



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Influvac Tetra
(szczepionka przeciw grypie, antygen
powierzchniowy, inaktywowana)**

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
i przeznaczeń

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.7.2023

Data ukończenia: 14 kwietnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Viatrix Healthcare Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Viatrix Healthcare Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Viatrix Healthcare Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome)
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CV	szczepienie kontrolne (ang. control vaccine)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GIS	Główny Inspektor Sanitarny
GMFI	średnia geometryczna wzrostu miana (ang. Geometric Mean Fold Increase)
GMR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anty-HA (ang. (Geometric Mean Titre Ratio)
GMT	średnia geometryczna mian przeciwciał anty-HA (ang. Geometric Mean Titer)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H	hemaglutynina
HAS	Haute Autorité de Santé
HI	zahamowanie hemaglutynacji (ang. hemagglutination-inhibition)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IIV4-HD	inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (ang. quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine)
IIV4-SD	inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (ang. quadrivalent standard-dose inactivated influenza vaccine)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAIV	szczepionka żywa atenuowana (ang. Live Attenuated Influenza Vaccine)
LCI	laboratoryjnie potwierdzona grypa (ang. laboratory-confirmed influenza)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MAEs	zdarzenia niepożądane objęte opieką medyczną (ang. Medically Attended Adverse Events)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	neuraminidazyna
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NCI	nowe choroby przewlekłe (ang. New Chronic Illnesses)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NI	hamowanie neuraminidazy (ang. neuraminidase inhibition)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NNV	liczba osób, która musi być zaszczepiona by uniknąć jednego zachorowania (Number Needed to Vaccinate)
NOP	niepożądany odczyn poszczenienny
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
PTMR//PTW/OPZG	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
QIV	czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
TEAEs	AEs zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events)
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. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
VE	skuteczność szczepionki / efektywność rzeczywista szczepionki (ang. (Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness)
VN	neutralizacja wirusa (ang. virus neutralisation)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	35
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	36
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	39
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne	47
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3. Komentarz Agencji	60

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	62
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy.....	62
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	62
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	66
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2. Wyniki analizy progowej	67
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości.....	67
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	68
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	70
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	71
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	73
5.4. Komentarz Agencji	73
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	74
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy.....	74
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	74
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	77
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	78
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy	79
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	80
6.4. Komentarz Agencji	81
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	82
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11. Kluczowe informacje i wnioski	88
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
13. Źródła.....	95
14. Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.03.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.421.2023.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 37,69 PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Viartis Healthcare Limited
Irlandia, Dublin 15, Dublin,
Damastown Industrial Park, Mulhuddart

Wnioskodawca:

Viartis Healthcare Limited
Irlandia, Dublin 15, Dublin,
Damastown Industrial Park, Mulhuddart

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.03.2023 r., znak PLR.4500.421.2023.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 15.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampulko strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.03.2023 r., znak OT.423.0.7.2023.8.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.04.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu zdrowotnego. Influvac Tetra® – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku od szóstego miesiąca. [REDACTED]
Wersja 1.0. Kraków, marzec 2023.
- Analiza wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej. Influvac Tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 miesiąca. [REDACTED]
Wersja 1.0. Kraków, marzec 2023.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana. 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352
Kod ATC	J07BB02, szczepionka przeciw grypie
Substancja czynna	<p>Antygeny powierzchniowe wirusa grypy (inaktywowane) (hemaglutynina i neuraminidaza) odpowiadające następującym szczepom *:</p> <p>A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09–podobny szczep (A/Victoria/2570/2019, IVR-215) 15 m krogramów HA**</p> <p>A/Darwin/9/2021 (H3N2)–podobny szczep (A/Darwin/9/2021, SAN-010) 15 m krogramów HA**</p> <p>B/Austria/1359417/2021–podobny szczep (B/Austria/1359417/2021, BVR-26) 15 m krogramów HA**</p> <p>B/Phuket/3073/2013–podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki) 15 m krogramów HA**</p> <p>w dawce 0,5 ml</p> <p>* namnażane w zarodkach kurzych pochodzących ze zdrowych stad</p> <p>** hemaglutynina</p> <p>Szczepionka ta jest zgodna z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang.WHO) (dla półkuli północnej) i zaleceniami UE na sezon 2022/2023.</p> <p>Influvac Tetra może zawierać pozostałości jaj kurzych (takie jak albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehydu, bromku cetylotrimetyloamoniowego, polisorbátu 80 lub gentamycyny, które są stosowane w czasie procesu wytwarzania.</p>
Droga podania	<p>Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio.</p> <p>Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy, lub mięsień naramienny u dzieci w wieku od 36 miesięcy i u dorosłych.</p> <p>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania: Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową. Przed użyciem wstrząsnąć. Sprawdzić wizualnie przed podaniem.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Influvac Tetra daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Influvac Tetra wytwarzany według tego samego procesu co trójwartentna szczepionka Influvac, indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, hemagglutination-inhibition) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale używa się go do pomiaru aktywności szczepionki.</p> <p>Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń:</p> <p>Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy.</p> <p>Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dorośli: 0,5 ml.</p>

	<p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Influvac Tetra.</p>
--	---

Źródło: ChPL Influvac Tetra

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 wrzesień 2017 r. (URPL) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maj 2022 r. Typ procedury: DCP (Procedura zdecentralizowana, ang. Decentralized Procedure).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy. Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu*	Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji. Istotne zidentyfikowane ryzyka: brak Istotne potencjalne ryzyka: brak Brakujące informacje: brak Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktów leczniczych do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktów leczniczych Influvac i Influvac Tetra. Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktów leczniczych Influvac i Influvac Tetra.

