszych w Europie Środkowo-Wschodniej - Kovács 2014, na poziomie 11 632,56 zł.

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy oraz leków dostępnych na receptę stosowanych w leczeniu przyczynowym grypy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił koszty leków OTC, które przyjęto na poziomie 24,44 zł.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej uwzględniono utratę QALY związaną z zachorowaniem na grypę wynoszącą 0,009 na podstawie badania Hollmann 2013. W modelu uwzględniono utratę QALY dla stanu grypy leczonej ambulatoryjnie.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

A. Wariant podstawowy wg wnioskodawcy (różna skuteczność szczepionki względem poszczególnych typów wirusa grypy)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy w zakresie analizy kosztów użyteczności porównującej szczepionkę VaxigripTetra z brakiem szczepień w wariantcie, w którym rozpatrywano pojedynczego zaszczepionego. Na koszt całkowity składa się zarówno zakup szczepionki, jak i koszt leczenia grypy.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej wariant wnioskodawcy – VaxigripTetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	VaxigripTetra		Brak szczepień	VaxigripTetra		Brak szczepień
	Bez RSS	Z RSS		Bez RSS	Z RSS	
Koszt szczepionki [PLN]	22,88			45,76		
Koszt całkowity [PLN]						
Koszt inkrementalny [PLN]						
Efekt [QALY]	-0,0557					
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [PLN/QALY]						

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio), RSS – instrument podziału ryzyka, QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wskazują, że stosowanie szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepień jest [redacted]. Wartość ICUR wyznaczona niezależnie od perspektywy analizy (NFZ czy wspólnej) znajduje się [redacted] obowiązującego progu opłacalności [redacted] co oznacza, że stosowanie tej technologii [redacted].

W rozdziale 4.2 AE wnioskodawcy zostały przedstawione również wyniki powyższej analizy w ujęciu populacyjnym.

B. Wariant podstawowy wg analityków Agencji (jednakowa skuteczność szczepionki względem wszystkich szczepów)

Wnioskodawca w swojej analizie w ramach wariantu podstawowego przyjął rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy A i B w sezonie 2019/2020 na podstawie danych NIZP-PZH. Biorąc pod uwagę sezonową zmienność występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy oraz nieznaną rozkład poszczególnych szczepów wirusa grypy w kolejnych sezonach epidemicznych założenie wnioskodawcy budzi wątpliwości i prowadzi do mało wiarygodnych oszacowań. Zdaniem Agencji zasadne byłoby uwzględnienie w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej skuteczności szczepionki VaxigripTetra jednakowej dla wszystkich szczepów wirusa grypy co wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono wyniki AE przy uwzględnieniu wspólnej skuteczności dla wszystkich szczepów wirusa grypy.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej wariant wg analityków Agencji – VaxigripTetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	VaxigripTetra		Brak szczepień	VaxigripTetra		Brak szczepień
	Bez RSS	Z RSS		Bez RSS	Z RSS	
Koszt szczepionki [PLN]	22,88			45,76		
Koszt całkowity [PLN]						

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	VaxigripTetra		Brak szczepień	VaxigripTetra		Brak szczepień
	Bez RSS	Z RSS		Bez RSS	Z RSS	
Koszt inkrementalny [PLN]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [PLN/QALY]						

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio), RSS – instrument podziału ryzyka, QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)

Przeprowadzone oszacowania z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki względem każdego szczepu wirusa grypy wykazały, że wartość ICUR w porównaniu z oszacowaniami z analizy podstawowej [redacted]. Jednakże i w tym wariancie stosowanie szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepień jest [redacted]. Wartość ICUR wyznaczona niezależnie od perspektywy analizy (NFZ czy wspólnej) znajduje się [redacted] obowiązującego progu opłacalności (147 024 PLN).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

A. Warianc podstawowy wg wnioskodawcy (różna skuteczność szczepionki względem poszczególnych typów wirusa grypy)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto szczepionki VaxigripTetra, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy o refundacji w wariancie z RSS wynosi: [redacted] oraz [redacted] odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Z kolei w wariancie nieuwzględniającym RSS cena progowa szczepionki wynosi: [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Oszacowana cena progowa z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej zarówno w wariancie uwzględniającym RSS jak i bez RSS jest [redacted] od zaproponowanej ceny zbytu netto.

B. Warianc podstawowy wg analityków Agencji (jednakowa skuteczność szczepionki względem wszystkich szczepów)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wg analityków Agencji wartość progowa ceny zbytu netto szczepionki VaxigripTetra w wariancie uwzględniającym RSS wynosi [redacted] oraz [redacted] odpowiednio z perspektywy płatnika i wspólnej. Z kolei w wariancie nieuwzględniającym RSS progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika i wspólnej. Warto podkreślić, że oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariancie uwzględniającym jednakową skuteczność szczepionki względem wszystkich szczepów są [redacted] w porównaniu od tych oszacowanych przez wnioskodawcę w zaproponowanym przez niego wariancie podstawowym, jednakże nadal [redacted] od ceny zaproponowanej.

Oszacowania ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W momencie składania wniosku nie było innych szczepionek przeciw grypie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym w ocenie wnioskodawcy nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Jednakże zgodnie z obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu refundowane są dwie szczepionki: Influvac Tetra i Fluenz Tetra. Ponieważ szczepionka VaxigripTetra nie ma udowodnionej w randomizowanych badaniach klinicznych wyższości nad refundowanymi szczepionkami przeciw grypie w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Nie odnaleziono dowodów, w których porównano by między sobą skuteczność szczepionek czterowalencyjnych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym w ramach niniejszych oszacowań przyjęto, że szczepionką o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest InfluvacTetra, gdyż jest tańsza od szczepionki Fluenz Tetra.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) szczepionki VaxigripTetra, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej szczepionki Influvac Tetra wynosi 37,80 zł. Wartość ta jest [redacted] niż oszacowana UCZ na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto szczepionki VaxigripTetra ([redacted]).

¹ 147 024 PLN / QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, natomiast nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości, choć model umożliwia przeprowadzenie takich oszacowań.

Poniżej przedstawiono warianty analizy wrażliwości, które najbardziej wpłynęły na oszacowany ICUR. Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5 AE wnioskodawcy.

[Redacted content]

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Tabela 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE, parametry o największym wpływie na wynik ICUR

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa płatnika			Perspektywa wspólna		
	ICUR – bez RSS [PLN]	ICUR – z RSS [PLN]	Zmiana względem sc. podstawowego	ICUR – bez RSS [PLN]	ICUR – z RSS [PLN]	Zmiana względem sc. podstawowego
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skuteczność szczepionek przeciw grypie	Minimalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Maksymalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba zgonów związana z gripą	Minimalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Maksymalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Utrata QALY z powodu epizodu grypy	Minimalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Maksymalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Brak dyskонтowania lat życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio), RSS – instrument podziału ryzyka, QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years), sc. - scenariusz

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wybór braku szczepień jako komparatora był poprawny. Jednakże wnioskodawca powinien porównać się również z innymi szczepionkami przeciw grypie zarejestrowanymi we wnioskowanym wskazaniu i dostępnymi w Polsce.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych (jeden sezon epidemiczny grypy). Jednakże uwzględnił przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą lata życia, które wydłużyły horyzont dla konsekwencji zdrowotnych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Wnioskodawca w oszacowaniach efektów uwzględnił skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą lata życia co powoduje niespójność w długości horyzontu dla kosztów i efektów.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont dla kosztów i z uwagi na krótki horyzont nie dyskontował kosztów. Jednakże utracone w wyniku zgonów związanych z grypą lata życia dyskontowano na poziomie 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator przyjął brak szczepienia argumentując to niską wyszczepialnością w Polsce, a także faktem, że na dzień złożenia wniosku [redacted] żadna szczepionka przeciw grypie nie była refundowana w analizowanej populacji. Jednakże z uwagi na fakt, iż w momencie składania wniosku refundacyjnego dla szczepionki VaxigripTetra dostępne były na rynku inne szczepionki przeciw grypie zarejestrowane do stosowania w populacji dzieci oraz osób dorosłych oraz ze względu, iż z obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2020 r. zostały objęte refundacją dwie szczepionki tj.: Influvac Tetra oraz Fluenz Tetra w analizowanej populacji, zdaniem analityków Agencji inne szczepionki przeciw grypie zarejestrowane we wnioskowanej populacji powinny również stanowić komparatory. Prośba o uwzględnienie innych szczepionek przeciw grypie jako komparatorów została bardzo pobieżnie przedstawiona w uzupełnieniu analiz przesłanym przez wnioskodawcę.