Źródło: ChPL Influvac Tetra; Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych Influvac i Influvac Tetra (szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana) – dostępne na stronie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 31.03.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka Influvac Tetra nie była przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu. AOTMiT oceniało szczepionkę Influvac Tetra w 2020 roku we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku¹	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 czterowalentna 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.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku²	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.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/162/SRP/U_33_250_17082020_s_56_Influvac_Tetra.pdf [dostęp: 31.03.2023 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/162/REK/RP_56_2020.pdf [dostęp: 31.03.2023 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	37,69 PLN (1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca (247.0, Szczepionki przeciw grypie)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra obejmuje:

- Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.
Influvac Tetra jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 miesięcy.
Influvac Tetra powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r. szczepionka Influvac Tetra jest objęta refundacją we wskazaniu:

- Profilaktykę 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.

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

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Influvac Tetra w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej (247.0, Szczepionki przeciw grypie). Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena leku jest zgodna z obecnie obowiązującą ceną leku wskazaną w Obwieszczeniu MZ.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

J09 Grypa wywołana przez zidentyfikowany wirus grypy ptasiej

J10 Grypa wywołana zidentyfikowanym wirusem:

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

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

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

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

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

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

J11 Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

J11.0 Grypa z zapaleniem płuc wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

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

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

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

J11.8 Grypa z innymi objawami wywołana niezidentyfikowanym wirusem:

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

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/3819.choroby_ukladu_oddechowego [dostęp: 31.03.2023 r.];
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/druki/2016/MZ-56_2016.pdf [dostęp: 31.03.2023 r.]

Etjopatogeneza

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

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

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

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

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

Czynniki ryzyka zakażenia:

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

Okres wylegania i zakaźności: okres wylegania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni). Okres zakaźności u dorosłych to 1 dzień przed i do 5 dni po wystąpieniu objawów (czasem nawet do 10 dni), a u małych dzieci kilka dni przed i ≥ 10 dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z ciężkim upośledzeniem odporności mogą wydalac wirusa grypy nawet przez kilka miesięcy. Krótki okres wylegania i zmienność antygenowa wirusów (przede wszystkim wirusa grypy A) sprawiają, że odporność nabyta jest przejściowa.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Nagle wystąpienie objawów:

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

U osób starszych głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3–7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo.

Powikłania

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

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

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

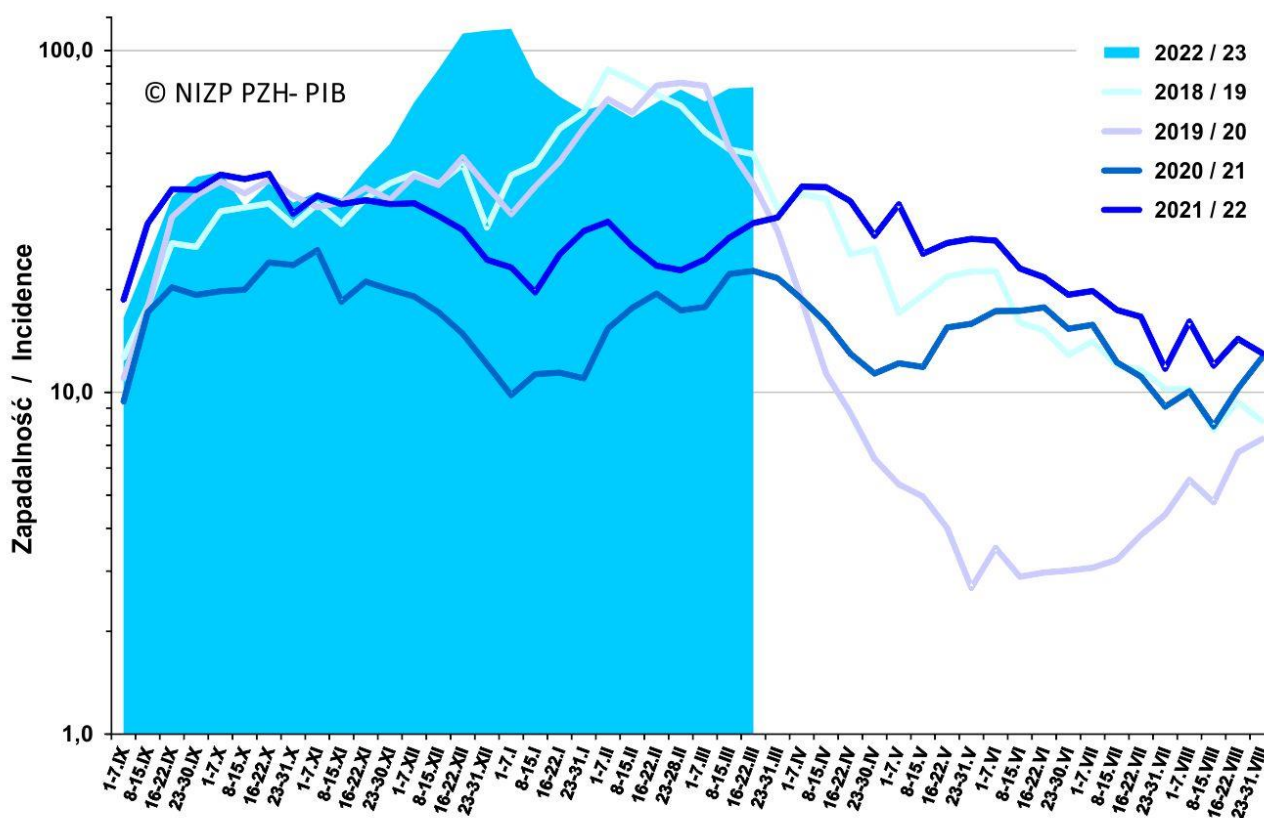
Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.1>, [dostęp: 31.03.2023 r.]

Epidemiologia

Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 2021 roku [NIZP 2022], liczba zachorowań na grypę i liczba podejrzeń zachorowania na grypę ogółem wyniosła 2 973 793 (zapadalność 7 792,5 / na 100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 7 992 osób (0,27% wszystkich chorujących). W 2021 nie odnotowano przypadków grypy ptaków typu A/H5 lub A/H5N1 u ludzi.

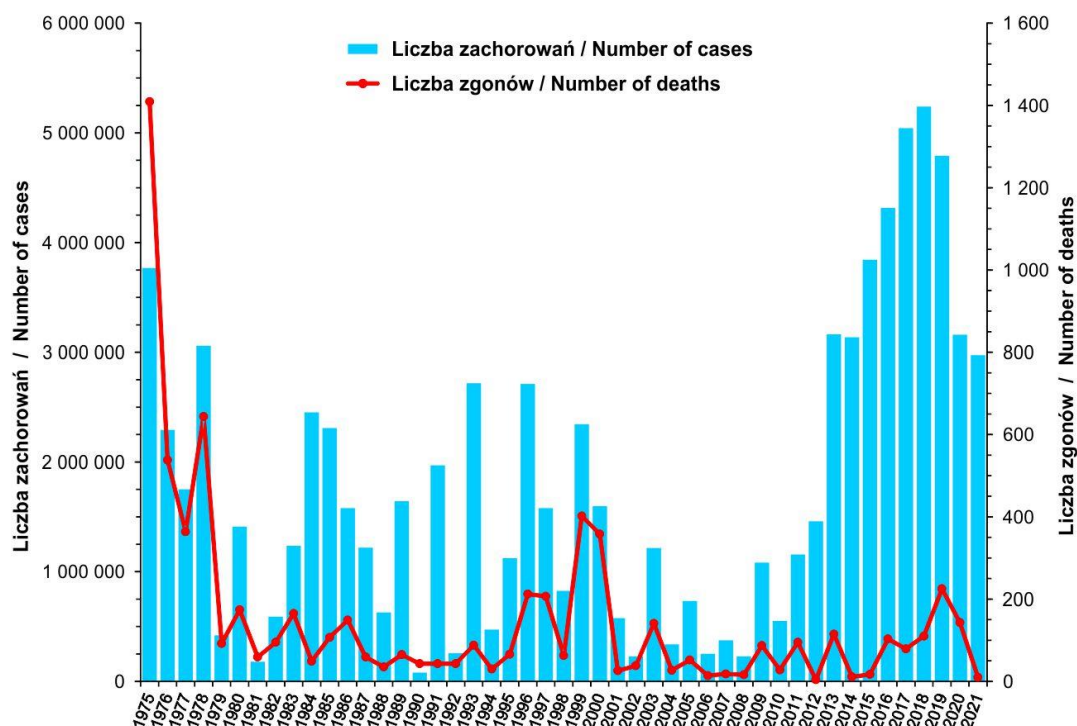
W biuletynie wskazano także, że w 2020 roku z powodu grypy umarły 143 osoby (z czego 82 z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *S. pneumoniae*, a 3 osoby z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *H. influenzae*).

Na poniższych rysunkach przedstawiono aktualne (na dzień 31.03.2023 r.) dane dot. zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a także dot. liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz liczbę zgonów z powodu grypy w latach 1975-2021 publikowane przez NIZP.



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

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 31.03.2023 r.]



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

Źródło: <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> [dostęp: 31.03.2023 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane GUS