Jednym z ograniczeń struktury modelu jest uwzględnienie w efektach skumulowanych, utraconych lat życia z powodu zgonów związanych z grypą, co powoduje dużą niespójność w zakresie przyjętego dla efektów i kosztów horyzontu analizy. Zdaniem analityków Agencji, zasadnym byłoby przyjęcie rocznego horyzontu spójnie dla efektów i kosztów nie uwzględniając przy tym ww. parametru i w konsekwencji nie dyskontowanie efektów.

Ponadto ograniczeniem jest również uwzględnienie skuteczności szczepionki zależnej od typu wirusa grypy. Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego przyjął rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy w sezonie 2019/2020. Biorąc pod uwagę sezonową zmienność występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy uwzględnienie skuteczności szczepionki VaxigripTetra z podziałem na poszczególne szczepy wirusa grypy w przypadku niepewności częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa w kolejnych sezonach epidemicznych

prowadzi do mało wiarygodnych oszacowań. Zdaniem Agencji bardziej wiarygodne jest uwzględnienie skuteczności szczepionki VaxigripTetra jednakowej dla wszystkich szczepów wirusa grypy.

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenie związane ze strukturą modelu:

- w analizie wykorzystano model statyczny, który opiera się na pewnych upraszczających założeniach (horyzont jednego sezonu epidemicznego z założeniem wskaźników zachorowań i hospitalizacji z ostatniego sezonu grypowego).

Należy zaznaczyć, że w przypadku oceny opłacalności stosowania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym działająca przy ISPOR grupa robocza ISPOR's Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practice Task Force [ISPOR 2018] zaleca stosowanie modeli dynamicznych, które pozwalają przewidzieć wpływ szczepień również na osoby niezaszczone (herd immunity – odporność zbiorowiskowa), jak również zmianę w charakterystyce (np. strukturze wiekowej osób) zapadających na daną chorobę. Model dynamiczny jest również preferowany w analizach ekonomicznych dla szczepień przeciwko grypie przez WHO [Newall 2018].

5.3.2. Ocena danych wejściowych

Należy jednak zaznaczyć, iż pomimo przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań obejmujących całą wnioskowaną populację. Ponadto jak wskazał wnioskodawca „

Ponadto stanowi ograniczenie analizy stanowi brak wiarygodnych polskich danych dotyczących odsetka zgonów z powodu grypy. Jednakże jak wskazał wnioskodawca zgodnie z opinią konsultanta krajowego dane z europejskiego rejestru EuroMOMO, uwzględnione w AE, można uznać za najbardziej wiarygodne z dostępnych źródeł.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadził walidację modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. W powyższym celu przeprowadził testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości; testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych i dokonał analizy kodu programu (sprawdzanie poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel 2016). Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji.

Wnioskodawca przeprowadził także przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących oceny szczepionek przeciw grypie w porównaniu z brakiem szczepienia

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

A. Dodatkowy wariant analizy ekonomicznej

Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego zarówno dla efektów jak i dla kosztów bez uwzględnienia skumulowanych, utraconych w wyniku zgonów z powodu grypy przyszłych lat życia, z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem każdego typu wirusa grypy. Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia przy wyższych założeniach wskazały, że oszacowane wartości ICUR [redacted] niż wartości oszacowane w wariancie podstawowym wnioskodawcy. Ponadto w wariancie z perspektywy wspólnej bez RSS ICUR [redacted].

Tabela 29. Wyniki wariantu bez uwzględnienia skumulowanych, utraconych lat życia z powodu grypy oraz z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki względem każdego szczepu wirusa – VaxigripTetra vs brak szczepień

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	VaxigripTetra		Brak szczepień	VaxigripTetra		Brak szczepień
	Bez RSS	Z RSS		Bez RSS	Z RSS	
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]
Progowa cena zbytu netto [PLN]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]

B. Porównanie z refundowanymi komparatorami

Z uwagi na fakt objęcia refundacją dwóch szczepionek przeciw grypie od 1 września 2020 r. w analizowanej populacji (Influvac Tetra i Fluenz Tetra), poniżej przedstawiono oszacowania różnicy w kosztach stosowania szczepionki VaxigripTetra oraz refundowanych szczepionek Influvac Tetra i Fluenz Tetra.

Tabela 30. Zestawienie cen wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra oraz szczepionek refundowanych we wnioskowanej populacji

Szczepionka	CZN [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Kwota refundacji dla NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	33,18	45,76	45,76	bez RSS 22,88 [redacted]	22,88
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	35,00	47,83	45,76	22,88	24,95
Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	73,26	95,73	95,73	47,87	47,87

Skróty: CD – cena detaliczna, CZN – cena zbytu netto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

Proponowana przez wnioskodawcę cena szczepionki VaxigripTetra jest niższa od obecnie refundowanych szczepionek w analizowanym wskazaniu. W wariancie bez RSS koszt dla NFZ refundacji VaxigripTetra będzie taki sam jak szczepionki Influvac Tetra oraz o ok. 25 zł mniejszy niż refundacji szczepionki Fluenz Tetra. W wariancie z RSS szczepionka VaxigripTetra jest [redacted] od szczepionki Influvac Tetra o [redacted] a od Fluenz Tetra o [redacted]. Dla pacjentów szczepionka VaxigripTetra jest tańsza o 2,07 zł od szczepionki Influvac Tetra oraz o 24,99 zł od szczepionki Fluenz Tetra. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 31. Różnica w koszcie stosowania wnioskowanej szczepionki VaxigripTetra a szczepionek refundowanych we wnioskowanej populacji

Szczepionka refundowana	VaxigripTetra vs szczepionka refundowana		
	Perspektywa płatnika [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa pacjenta [PLN]
Influvac Tetra	bez RSS 0,00 / [REDACTED]	-2,07	-2,07
Fluenz Tetra	bez RSS -24,98/ [REDACTED]	-49,97	-24,99

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie oceniono efektywność kosztową refundacji szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z brakiem szczepień [REDACTED]. Zarówno wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy jak i wyniki analiz wrażliwości wskazały, że zastosowanie szczepionki VaxigripTetra [REDACTED].

Wnioskodawca w swojej analizie w ramach wariantu podstawowego uwzględnił skuteczność szczepionki VaxigripTetra różną dla poszczególnych szczepów wirusa grypy a rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy przyjął zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy A i B w sezonie 2019/2020 na podstawie danych NIZP-PZH. Zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę sezonową zmienność występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy oraz nieznaną rozkład poszczególnych szczepów wirusa grypy w kolejnych sezonach epidemicznych założenie wnioskodawcy prowadzi do mało wiarygodnych oszacowań, a wariant podstawowy powinien uwzględniać jednakową skuteczność szczepionki względem wszystkich szczepów wirusa grypy. Powyższy wariant został przeprowadzony przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości. W przypadku wariantu z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem wszystkich szczepów wirusa grypy wartość współczynnika ICUR [REDACTED] względem wariantu podstawowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę i z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY, a bez uwzględnienia RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY. Z kolei z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY, a bez uwzględnienia RSS [REDACTED] PLN/QALY. W otrzymanym wariantcie niezależnie od przyjętej perspektywy czy też RSS stosowanie szczepionki VaxigripTetra w miejsce braku szczepień jest [REDACTED].