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

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

Wyszczepialność

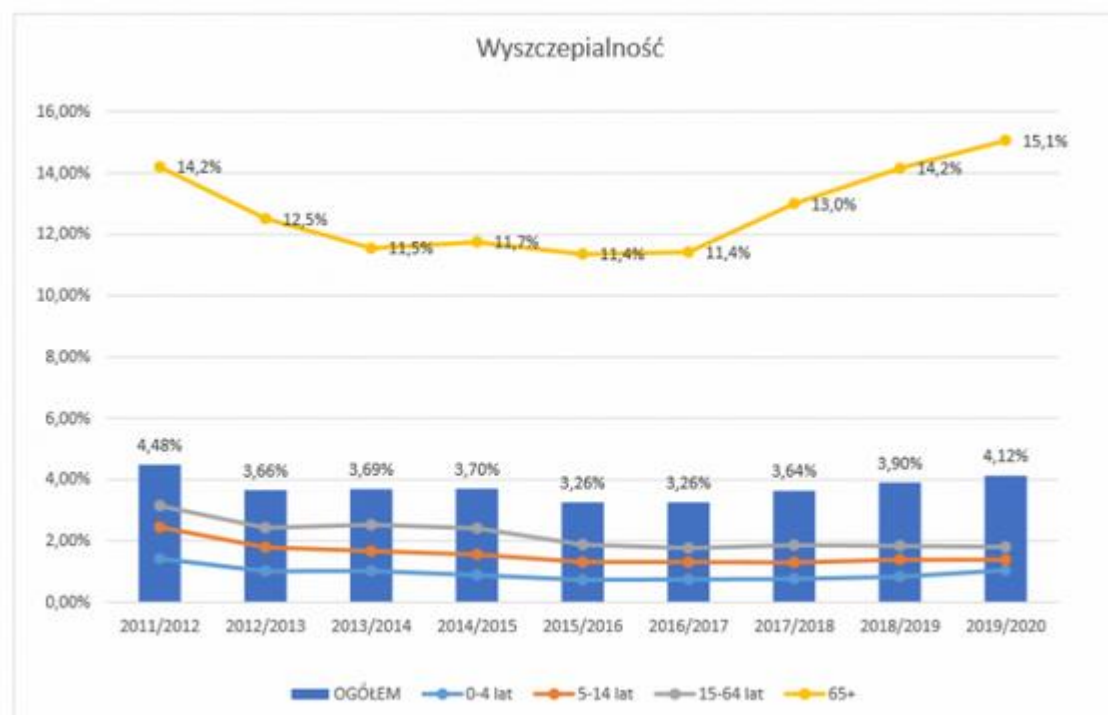
Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy³ w sezonie 2022/2023 zostało zrealizowanych około 2,1 mln szczepień (wyszczepialność na poziomie ok. 5,7% populacji) co oznacza 19% spadek względem poprzedniego sezonu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

³ <https://opzq.pl/spadek-liczby-szczepien-przeciw-grypie-w-sezonie-2022-2023-o-niemal-20-ekspertki-konieczne-jest-skrocenie-sciezki-pacjenta-i-zmiany-systemowe/> [dostęp: 03.04.2023 r.]

Zgodnie z danymi Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy⁴ wyszczepialność na grypę w poszczególnych grupach wiekowych jest różna. Największy poziom zaszczepienia przeciw grypie obserwowana jest u osób powyżej 65 r.ż. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



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

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób, u których zastosowano szczepionkę przeciw grypie, liczby zrefundowanych szczepionek oraz kosztów poniesionych na ich refundację w latach 2018-2021. Dane za rok 2022 na temat liczby zrefundowanych szczepionek oraz kosztów poniesionych na ich refundację uzupełniono na podstawie Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r⁵. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

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

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

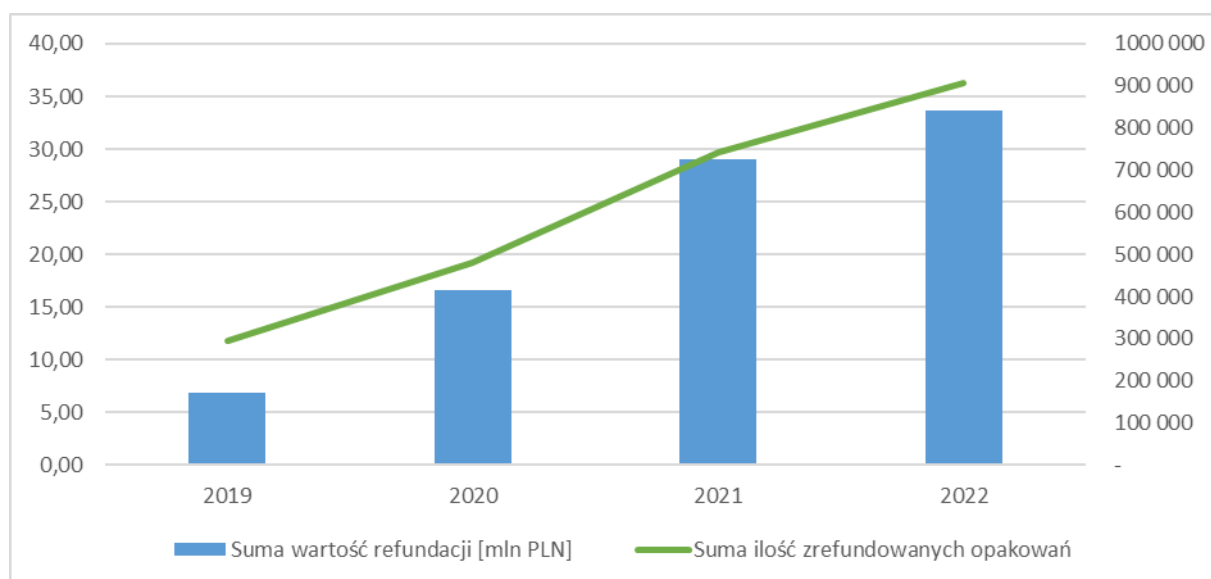
bd – brak danych

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

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

⁴ <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jaki-jest-poziom-zaszczepienia-przeciw-grypie-w-polsce/> [dostęp: 03.04.2023 r.]

⁵ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv.6627.html> [dostęp: 05.04.2023 r.]



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

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do szczepienia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją*	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci i młodzież w wieku od ukończonego 6. miesiąca życia do ukończonego 18. roku życia	dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii	Liczba ludności w wieku 0-14 lat wynosi 5 904 282, a do 19 r.ż – 7 683 177. Liczba pacjentów, którzy mogliby się zaszczepić wynosi: 5 700 000 (po odjęciu połowy osób z kohorty urodzeniowej oraz osób z przeciwwskazaniami bezwzględnymi, liczba w zaokrągleniu).	Łącznie w grupach wieku 0-4 lata i 5-14 lat zachorowało w sezonie 2022/2023 2 007 583 dzieci. Wg danych rocznych, od 01.01. do 31.12 2022 t. na grype zachorowało 4 701 874 osób, w tym 2 235 798 dzieci w wieku 0-14 lat.	Refundacja dotyczyłaby wskazanej grupy wieku, czyli od 6 m.ż do 18 r.ż. w przypadku występowania zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych. Na podstawie szacunków własnych odsetek osób u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, mógłby wynosić 35%.	Źródło: www.pzh.gov.pl , www.gus.gov.pl oraz szacunki własne
	prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy oraz Krajowego Ośrodka ds. Grypy	2 007 583 Dzieci to forpocząta, która rozsiewa wirus grypy.	W sezonie epidemicznym 2022/2023, który zaczyna się od 01.10.2022 r., a kończy się 30.09.2023 r. Do dnia 19.03.2023 r. zarejestrowano w Polsce 4 435 206 zachorowań na grype i podejrzeń zachorowań na grype z czego około 45% stanowią dzieci, a sezon się jeszcze nie skończył.	5 862 651	-

Dorośli ≤ 65. roku życia	dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii	23 049 385	Łącznie w grupie wieku 15-64 lata zachorowało w sezonie 2022/2023 2 023 011 osób.	-	jw.
	prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy oraz Krajowego Ośrodka ds. Grypy	2 023 011 Stan na dzień 22.03.2023 r.	jw.	24 709 700	-
Dorośli > 65. roku życia	dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii	7 175 142	Łącznie w grupie wieku >65 lat zachorowało w sezonie 2022/2023 404 612 osób.	-	jw.
	prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy oraz Krajowego Ośrodka ds. Grypy	404 612 Stan na dzień 22.03.2023 r.	jw.	7 255 004 WHO apelowało, aby zaszczepić co najmniej 75% osób starszych do roku 2010.	-

*Obecnie oceniana technologia jest refundowana w ramach refundacji aptecznej w zapobieganiu grypie 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 neurozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2 kwietnia 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyk przeciwgrypowej przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