W opinii Agencji oceniana analiza obarczona jest pewnymi ograniczeniami, które wpływają na wiarygodność przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań. Należą do nich m.in. przyjęty przez wnioskodawcę roczny horyzont, który uwzględnia skumulowane w przyszłych latach utracone w wyniku zgonów z powodu grypy lata życia oraz [REDACTED].

Zdaniem analityków Agencji najbardziej właściwym podejściem byłoby przeprowadzenie oszacowań w rocznym horyzoncie analizy zarówno dla efektów jak i dla kosztów bez uwzględnienia skumulowanych w przyszłych latach, utraconych w wyniku zgonów z powodu grypy lat życia, z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem każdego typu wirusa grypy. Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia przy powyższych założeniach wskazały, że z perspektywy płatnika publicznego ICUR w wariantcie z RSS wyniósł [REDACTED] a w wariantcie bez RSS wyniósł [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED] a w wariantcie bez RSS wyniósł [REDACTED]. Powyższe wartości są [REDACTED] niż wartości oszacowane w wariantcie podstawowym wnioskodawcy. Ponadto w wariantcie z perspektywy wspólnej bez RSS ICUR [REDACTED].

Ponadto kolejnym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie obecnie refundowanych w ocenianej populacji szczepionek przeciw grypie jako komparatorów i brak porównania z nimi. W ramach niniejszej AWA analitycy Agencji przeprowadzili porównanie kosztu stosowania szczepionki VaxigripTetra i kosztu stosowania szczepionki Influvac Tetra i Fluenz Tetra refundowanych we wnioskowanej populacji. Z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS koszt finansowania szczepionki VaxigripTetra będzie taki sam jak koszt finansowania szczepionki Influvac Tetra oraz o ok. 25 zł mniejszy od kosztu refundacji szczepionki Fluenz Tetra. W wariantcie z RSS szczepionka VaxigripTetra będzie [REDACTED] od szczepionki Influvac Tetra o [REDACTED] a od Fluenz Tetra o [REDACTED]. Dla pacjentów szczepionka VaxigripTetra jest tańsza o 2,07 zł od szczepionki Influvac Tetra oraz o 24,99 zł od szczepionki Fluenz Tetra.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale są zgodne z dokumentem tekstowym analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), w profilaktyce grypy sezonowej osób [redacted] w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący sezon grypowy 2020/2021 (począwszy od 1 września 2020 roku do sierpnia 2021 roku) i analogiczny sezon 2021/2022.

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano wpływ na wydatki NFZ oraz świadczeniobiorców dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego – który stanowi przedłużenie na lata 2020-2022 stanu istniejącego na dzień złożenia wniosku, tj. odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją szczepionki VaxigripTetra w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę;
- scenariusza nowego – który odpowiada sytuacji, w której szczepionka VaxigripTetra zostanie umieszczona w wykazie leków refundowanych w profilaktyce grypy sezonowej w populacji docelowej z poziomem odpłatności 50%. Założono, że w przypadku dostępności refundowanej szczepionki w tej populacji, pewna grupa osób dotychczas nieszczepiących się, zdecyduje się na zaszczepienie. [redacted]

Jednocześnie założono, że [redacted]

[redacted] Poniżej przedstawiono przyjęte w analizie wnioskodawcy rodzaje szczepionek przeciw grypie, kategorie ich dostępności i źródła finansowania w porównywanych scenariuszach: nowym i istniejącym.

Tabela 32. Dostępność szczepionek w porównywanych scenariuszach AWB (wariant podstawowy wnioskodawcy)

Scenariusz AWB	Sprzedaż apteczna	Świadczenie w ZOZ
Nowy	[redacted]	[redacted]
Istniejący	[redacted]	[redacted]

Skróty: ZOZ – Zakład Opieki Zdrowotnej, QIV – inaktywowane szczepionki czterowalentne

Warianty analizy

[Redacted text block]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted text block]

Podział rynku

[Redacted text block]

Tabela 33. Prognozowana liczba zaszczepionych osób w scenariuszu istniejącym analizy wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 34. Prognozowana liczba zaszczepionych osób w scenariuszu nowym analizy wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt zakupu szczepionki VaxigripTetra,
- koszty szczepionek poza systemem refundacji,
- koszty związane z leczeniem grypy,

Koszty wnioskowanej technologii i szczepionek poza systemem refundacji

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją produktu VaxigripTetra, cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi 33,18 zł. Wnioskodawca przyjął, iż będzie on podlegał odpłatności w wysokości 50% limitu finansowania w ramach istniejącej grupy limitowej. W związku z czym w obliczeniach przyjęto, że koszt preparatu VaxigripTetra dla NFZ będzie wynosił 22,88 zł.

Tabela 35. Cena detaliczna oraz koszt dla pacjenta za szczepionkę VaxigripTetra

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta
VaxigripTetra, szczepionka przeciwko grypie	33,18 PLN	37,62 PLN	45,76 PLN	22,88 PLN

Zestawienie kosztów szczepionek QIV przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Przyjęte w analizie wnioskodawcy koszty szczepionek QIV

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: ZOZ – Zakład Opieki Zdrowotnej, QIV – inaktywowane szczepionki czterowalentne

Koszt podania szczepionek

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy badania kwalifikacyjne do szczepienia oraz podanie szczepionek będą odbywać się w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej i rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną za każdego pacjenta z aktywnej listy. W związku z tym w analizie wnioskodawcy przyjęto zerowy koszt podania szczepionki.

Koszty leczenia grypy i hospitalizacji

W analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnił kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy, ponieważ preparaty stosowane w łagodzeniu jej objawów są dostępne bez recepty i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego.

Jako koszt hospitalizacji związanych z powikłaniami pogrypowymi przyjęto średnią wycenę hospitalizacji w ramach grypy D18 wg publikowanych statystyk JGP za 2019 r., wynoszącą 5 002,55 zł.

Wszystkie założenia kosztowe są tożsame z przyjętymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy i zostały szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Dodatkowy efekt zdrowotny

Wnioskodawca w analizie zakłada dodatkowe efekty zdrowotne w populacji docelowej związane z zakładanym zwiększeniem wyszczepialności po wprowadzeniu szczepionki VaxigripTetra na wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Zakładane dodatkowe efekty dla wariantu podstawowego przedstawiono w tabeli poniżej. Zakładane przez wnioskodawcę dodatkowe efekty zdrowotne wynikają bezpośrednio z założeń przyjętych w ramach analizy ekonomicznej. Ograniczenia tych założeń zostały opisane w ramach oceny analizy ekonomicznej w niniejszej AWA.