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

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

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

Tabela 8. Wytyczne kliniczne w zakresie szczepień na grypę w populacji ogólnej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne krajowe	
<p>Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce 2019</p>	<p>Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygen różnych szczepów wirusa grypy. Dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019 szczepionki czterowalentne zawierały dwa szczepy wirusa A oraz dwa szczepy wirusa B. Stosowana wcześniej szczepionka trójwalentna zawierała dwa szczepy wirusa A i jeden szczep wirusa B. Z uwagi na szersze spektrum antygenowe skuteczność szczepionek czterowalentnych może być od 10 do 20% większa w porównaniu ze szczepionkami trójwalentnymi. Ponieważ wirus grypy podlega szybkim zmianom antygenowym, konieczne jest coroczne powtarzanie szczepień aktualizowanymi szczepionkami.</p> <p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W praktyce lekarza rodzinnego należy corocznie zalecać szczepienia przeciwko grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6 miesiąca życia [I, A]; • Szczepienia przeciwko grypie zaleca się stosować ze wskazań medycznych i epidemiologicznych [I, A]; • Zalecane jest stosowanie szczepionek czterowalentnych [I, A]. <p>Do osób, które powinny być szczepione ze względów medycznych, należą pacjenci z chorobami przewlekłymi oraz osoby, które ze względu na wiek bądź przeszłość zdrowotną narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, bądź ciężkiego przebiegu grypy.</p> <p>Ponadto szczepienia przeciwko grypie powinny być zalecane nie tylko pacjentom, u których istnieją wskazania medyczne do ich przeprowadzenia, ale również osobom, które z uwagi np. na charakter wykonywanej pracy mogą przyczynić się do transmisji wirusa grypy (względnie epidemiologiczne).</p> <p>Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Jednak u osób należących do grup zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, a więc u tych, u których istnieją medyczne wskazania do uodpornienia przeciwko grypie, szczepionkę należy podawać w okresie od września do listopada. Podobnie u dzieci do 9. roku życia, u których konieczne jest podanie dwóch dawek, szczepienie powinno być rozpoczęte na początku września. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie (styczeń-kwiecień), nawet po stwierdzeniu wzrostu zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane.</p> <p>Sposób podawania szczepionki przeciwko grypie uzależniony jest od wieku pacjenta i rodzaju szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli – domięśniowo w mięsień naramienny lub podskórnice; • niemowlęta od 6. miesiąca życia oraz małe dzieci – domięśniowo w przednio-boczną część uda; • donosowo w przypadku szczepionki żywej, atenuowanej. <p>Szczepionki nie można podawać dożylnie.</p> <p>Dawkowanie szczepionki Influvac Tetra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci od 3. r.ż. do 8. r.ż. – 0,5 ml (u dziecka szczepionego przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu – 2 dawki w odstępie co najmniej 4 tygodni, u dziecka szczepionego w przeszłości 2 dawkami – 1 dawka); • dzieci od 9. r.ż. i młodzież do 18. r.ż. – 0,5 ml (1 dawka); • dorośli – 0,5 ml (1 dawka). <p>Zgodnie z treścią wytycznych do szczepionek przeciwko grypie dostępnych w Polsce należą: Influvac Tetra (czterowalentna podjednostka, tzw. subunit), VaxigripTetra (czterowalentna z rozszczepionym wirionem, tzw. split) oraz Fluenz Tetra (czterowalentna, żywa atenuowana).</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u> I: istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, skuteczna i przydatna.</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u> A: Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Wakcynologii i Ogólnopolskiego Programu zwalczania Grypy 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie przeciw grypie powinno być zalecane każdemu powyżej 6. miesiąca życia, kto nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia. • Szczególnie aktywnie należy zachęcać do wykonania szczepienia pacjentów z grup ryzyka oraz osoby, które mogą przenieść wirusa grypy na pacjentów należących do grup ryzyka. • Personel medyczny powinien szczepić się corocznie przeciw grypie celem ochrony siebie, swoich rodzin oraz pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Należy oferować pacjentom szczepionki przeciw grypie sezonowej jak najszybciej jesienią, ponieważ początek sezonu grypowego jest trudny do przewidzenia. Szczepionka może być podawana do końca sezonu. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być zaszczepieni, lub występuje ryzyko braku odpowiedzi na szczepienie, a są w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy należy stosować strategię kokonową (szczepienie osób z bliskiego otoczenia). <p>Szczepionki przeciw grypie dostępne obecnie na rynku polskim należą do szczepionek inaktywowanych typu subunit (podjednostkowe) lub split (z rozszczepionym wirionem). Według dostępnych danych – nie ma różnic w ich immunogenności. Inaktywowane szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce to Vaxigrip, VaxigripTetra, Influvac oraz Influvac Tetra. W obecnym sezonie dostępne są tylko szczepionki 4-walentne (Tetra). Od sezonu 2019/2020 dostępna jest również żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV: Fluenz Tetra), zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. r.ż., do 18. r.ż.</p> <p>Rekomendujemy coroczne szczepienia przeciw grypie wszystkim osobom po ukończeniu 6. miesiąca życia pod warunkiem braku bezwzględnych przeciwwskazań. Szczepienia przed każdym sezonem grypowym powinny przede wszystkim stosować osoby narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu grypy i rozwoju powikłań, jak też – ze względów epidemiologicznych – osoby, które mogą przyczynić się do przeniesienia wirusa grypy na osoby należące do grup ryzyka. Szczepieniami powinno się ponadto objąć służby świadczące podstawowe usługi na rzecz społeczności lokalnych oraz osoby mające bezpośredni kontakt z drobiem ze względu na zwiększone ryzyko ptasiej grypy.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia JCVI dotyczące szczepionek przeciw grypie w sezonie grypowym 2023/2024 w Wielkiej Brytanii</u></p> <p>W przypadku szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych zaleca się stosowanie następujących szczepionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie z adiuwantem (aQIV); wysokodawkowych czterowalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (QIV-HD); czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (QIVr). <p>Dostępne dowody wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania aQIV lub QIV-HD u osób w wieku 65 lat i starszych w porównaniu ze standardową dawką inaktywowanych trójwartentnych i czterowalentnych szczepionek pochodzących z hodowli jaj (TIVe / QIVe). Jeśli aQIV, QIV-HD lub QIVr nie są dostępne, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc) jest uważana za akceptowalną alternatywę i jest odpowiednia do stosowania w tej grupie wiekowej. W tej grupie wiekowej preferuje się szczepionkę QIVc zamiast standardowych szczepionek przeciwko grypie z hodowli jaj (TIVe / QIVe). JCVI nie zaleca stosowania standardowych szczepionek przeciw grypie z hodowli jaj u osób starszych.</p> <p>W przypadku szczepienia osób dorosłych w wieku od 18 do mniej niż 65 lat z grupy ryzyka JCVI zaleca stosowanie poniższych szczepionek przeciw grypie:</p> <ul style="list-style-type: none"> czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc); czterowalentnych rekombinowanych szczepionek przeciw grypie (QIVr); czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne, z zastrzeżeniem poniższych uwag. <p>W oparciu o dostępne dowody Komitet zdecydowanie preferuje szczepionki QIVc i QIVr zamiast QIVe i są to szczepionki z wyboru dla tej grupy. Czterowalentną szczepionkę inaktywowaną z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie, jeśli inne opcje nie są dostępne, ponieważ jakkolwiek wpływ adaptacji komórek jajowych będzie prawdopodobnie ograniczony do sezonów, w których sezon grypowy jest zdominowany przez dobrze dopasowane szczepy H3N2.</p> <p>Powyższe zalecenie dotyczy również osób dorosłych w wieku od 50 do 64 lat, które nie należą do grupy ryzyka klinicznego, jeśli program tymczasowego zaostrzenia grypy będzie kontynuowany w 2023/24.</p> <p>U tych dzieci w wieku od 2 do 18 lat, dla których LAIV nie jest odpowiedni, JCVI zaleca stosowanie QIVc. W związku z tym JCVI zaleca poniższe szczepionki przeciw grypie w następującej kolejności preferencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (LAIV); czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc); <p>Czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.</p> <p>W przypadku szczepienia dzieci w wieku poniżej 2 lat z grupy ryzyka JCVI zaleca stosowanie następującej szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc). <p>Jest to zalecenie poza wskazaniami rejestracyjnymi, które jest poparte niepublikowanymi danymi, które wykazują równoważną immunogenność i bardzo podobny profil bezpieczeństwa QIVc w porównaniu z QIVe u dzieci w wieku poniżej dwóch lat. Czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponadto, zalecane są szczepienia pacjentów w wieku 50-65 lat, natomiast pomimo, iż korzyści zdrowotne są oczywiste, nie ma pewności, czy szczepienie pacjentów w tej grupie wiekowej będzie efektywne kosztowo.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2022/23 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wszystkie osoby w wieku ≥ 6 miesięcy, które nie mają przeciwwskazań, powinny być szczepione corocznie. Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne wśród osób, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych. W sytuacji, gdy dostępność szczepionek jest ograniczona, szczepienia powinny koncentrować się na szczepieniach osób z grupy podwyższonego ryzyka powikłań medycznych związanych z ciężką postacią grypy, u których nie występują przeciwwskazania.</p> <p>Szczepionki IIV4 lub RIV4 (w zależności od wieku osób) są odpowiednie dla osób ze wszystkich grup ryzyka. LAIV4 nie jest zalecany dla niektórych populacji, w tym niektórych z wymienionych grup. Odnotowano przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania LAIV4.</p> <p>Dzieci w wieku od 6 do 35 miesięcy:</p> <p>W tej populacji zatwierdzono pięć szczepionek IIV4. Cztery z tych szczepionek są z hodowli jaj (Afluria Quadrivalent, Fluarix Quadrivalent, Flulaval Quadrivalent i Fluzone Quadrivalent), a jedna jest oparta na hodowli komórkowej (Flucelvax).</p> <p>Alternatywnie, zdrowe dzieci w wieku ≥ 24 miesięcy (≥ 2 lata) mogą otrzymać LAIV4. Szczepionka LAIV4 nie jest zalecana dla niektórych populacji i nie jest zatwierdzona wśród dzieci w wieku < 2 lat. Szczepionka RIV4 nie jest zatwierdzona wśród dzieci w wieku < 18 lat.</p> <p>Kobiety w ciąży:</p> <p>ACIP i Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów zalecają, aby kobiety w ciąży lub kobiety mogące być w ciąży lub po porodzie w sezonie zachorowań na grypę otrzymały szczepionkę przeciw grypie. W tym celu można użyć dowolnej, zalecanej i odpowiedniej do wieku IIV4 lub RIV4. Szczepionki LAIV4 nie należy stosować w czasie ciąży, ale można ją stosować po porodzie. Istnieje znacznie mniejsze doświadczenie z niedawno zarejestrowanymi IIV (np. szczepionkami czterowalentnymi i szczepionkami opartymi na hodowlach komórkowych) podczas ciąży niż z wcześniej dostępnymi produktami. W przypadku szczepionki RIV (dostępnej jako RIV3 w latach 2013–2014 do 2017–2018 i jako RIV4 od 2017–2018) dane są ograniczone do zgłoszeń ciężych występujących przypadkowo podczas badań klinicznych, raportów Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) i rejestrów ciężych.</p> <p>Starsi dorośli:</p> <p>ACIP zaleca, aby dorośli w wieku ≥ 65 lat otrzymywali jedną z następujących szczepionek przeciw grypie z wyższą dawką lub z adiuwantem: czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (HD-IIV4), czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (RIV4) lub czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aIIV4). Jeśli żadna z tych trzech szczepionek nie jest dostępna należy podać inną odpowiednią dla wieku szczepionkę przeciw grypie. Warto zauważyć, że na sezon 2020-2021 wprowadzono czterowalentne szczepionki wysokodawkowe (HD-IIV4) i szczepionki z adiuwantem (aIIV4). Trójwalentne szczepionki nie są już dostępne. Dane podsumowujące porównania nowszych preparatów czterowalentnych w stosunku do SD-IIV4 bez adiuwantu z potwierdzonymi laboratoryjnie wynikami grypy nie są jeszcze dostępne.</p> <p>Wysokodawkowa inaktywowana szczepionka przeciw grypie (HD-IIV4) oraz inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (aIIV4) nie są zatwierdzone dla osób w wieku < 65 lat.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy wypełnili i przesłali formularz Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych w celu ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów.</p>