Tabela 37. Dodatkowe efekty zdrowotne założone w wariantcie podstawowym analizy

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	291 372	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min – max)		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (wariant podstawowy)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]			
	z RSS		bez RSS	
	2020/2021	2021/2022	2020/2021	2021/2022
Scenariusz istniejący				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV (Influvac Tetra)				
Hospitalizacje				
Razem				
Scenariusz nowy				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV (Influvac Tetra)				
Hospitalizacje				
Razem				
Wydatki inkrementalne				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV (Influvac Tetra)				
Hospitalizacje				
Razem				

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (wariant podstawowy)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]			
	z RSS		bez RSS	
	2020/2021	2021/2022	2020/2021	2021/2022
Scenariusz istniejący				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV				
Hospitalizacje				
Razem				
Scenariusz nowy				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV				
Hospitalizacje				
Razem				
Wydatki inkrementalne				
Koszt VaxigripTetra				
Pozostałe szczepionki QIV				
Hospitalizacje				
Razem				

Warianty skrajne analizy (minimalny i maksymalny) wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. 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	Należy jednak wziąć pod uwagę, że nadchodzącym sezonie więcej osób niż zwykle może wykazać chęć zaszczepienia przeciw grypie ze względu na panującą pandemię wirusa SARS-CoV-2. Tym samym może wzrosnąć odsetek osób szczepionych ogółem.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	AWB przeprowadzono w horyzoncie pierwszych dwóch jednorocznych sezonów grypowych, tj. 2020/2021 i 2021/2022. Jednakże warto zauważyć, że przyjęta

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		długość horyzontu może być niewystarczająca do odnotowania równowagi na rynku.
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?	NIE	<p>Obecnie w Polsce dostępne są również inne szczepionki przeciw grypie: <i>Influvac Tetra</i>, <i>Fluarix Tetra</i>, <i>Fluenz Tetra</i>. [redacted] obecnie finansowana przez NFZ (od 1 września 2020 roku) są szczepionki <i>Influvac Tetra</i> (w populacji osób od 18 do 64 roku życia) oraz <i>Fluenz Tetra</i> (u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia).</p> <p>[redacted]</p> <p>Ponadto wątpliwość budzi założenie, że programy profilaktyki grypy jednostek samorządu terytorialnego nie są realizowane dla populacji od 6. miesiąca życia do 65. r.ż. Założenie to może nie być właściwe, ponieważ w analizowanych przez Agencję projektach PPZ były też grupy uwzględniające osoby poniżej 65 r.ż.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	<p>W AWB porównano konsekwencje związane z wprowadzeniem finansowania preparatu VaxigripTetra [redacted] w zdefiniowanej populacji docelowej z brakiem finansowania przez NFZ szczepień przeciw grypie w tej populacji.</p> <p>[redacted]</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zaproponowane przez wnioskodawcę dostawy szczepionek przedstawione we wniosku pokrywają zapotrzebowanie oszacowane w scenariuszu podstawowym AWB. Jednakże w opinii analityków Agencji prognozowane zapotrzebowanie na szczepionkę VaxigripTetra może być znacznie niedoszacowane.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego), ale nie testował wpływu innych parametrów w ramach analizy wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- *W analizie podstawowej nie uwzględniano także kosztu leków stosowanych w przebiegu grypy. Preparaty stosowane w łagodzeniu objawów grypy (leki o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła, mukolityki i środki o działaniu przeciwkaszlowym) są dostępne bez recepty (kategoria OTC) i nie stanowią kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Należy podkreślić, że upraszczające pominięcie w analizie podstawowej kosztów tych leków jest założeniem konserwatywnym z perspektywy pacjentów, gdyż skutkuje zmniejszeniem oszczędności w ramieniu stosującym interwencję skuteczniejszą w zapobieganiu grypy (tj. szczepionkę czterowalentną).*
- [Redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted]). Zdaniem

analityków wzrost ten może być dużo większy ze względu na panującą obecnie pandemię wirusa SARS-Cov-2, która może skłonić wiele osób do zaszczepienia się przeciw grypie.

W analizowanej populacji od 1 września 2020 roku refundowane są dwie szczepionki: Influvac Tetra (w populacji osób od 18. do 64 roku życia) oraz Fluenz Tetra (w populacji dzieci od 24. do 60. miesiąca życia). Ponadto część osób z populacji docelowej korzysta ze szczepień różnymi szczepionkami przeciw grypie za pośrednictwem programów samorządowych dedykowanych mieszkańcom określonego obszaru lub coraz bardziej rozpowszechnionych prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych.

Tym samym

przeprowadzone oszacowania nie odpowiadają w pełni obecnej sytuacji na rynku, jednakże pokazują obciążenia związane z objęciem refundacją szczepionki VaxigripTetra dla proponowanej wielkości dostaw.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny analizy.

- [redacted]
- [redacted]

W obu wariantach analizy wnioskodawca zakłada dodatkowe efekty zdrowotne uzyskane poprzez wprowadzenie szczepionki VaxigripTetra na listę leków refundowanych. Przedstawiono je w poniższej tabeli. Zakładane przez wnioskodawcę dodatkowe efekty zdrowotne wynikają bezpośrednio z założeń przyjętych w ramach analizy ekonomicznej. Ograniczenia tych założeń zostały opisane w ramach oceny analizy ekonomicznej w niniejszej AWA.

Tabela 42. Dodatkowe efekty zdrowotne założone w scenariuszu minimalnym i maksymalnym analizy wnioskodawcy

Wydatki w scenariuszach:	Sezon 2020/2021	Sezon 2021/2022
Wariant minimalny		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 43. Wyniki AWB (koszty inkrementalne) - wariant minimalny i maksymalny analizy wnioskodawcy

Wariant analizy	Koszty inkrementalne			
	z RSS		bez RSS	
	2020/2021	2021/2022	2020/2021	2021/2022

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

A. Wariant z uwzględnieniem ceny szczepionki Influvac Tetra wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 roku

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne koszty wg tego scenariusza.

Tabela 44. Wyniki analizy wg scenariusza w ramach obliczeń własnych analityków Agencji

Wariant analizy	Koszty inkrementalne			
	z RSS		bez RSS	
	2020/2021	2021/2022	2020/2021	2021/2022

W wariantcie uwzględniającym cenę szczepionki Influvac Tetra wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 roku wydatki z perspektywy wspólnej

B. Wariant przy uwzględnieniu jednakowej skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem wszystkich typów wirusa grypy

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego VaxigripTetra [REDACTED] w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii [REDACTED] ze środków publicznych, prognozowane dodatkowe wydatki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantach podstawowym [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił obliczenia wyników scenariuszy skrajnych analizy, które wykazały, że [REDACTED]

Największe niepewności założeń modelu BIA, związane są z szacowanym wzrostem wyszczepialności w populacji docelowej spowodowanym wejściem na listę refundacyjną czterowalentnych szczepionek przeciw grypie. [REDACTED]

[REDACTED]. Wartości te mogą się być zaniżone biorąc pod uwagę, że nadchodzącym sezonie więcej osób niż zwykle może wykazać chęć zaszczepienia przeciw grypie ze względu na panującą pandemię wirusa SARS-CoV-2.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę wnioskodawcy wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu.

Tabela 45. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego mechanizmu oszczędności

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika na leki refundowane na liście A [zł]
Stan aktualny (aktualne warunki refundacji na liście A)	
Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania	
Uwolnione środki rocznie [zł]	

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki VaxigripTetra (inaktywowana szczepionka przeciw grypie) we wskazaniu: [redacted] lub w szerszym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: VaxigripTetra, influenza vaccine i QIV.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacja refundacyjna dla szczepionki VaxigripTetra

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2019 (Australia)	Komitet PBAC uznał za zasadne uwzględnienie na liście refundacyjnej produktu leczniczego VaxigripTetra wśród pacjentów w wieku do 6 mies. do <5 rż oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy, w tym osób w wieku ≥ 65 lat, osób w wieku ≥ 6 mies. z grupy ryzyka wystąpienia komplikacji po zakażeniu wirusem grypy, Aborygeni i ludność wyspy Cieśniny Torresa w wieku ≥ 6 mies oraz kobiety w ciąży. Uzasadnienie: Decyzję oparto na doniesieniach naukowych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z placebo Ponadto, w populacji pacjentów 6 mies. – 5 r.ż. interwencja okazała się efektywna kosztowo. W porównaniu do innych szczepionek czterowalentnych inaktywowanych produkt VaxigripTetra jest nie gorszy (non-inferior) przy analogicznym dawkowaniu.
HAS 2018 (Francja)	Rada agencji HAS znana za zasadne objęcie refundacją ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu z poziomem finansowania wynoszącym 65%. Produkt leczniczy VaxigripTetra był oceniany we wskazaniu rejestracyjnym czyli u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B. Uzasadnienie: Zdaniem ekspertów, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej szczepionki VaxigripTetra oczekuje się, że oceniana interwencja będzie miała korzystny wpływ na zachorowalność i śmiertelność niemowląt i dzieci zagrożonych powikłaniami grypy. W konsekwencji wydaje się, że VaxigripTetra w analizowanej populacji docelowej pomoże zaspokoić medyczne potrzeby w zakresie zapobiegania tej infekcji i jej powikłaniom.

HAS - Haute Autorité de Santé

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.08.2020 r., znak PLR.4500.786.2020, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: „

Problem zdrowotny

Grypa (ICD-10: J09, J10, J11) jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Jednym z rodzajów grypy jest grypa sezonowa, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia).

Dane na temat liczby zachorowań, podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z powodu grypy publikowane są przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Szczyt zachorowań w Polsce ma zwykle miejsce między styczniem a marcem. Wskazuje się jednak na możliwość zaniżenia ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza.

Zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2017 r. odnotowano łącznie 5 043 287 zgłoszonych zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę, a w 2018 r. zgłoszono 5 239 585 takich przypadków. Na podstawie danych NIZP-PZH średnia zapadalność na grypę (zachorowania i podejrzania zachorowania) na 100 tys. ludności w ciągu roku 2017 wynosiła 36,20 przypadków, natomiast w 2018 r. 37,93 przypadków. W okresie epidemicznym (tj. 1 październik 2017 do 30 kwietnia 2018) zapadalność wyniosła 55,16 przypadków na 100 tys. ludności.

Zgodnie z danymi NIZP-PZH, zgony z powodu grypy lub jej powikłań najczęściej odnotowuje się w populacjach osób w wieku 40-64 lata oraz powyżej 65 r.ż. W sumie, w latach 2009-2016 odnotowano 460 zgonów z powodu grypy, z czego najwięcej w roku 2013 (115 przypadków) oraz 2016 (103 przypadki). Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce ciężko jest oszacować. W opinii ekspertów klinicznych raportowane liczby zgonów nie odzwierciedlają rzeczywistej śmiertelności z powodu grypy, która jest znacznie wyższa. Jedną z głównych przyczyn może być fakt, że jako przyczyna zgonu może być odnotowywana jednostka chorobowa stanowiąca powikłanie pogrypowe lub stan występujący na skutek zaostrzenia istniejącej już choroby w wyniku infekcji grypowej.

Grypa jest chorobą, której występowanie można skutecznie ograniczyć poprzez wdrożenie odpowiedniej profilaktyki, na którą składają się:

- stosowanie szczepień ochronnych,
- izolowanie pacjentów chorych na grypę oraz przestrzeganie zasad higieny,
- stosowanie leków przeciwwirusowych.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę jest stosowanie szczepionek przeciwgrypowych zawierających antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Dla osób dorosłych w Polsce dostępne aktualnie są szczepionki czterowalentne, które zawierają dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B. **W przypadku szczepień przeciwko grypie istotne jest, aby w szczepionkach stosowanych w danym sezonie grypowym szczepy wirusa grypy były zgodne z zaleceniami opracowanymi w Europejskiej Agencji Leków na podstawie badań WHO.**

Aby zmniejszyć zapadalność na grypę, a tym samym ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, ważne jest uzyskanie wysokiego poziomu wyszczepialności, który wg niektórych źródeł powinien wynosić co najmniej 75% w grupach ryzyka oraz wśród pracowników ochrony zdrowia. Wyniki badań oceniających wpływ kampanii społecznych na poziom wyszczepialności społeczeństwa wskazują, że doniesienia medialne tj. telewizyjne czy

prasowe promujące szczepienia oraz zwiększające świadomość na temat szczepień zdają się przyczyniać do zwiększenia poziomu wyszczepienia osób dorosłych. Dlatego jak podkreślają autorzy badań Yoo 2010 i Shropshire 2013, aby uzyskać szerszy zasięg szczepień przeciw grypie należy zadbać o **zintegrowane podejście informujące o szczepieniach**, w tym wykorzystujące środki masowego przekazu, celem promowania szczepień i zwiększania wiedzy na ich temat.

Zmaksymalizowanie poziomu wyszczepienia przeciw grypie może być szczególnie ważne w dobie panującej obecnie epidemii wirusa SARS-CoV-2. Nakładająca się epidemia wirusa SARS-CoV-2 oraz wirusa grypy może stanowić ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Doniesienia z badań obserwacyjnych sugerują, że **szczepienie przeciw grypie może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby COVID-19**. Badacze ze Stanów Zjednoczonych wykazali, że szczepienie przeciw grypie może wpływać na zmniejszenie śmiertelności z powodu COVID-19 w populacji osób powyżej 65 r.ż. Natomiast wyniki analizy danych z Brazylii wskazały, pacjenci którzy niedawno otrzymali szczepionkę przeciw grypie, mieli średnio o 8% mniejszą szansę konieczności zastosowania leczenia na oddziale intensywnej terapii (95%CI: 0,86; 0,99), 18% mniejszą szansę konieczności zastosowania inwazyjnego wspomaganego oddychania (95%CI: 0,74, 0,88) oraz o 17% mniejszą szansę zgonu (95%CI: 0,75; 0,89). Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe publikacji są przedrukami (preprint) i nie były jeszcze poddane ocenie.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy za komparator przyjęto brak szczepienia (placebo). Wyrób komparatora jest zasadny. Jednakże z uwagi na obecność na rynku w momencie składania wniosku refundacyjnego dla szczepionki VaxigripTetra również innych szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz refundację od 1 września 2020 r. szczepionki Influvac Tetra i Fluenz Tetra, w ocenie analityków Agencji komparatorami dla szczepionki VaxigripTetra powinny być również z inne szczepionki przeciw grypie, szczególnie refundowane.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej opisano 9 prób klinicznych dla szczepionki VaxigripTetra. Wyłącznie w jednym randomizowanym badaniu klinicznym Pepin 2019 przeprowadzono oprócz oceny immunogenności i bezpieczeństwa również ocenę skuteczności klinicznej. W badaniu Pepin 2019 populację stanowiły dzieci w wieku 6-35 miesięcy, a skuteczność kliniczną oceniono względem placebo. Zarówno w badaniu Pepin 2019 jak i w pozostałych badaniach oceniono immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki, w większości badań względem szczepionki trójwalentnej. W AKL immunogenność przedstawiono wyłącznie dla ramienia interwencji. Ponadto bezpieczeństwo z badań innych niż Pepin 2019 przedstawiono również wyłącznie dla ramienia interwencji.

W badaniu Pepin 2019 w populacji dzieci w wieku od 6. do 35. miesiąca życia wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki VaxigripTetra w porównaniu z placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez dowolny wirus grypy typu A lub B, jak i typy wirusa grypy podobne do właściwych dla szczepionki. Powyższe wyniki zostały uzyskane zarówno dla grypy potwierdzonej laboratoryjnie, grypy potwierdzonej w badaniu RT-PCR jak i grypy potwierdzonej w hodowli wirusa. Skuteczność szczepionki była co najmniej na poziomie 50%.

Analiza przypadków wirusa grypy potwierdzonych laboratoryjnie wykazała, że szczepionka VaxigripTetra była znamienne lepsza od placebo w zakresie zapobiegania grypie wywołanej przez: dowolny typ wirusa typu A (skuteczność szczepionki, VE=55,75%), typ A(H1N1) (VE=74,98%), typ A(H3N2) (VE=48,50%), dowolny wirus grypy typu B (VE=45,24%) oraz typ B linii Yamagata (VE=58,70%), ale nie była istotnie statystycznie lepsza względem zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną wirusem typu B linii Victoria (VE=39,95%).

W badaniu Pepin 2019 wykazano ponadto, że szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia grypy związanej z ostrym zapaleniem ucha środkowego (RR=31,28%), związanej z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych (RR=21,76%), związanej z wizytą w szpitalu (RR=40,80%) oraz związanej z zastosowaniem antybiotyków (RR=39,20%).

Wyniki badań dotyczących immunogenności wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych jak i w populacji dziecięcej obserwowano wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom poszczególnych szczepów wirusa grypy. Wartości GMTR, czyli stosunku wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT) po szczepieniu do wartości wyjściowej, różniły się pomiędzy badaniami, a najwyższe wartości uzyskano w badaniu Pepin 2019. Wynikać to może z faktu, że dzieci szczepione w ramach badania Pepin 2019 otrzymały dwie dawki szczepionki (w 6 z 8 pozostałych badań wszystkie osoby otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki), a ocenę prowadzono po dłuższym czasie od szczepienia niż w pozostałych badaniach. W populacji osób dorosłych odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję wynosił co najmniej 96% (odsetek osób z wielkością miana wskazującą na

seroprotekcję wyjściowo wynosił od 55% do 92%). Odsetek dzieci z seroprotekcją po szczepieniu był również wysoki i wynosił około 99%-100%.

Warto wspomnieć, że wnioskodawca w ramach AKL opisał również dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Moa 2016 i Huang 2020, dotyczące porównania inaktywowanych szczepionek czterowalentnych (QIV) względem inaktywowanych szczepionek trójwalentnych (TIV). Populację w badaniu wtórnym Moa 2016 stanowiły osoby dorosłe, a w badaniu wtórnym Huang 2020 dzieci i młodzież. Wyniki oceny immunogenności szczepionek QIV i TIV w ramach powyższych przeglądów były zbliżone i wskazały, że zarówno w populacji osób dorosłych (Moa 2016), jak i dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia (Huang 2020), szczepionki QIV skutkują podobnym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem dwóch szczepów wirusa grypy typu A: H1N1 oraz H3N2 i jednego szczepu typu B zawartego w obu typach szczepionek oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem serokonwersji i seroprotekcji względem szczepu B niewystępującego w szczepionkach trójwalentnych.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak danych o wpływie szczepionki VaxigripTetra na zapobieganie zachorowaniom na grype [redacted]. Ponadto ograniczeniem jest brak przyjęcia jako komparatora innych szczepionek czterowalentnych. Jednakże jak wskazał wnioskodawca w piśmie będącym uzupełnieniem analiz względem wymagań minimalnych nie ma opublikowanych badań klinicznych pozwalających na wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek 4-walentnych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Pepin 2019 wykazano, że szczepionka VaxigripTetra w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie większym o 29% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu oraz z większym o 42% ryzykiem wystąpienia spodziewanej reakcji w ciągu ≤ 7 dni po szczepieniu występującej w miejscu szczepienia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (<30 min po szczepieniu), niespodziewanych zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 28 dni po szczepieniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących ≤ 180 dni po szczepieniu, zgonów oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

W ChPL VaxigripTetra wskazano, że w badaniach rejestracyjnych większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych). W podgrupie dzieci w wieku poniżej 24. miesięcy, najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim była drażliwość (32,3%). W podgrupie dzieci w wieku od 24. miesięcy do ukończenia 35. miesiąca najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim było złe samopoczucie (26,8%). Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca dokonał porównania szczepionki VaxigripTetra z brakiem szczepień. Zarówno wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy jak i wyniki analiz wrażliwości wskazały, że zastosowanie szczepionki VaxigripTetra [redacted]

Wnioskodawca w wariancie podstawowym analizy uwzględnił skuteczność szczepionki VaxigripTetra różną dla poszczególnych szczepów wirusa grypy a rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy przyjął zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy A i B w sezonie 2019/2020 na podstawie danych NIZP-PZH. Z uwagi na dużą zmienność rozkładu poszczególnych szczepów wirusa grypy w kolejnych sezonach epidemicznych analitycy Agencji powyższe założenie uznali za mało wiarygodne i jako wariant podstawowy uznali jednej z wariantów analizy wrażliwości uwzględniający jednakową skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem wszystkich szczepów wirusa grypy. W ramach powyższego wariantu ICUR z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS wyniósł [redacted] PLN/QALY, a bez uwzględnienia RSS wyniósł [redacted] PLN/QALY. Z perspektywy wspólnej ICUR z uwzględnieniem RSS wyniósł [redacted] PLN/QALY, a bez uwzględnienia RSS [redacted] PLN/QALY. Wartość ICUR względem wariantu podstawowego wnioskodawcy [redacted] Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wg analityków Agencji wartość progowa ceny zbytu netto (CZN) szczepionki VaxigripTetra w wariancie uwzględniającym RSS wniesie [redacted] [redacted] oraz [redacted] odpowiednio z perspektywy płatnika i wspólnej. Z kolei w wariancie nieuwzględniającym RSS progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] oraz [redacted] odpowiednio dla perspektywy płatnika i wspólnej. Oszacowane CZN są [redacted] od wnioskowanej.

W opinii Agencji oceniana analiza obarczona jest pewnymi ograniczeniami, które wpływają na wiarygodność przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań. Należą do nich m.in. przyjęty przez wnioskodawcę roczny

horyzont, który uwzględnia skumulowane w przyszłych latach utracone w wyniku zgonów z powodu grypy lata życia oraz [REDACTED].

Zdaniem analityków Agencji najbardziej właściwym podejściem byłoby przeprowadzenie oszacowań w rocznym horyzoncie analizy zarówno dla efektów jak i dla kosztów bez uwzględnienia skumulowanych w przyszłych latach, utraconych w wyniku zgonów z powodu grypy lat życia, z uwzględnieniem jednakowej skuteczności szczepionki VaxigripTetra względem każdego typu wirusa grypy. Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia przy powyższych założeniach wskazały, że z perspektywy płatnika publicznego ICUR w wariantcie z RSS wyniósł [REDACTED] a w wariantcie bez RSS wyniósł [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS ICUR wyniósł [REDACTED], a w wariantcie bez RSS wyniósł [REDACTED]. Powyższe wartości są [REDACTED] niż wartości oszacowane w wariantcie podstawowym wnioskodawcy. Ponadto w wariantcie z perspektywy wspólnej bez RSS ICUR [REDACTED].

Kolejnym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie obecnie refundowanych w ocenianej populacji szczepionek przeciw grypie jako komparatorów i brak porównania z nimi. W ramach niniejszej AWA analitycy Agencji przeprowadzili porównanie kosztu stosowania szczepionki VaxigripTetra i kosztu stosowania szczepionki Influvac Tetra i Fluenz Tetra refundowanych we wnioskowanej populacji. Proponowana przez wnioskodawcę cena szczepionki VaxigripTetra jest niższa od obecnie refundowanych szczepionek w analizowanym wskazaniu i zgodna z ceną VaxigripTetra widniejącą na Obwieszczeniu MZ na 1 września 2020 r. Z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS koszt finansowania szczepionki VaxigripTetra będzie taki sam jak koszt finansowania szczepionki Influvac Tetra oraz o ok. 25 zł mniejszy od kosztu refundacji szczepionki Fluenz Tetra. W wariantcie z RSS szczepionka VaxigripTetra będzie [REDACTED] od szczepionki Influvac Tetra o [REDACTED] a od Fluenz Tetra o [REDACTED]. Dla pacjentów szczepionka VaxigripTetra jest tańsza o 2,07 zł od szczepionki Influvac Tetra oraz o 24,99 zł od szczepionki Fluenz Tetra.

W momencie składania wniosku nie było innych szczepionek przeciw grypie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym w ocenie wnioskodawcy nie zachodziły okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Jednakże zgodnie z obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu refundowane są dwie szczepionki: Influvac Tetra i Fluenz Tetra. Ponieważ szczepionka VaxigripTetra nie ma udowodnionej w randomizowanych badaniach klinicznych wyższości nad refundowanymi szczepionkami przeciw grypie w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Nie odnaleziono dowodów, w których porównano by między sobą skuteczność szczepionek czterowalentnych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym w ramach oszacowań przyjęto, że szczepionką o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest InfluvacTetra.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) szczepionki VaxigripTetra, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej szczepionki Influvac Tetra wynosi 37,80 zł. Wartość ta jest [REDACTED] niż oszacowana UCZ na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto szczepionki VaxigripTetra ([REDACTED]).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie jej pacjentom za odpłatnością 50%. Jednocześnie założono, że [REDACTED]

Wyniki AWB wykazały, iż podjęcie decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii [REDACTED] ze środków publicznych, będzie skutkować dodatkowymi wydatkami z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie podstawowym [REDACTED]

W scenariuszu

W ocenie analityków Agencji największe niepewności założeń modelu BIA, związane są z szacowanym wzrostem wyszczepialności w populacji docelowej spowodowanym wejściem na listę refundacyjną czterowalentnych szczepionek przeciw grypie.

Wartości te mogą się być zaniżone biorąc pod uwagę, że nadchodzącym sezonie więcej osób niż zwykle może wykazać chęć zaszczepienia przeciw grypie ze względu na panującą pandemię wirusa SARS-CoV-2.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla szczepionki VaxigripTetra przygotowane przez HAS i PBAC. W 2018 r. Rada agencji HAS uznała za zasadne objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra we wskazaniu rejestracyjnym czyli u dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia w celu zapobiegania grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A i dwa typy wirusa grypy B z poziomem finansowania wynoszącym 65%. Natomiast PBAC w 2019 r. uznał za zasadne uwzględnienie na liście refundacyjnej produktu leczniczego VaxigripTetra wśród pacjentów w wieku do 6 mies. do <5 rż oraz wśród chorych z grupy ryzyka wystąpienia powikłań infekcji grypy, w tym osób w wieku ≥ 65 lat, osób w wieku ≥ 6 mies. z grupy ryzyka wystąpienia komplikacji po zakażeniu wirusem grypy, Aborygeni i ludność wyspy Cieśniny Torresa w wieku ≥ 6 mies oraz kobiety w ciąży.

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z zaleceniami WHO 4-walentne szczepionki przeciw grypie, które są produkowane z wykorzystaniem wirusów grypy namnażanych na zarodkach jaj kurzych, w sezonie epidemicznym 2020/2021 powinny zawierać antygeny szczepów spokrewnionych ze szczepami:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09,
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2),
- B/Washington/02/2019 (linia Victoria),
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Z uwagi na objęcie refundacją od dnia 1 września 2020 r. szczepionki przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) Fluenz Tetra w populacji dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz czterowalentnej szczepionki przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowanej Influvac Tetra w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży, powinny one stanowić refundowane komparatory dla wnioskowanej interwencji. Ponadto należy zaznaczyć, że w momencie składania wniosku refundacyjnego dla szczepionki VaxigripTetra dostępne były na rynku inne szczepionki przeciw grypie zarejestrowane do stosowania w populacji dzieci oraz osób dorosłych, które część osób kupowało z własnych środków alternatywnie dla VaxigripTetra. Ze względu na powyższe szczepionki inaktywowane 3 i 4-walentne oraz szczepionkę donosową należałoby uwzględnić jako komparatory w analizach..</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił innych szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych i/lub refundowanych w analizowanej populacji jako komparatorów. Jedynym właściwym komparatorem w ocenie wnioskodawcy jest brak szczepienia. [redacted]</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (AWB)		
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej przyjęto rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy A i B w sezonie 2019/2020 na podstawie danych NIZP-PZH. Biorąc pod uwagę sezonową zmienność występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy, o czym wspomina sam wnioskodawca, przyjęcie do oszacowań częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy na podstawie jednego sezonu epidemicznego budzi wiele wątpliwości. Ponadto uwzględnienie w analizie ekonomicznej skuteczności szczepionki VaxigripTetra z podziałem na poszczególne szczepy wirusa grypy w przypadku niepewności częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa w kolejnych sezonach epidemicznych również budzi wątpliwości i prowadzi do mało wiarygodnych oszacowań. Zdaniem Agencji zasadne byłoby uwzględnienie w wariantcie podstawowym analizie ekonomicznej skuteczności szczepionki VaxigripTetra jednakowej dla wszystkich szczepów wirusa grypy, zgodnej z wynikami badania Pepin 2019.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca pozostawił swój wariant analizy ekonomicznej jako podstawowy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej szacowanie kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono w różnych horyzontach czasowych. Koszty szacowano dla jednego sezonu epidemicznego, natomiast w ramach szacowania efektów uwzględniono skumulowane z kolejnych lat, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia. Przeprowadzone w powyższy sposób oszacowania są niezgodne z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, zgodnie z którymi horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Proszę o przeprowadzenie obliczeń w horyzoncie czasowym jednakowym dla szacowania efektów i kosztów</p>	NIE	W modelu wnioskodawcy oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne występujące w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy, uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

W ramach wszystkich analiz:

- w analizach nie uwzględniono jako komparatorów innych szczepionek przeciw grypie, w tym refundowanych w analizowanej populacji Influvac Tetra i Fluenz Tetra.

Analiza kliniczna:

- wyniki oceny immunogenności szczepionki VaxigripTetra przedstawiono wyłącznie dla interwencji co uniemożliwia porównanie wyników z odpowiedzią immunologiczną po zastosowaniu szczepionek trójwalentnych, stanowiących komparator w badaniach RCT oceniających immunogenność. Podejście takie wynika z przyjęcia jako komparatora braku szczepienia, jednak nie daje pełnych informacji o odpowiedzi immunologicznej wnioskowanej szczepionki.

Analiza ekonomiczna:

- w analizie uwzględniono roczny horyzont jednakże jednocześnie uwzględniono w ramach efektów skumulowane, utracone lata życia z powodu zgonów związanych z grypą, co powoduje dużą niespójność pomiędzy okresem analizy danych dla kosztów i efektów;
- nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości oraz nie przedstawiono argumentacji dla jej braku;
- nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu oraz nie wskazano czy podjęto próbę jej przeprowadzenia.

Analiza wpływu na budżet:

- w analizie nie uwzględniono kosztów wszystkich szczepionek przeciw grypie dostępnych na rynku w ramach analizowanej populacji, w tym refundowanych;
- nie przeprowadzono pełnej analizy wrażliwości, przedstawiono jedynie oszacowania w ramach scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cadorna-Carlos 2015** Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, Eizenberg P, Hall S, Dupuy M, Hutagalung Y, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33(21):2485-2492
- Choi 2018** Choi WS, Noh JY, Lee J, Choi JY, Lee JS, Kim MS, Kim HS, Bang J, Lavis N, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in adults 18-60 years of age in the Republic of Korea. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):587-592
- Gresset-Bourgeois 2018** Gresset-Bourgeois V, Leventhal PS, Pepin S, Hollingsworth R, Kazek-Duret MP, De Brujn I, Samson SI. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (VaxigripTetra™). *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1):1-11
- Huang 2020** Huang C, Fu X, Zhou Y, Mi F, Tian G, Liu X, Wu J, Ding C, Yan D, Li L, Yang S. Comparison of the immunogenicity and safety of quadrivalent and tetravalent influenza vaccines in children and adolescents. *Vaccine* 2020; 38(6):1332-1344
- Lu 2016** Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: A phase III open-label trial. *Trails Vaccinology* 2016; 5:48-52
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. (2016) Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 34(35):4092–4102.
- Montomoli 2018** Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancchetti E. Immunogenicity and Safety of the New Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Vaxigrip Tetra: Preliminary Results in Children ≥6 Months and Older Adults. *Vaccines (Basel)* 2018; 6(1)
- Ojeda 2019** Ojeda J, Arredondo JL, Salcedo P, Paredes-Paredes M, Dupuy M, Petit C, Chabanon AL, Rivas E, Gurunathan S, De Bruijn I, Pepin S. Immunogenicity and safety of a multi-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine in individuals aged 6 months to 17 years: a randomized phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(6):1380-1384.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine* 2013; 31(47):5572-5578
- Pepin 2016** Pepin S, Szymanski H, Rochin Kobashi IA, Villagomez Martinez S, González Zamora JF, Brzostek J, Huang LM, Chiu CH, Chen PY, Ahonen A, et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(12):3072-3078
- Pepin 2019** Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, Montellano M, Bravo L, Santos J, de Castro JA, Rivera-Medina DM, Cutland C, Ariza M, Diez-Domingo J, Gonzalez CD, Martín-Torres F, Papadopoulou-Alataki E, Theodoridou M, Kazek-Duret MP, Gurunathan S, De Bruijn I. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1876-1884
- Pepin 2019a** Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine* 2019; 37(13):1885-1888.
- Sesay 2018** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018; 14(3):596-608
- Vesikari 2020** Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymir C, Lavis N, Chabanon AL, Gresset-Bourgeois V. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: a randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(3):623-629

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACIP 2019** Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2019-20 Summary of Recommendations. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm> [dostęp z 23.09.2020]
- ACoG 2018** <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/04/influenza-vaccination-during-pregnancy> [dostęp z 23.09.2020]
- ECDC 2020** <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/risk-groups> [dostęp z 23.09.2020]
- HAS 2018** https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere [data dostępu 17.09.2020 r.]
- HAS 2019** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084029/fr/influvac-tetra [data dostępu 17.09.2020 r.]
- JCVI 2020** Arghittu, A., Dettori, M., Azara, A., Gentili, D., Serra, A., Contu, B., & Castiglia, P. (2020). Flu Vaccination Attitudes, Behaviours, and Knowledge among Health Workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 3185.

- KLR 2019** Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Wytyczne kolegium lekarzy rodzinnych w Polsce: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Pozyskano z: <https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/pl> [dostęp z: 23.09.2020]
- Komunikat GIS** Komunikat głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 [data dostępu: 16.09.2020 r.]
- NACI 2020/2021** National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021.html#List1> [dostęp 08.09.2020]
- NICE 2018** <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103/chapter/Recommendations> [dostęp z 23.07.2020]
- PTD 2020** Araszkiewicz, A., Bandurska-Stankiewicz, E., Budzyński, A., Cypryk, K., Czech, A., Czupryniak, L. & Gajewska, D. (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020—Stanowisko PTD. Diabetologia Praktyczna, 6(1), 1-106.
- RPE 2019** Flu forum – doroczna debata ekspertów (2019). Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020. Pozyskano z: <http://ptwack.org.pl/2019/09/30/rekomendacje-polskich-ekspertow-dotyczace-profilaktyki-grypy-w-sezonie-epidemicznym-2019-2020/> [dostęp z: 23.09.2020]
- WHO 2020** <https://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/> [dostęp 10.09.2020]

Pozostałe publikacje

- AOTMiT 2019** Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej. AOTMiT http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_gryp_y.pdf. [dostęp z 23.09.2020]
- AWA nr OT.4330.10.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Fluenz Tetra we wskazaniu „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”. maj 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/065/AWA/65_AWA_OT_4330_10_2019_Fluenz_Tetra_2019.05.24.pdf [data dostępu 16.09.2020 r.]
- Bekkat-Berkani 2016** Bekkat-Berkani R, Ray R, Chandrasekaran V, et al, Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines, VOL. 15, NO. 2, 201–214, Expert Review of Vaccines, 2016.
- ChPL VaxigripTetra** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra
- Dymek-Skoczynska 2012** Dymek-Skoczynska A, Stanisławska J, Drozd E, Talarska D, Szczepienia przeciw grypie u osób w wieku podeszłym – czynniki determinujące decyzję pacjentów, Nowiny Lekarskie 2012, 81, 1, 21–25.
- Fink 2020** Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. 29.06.2020 <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20142505> [data dostępu 23.09.2020]
- GUS 2020** Prognoza ludności Polski <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> [dostęp z 30.08.2020]
- Hollmann 2013** Hollmann M. et al.; Impact of Influenza on Health-Related Quality of Life among Confirmed (H1N1)2009 Patients; PLoS ONE 2013 8(3): e60477
- ISPOR 2018** Mauskopf J. et al.; ISPOR Task Force Report, Economic Analysis of Vaccination Programs; Value in Health 21 (2018) 1133-1149
- Iuliano 2018** Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., ... & Wu, P. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet, 391(10127), 1285-1300.
- Kovács 2014** Kovács G, Kovács G, Kaló Z, Kaló Z, Jahnz-Rozyk K, Jahnz-Rozyk K, Kyncl J, Kyncl J, Csohan A, Csohan A, Pistol A, Pistol A, Leleka M, Leleka M, Kipshakbaev R, i in. (2014) Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries. Human Vaccines & Immunotherapeutics 10(2):428–440.
- Kuchar 2017** Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, Sawiec P. Grypa. W: XI, Choroby zakaźne. D. Wybrane choroby wirusowe, Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 2363-2369
- Newall 2018** Newall A. et al.; WHO guide on the economic evaluation of influenza vaccination; Influenza Other Respi Viruses. 2018;12:211–219.
- NIZP-PZH 2020** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Szczepionka przeciwko grypie. Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/>, [dostęp z dn. 23.09.2020]
- Makowiec-Dyrda 2016** Makowiec-Dyrda, M., & Tomasiak, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.
- OECD 2018** Organisation for Economic Cooperation and Development. (2018). Influenza vaccination rates. Pozyskano z: <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm>, [dostęp z 23.09.2020]
- Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy** Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy . Szczepienia w aptekach. <http://opzg.pl/aktualnosci/szczepienia-w-aptkach/125> [Dostęp: 16.09 2020 r.]

Report AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej, Warszawa, kwiecień 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tehn_art_48aa_profilaktyka_grypy.pdf [data dostępu 16.09.2020 r.]
Rekomendacja nr 90/2017	Rekomendacja nr 90/2017 z dnia 28.12.2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 90/2017 w sprawie oceny leku VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/REK/RP_VaxiGrip_90_2017_KW.pdf [data dostępu 06.08.2020]
Shropshire 2013	Shropshire A, M, Brent-Hotchkiss R, Andrews U, K, Mass Media Campaign Impacts Influenza Vaccine Obtainment of University Students, Journal of American College Health, vol. 61, no. 8, 2013.
Stanowisko RP nr 163/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku VaxigripTetra - czterowalentna szczepionka przeciw grypie, kod EAN: 5909991302108, we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/SRP/U_50_560_stanowisko_163_VaxigripTetra_art_35.pdf [data dostępu 06.08.2020]
Szczekliak 2018	Szczekliak, A. (2018). Interna Szczekliaka 2018. Medycyna Praktyczna.
WHO 2018	World Health Organization. (2018). Influenza (Seasonal). Fact sheets. Pozyskano z: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal) , [dostęp z 23.09.2020]
Wojtyniak 2018	Wojtyniak, B., Goryński, P. (2018). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
Yoo 2010	Yoo B-K, Holland M, L, Bhattacharya J, et al., Effects of Mass Media Coverage on Timing and Annual Receipt of Influenza Vaccination among Medicare Elderly, HSR: Health Services Research 45:5, Part I (October 2010).
Zanettini 2020	Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. 24.06.2020 https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817 [dostęp z 20.09.2020]

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet płatnika. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. VaxigripTetra czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. Aestimo. Wersja 1.0. Kraków 2020
- Załącznik 6. Pismo wnioskodawcy w sprawie uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie) względem wymagań minimalnych