<p>American Academy of Pediatrics (AAP) 2022/23 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia AAP dotyczące szczepionek przeciw grypie</u></p> <p>Amerkańskie Towarzystwo Pediatrów zaleca szczepionkę przeciwko grypie wszystkim pacjentom w wieku 6 miesięcy i starszym, włączając dzieci i młodzież w sezonie grypowym 2022/2023.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAP zaleca szczepienie przeciwko grypie wszystkich osób w wieku 6 miesięcy i starszych, w tym dzieci i młodzież, w sezonie grypowym 2022–2023. • AAP rekomenduje każdą licencjonowaną szczepionkę przeciw grypie odpowiednią dla wieku i stanu zdrowia i nie preferuje jednego produktu nad drugim, w tym szczepionki IIV lub żywej atenuowanej szczepionki przeciw grypie (LAIV). Można podawać dowolny produkt, który jest odpowiedni i łatwo dostępny, aby wykorzystać wszystkie możliwości szczepienia przeciwko grypie i osiągnąć jak największy zasięg w tym sezonie. IIV lub rekombinowana szczepionka przeciw grypie (RIV) (jeśli jest odpowiednia dla wieku) jest odpowiednim wyborem dla niektórych osób, w tym osób z obniżoną odpornością. • Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat, które otrzymały szczepionkę przeciw grypie po raz pierwszy lub które otrzymały tylko 1 dawkę (przed 1 lipca 2022 r.), lub których status szczepień jest niezny, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki przeciw grypie w odstępie co najmniej 4 tygodni. Dawki podane do 4 dni przed sugerowanym minimalnym odstępem należy uznać za dopuszczalne. Wszystkie pozostałe dzieci powinny otrzymać 1 dawkę w tym sezonie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy podać całkowitą liczbę pełnych dawek odpowiednią dla wieku. Jeśli dziecko zostało nieumyślnie zaszczepione preparatem zatwierdzonym tylko dla starszych dzieci lub dorosłych, dawkę należy uznać za ważną. Jeśli dziecku w wieku 36 miesięcy lub starszemu przypadkowo podano mniejszą dawkę niż zalecana (np. 0,25 ml), należy podać dodatkową dawkę 0,25 ml, aby jak najszybciej podać pełną dawkę 0,5 ml. Dawki 0,5 ml jakiegokolwiek IIV nie należy dzielić na 2 oddzielne dawki 0,25 ml. • Gdy dziecko wymaga 2 dawek szczepionki w danym sezonie, dawki nie muszą być tej samej marki. Dziecko może otrzymać kombinację IIV i LAIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku i stanu zdrowia. • IIV (lub RIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku) można podawać jednocześnie lub w dowolnym momencie przed lub po innych inaktywowanych lub żywych szczepionkach. LAIV można podawać jednocześnie z innymi żywymi lub inaktywowanymi szczepionkami. Jeśli szczepionka nie zostanie podana jednocześnie, pomiędzy podaniem LAIV i innych żywych szczepionek nie doustnych powinny upłynąć 4 tygodnie. Dopuszczalny jest 4-dniowy okres karencji. • Kobiety w ciąży mogą otrzymać IIV (lub RIV, jeśli jest to odpowiednie dla wieku) w dowolnym momencie ciąży, aby chronić siebie i dziecko. Kobiety, które nie otrzymały szczepionki w czasie ciąży, powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie przed wypisem ze szpitala. Szczepienie przeciw grypie w okresie karmienia piersią jest bezpieczne dla matek i ich dzieci. • AAP popiera obowiązkowe szczepienia przeciwko grypie personelu medycznego jako kluczowy element zapobiegania grypie i ograniczania zakażeń wirusem grypy związanych z opieką zdrowotną. <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy złożyli oświadczenia dotyczące konfliktu interesów w Amerykańskiej Akademii Pediatrii. Wszelkie konflikty zostały rozwiązane w drodze procedury zatwierdzonej przez Radę Dyrektorów.</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2023 (Kanada)</p>	<p>Po dokonaniu przeglądu dostępnych dowodów dotyczących powtarzanych szczepień przeciw grypie sezonowej, NACI ustaliło, że nie odnotowano znaczącej różnicy w skuteczności lub efektywności szczepień między szczepieniami w dwóch kolejnych sezonach w porównaniu ze szczepieniami tyko w ostatnim sezonie w czasie badania.</p> <p>Wiele źródeł wskazuje, że powtarzane szczepienie przeciwko grypie, w tym w ostatnich sezonach, jest bardziej skuteczne niż brak szczepienia w ostatnim sezonie.</p> <p>NACI mocno rekomenduje, aby sezonowa szczepionka na grype była proponowana corocznie wszystkim pacjentom w wieku 6 miesięcy i starszym, u których nie występują przeciwwskazania do szczepionki, niezależnie od tego, czy stosowali oni szczepionkę na grype w poprzednich sezonach.</p> <p>Ponieważ ryzyko jest wyższe w niektórych miejscach i dla niektórych osób, szczepienie przeciwko grypie jest szczególnie ważne dla następujących grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osób z wyższym ryzykiem ciężkiej choroby, hospitalizacji i powikłań związanych z grypą; • osób, które mogą przenosić grype na osoby z grupy podwyższonego ryzyka; • osób świadczących podstawowe usługi społeczne; • osób mających bezpośredni kontakt z drobiem, które mogły zarazić się ptasią grypą. <p>NACI zobowiązuje się do monitorowania zmieniających się dowodów i w razie potrzeby zaktualizuje wytyczne.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
<p>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) 2023 (Australia)</p>	<p><u>Zalecenia ATAGI dotyczące szczepień przeciwko grypie na rok 2023</u></p> <p>Szczepionki przeciwko grypie są najważniejszym czynnikiem zapobiegającym grypie i jej powikłaniom. Zaleca się je wszystkim osobom w wieku ≥ 6 miesięcy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie jest najważniejszym środkiem zapobiegania grypie i jej powikłaniom. Jest ono zalecane dla wszystkich osób w wieku ≥ 6 miesięcy. • Szczepionki przeciw grypie mogą być podawane jednocześnie (podawane tego samego dnia) z każdą szczepionką przeciwko COVID-19. • W przypadku osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zarówno szczepionka z adiuwantem (Fluad® Quad), jak i wysoka dawka szczepionki przeciw grypie (Fluzone High Dose Quadrivalent) są bardziej zalecane niż standardowa szczepionka przeciw grypie. Nie ma preferencji do stosowania pomiędzy Fluad® Quad lub Fluzone High-Dose Quadrivalent w tej grupie wiekowej. <p>Szczepionki czterowalentne są bardziej zalecane niż standardowe szczepionki przeciw grypie u osób w wieku >65 lat. Nie odnotowano preferencji w stosowaniu pomiędzy Fluad Quad, a Fluzone High-Dose Quadrivalent.</p> <p>Do szczepionek przeciwko grypie sezonowej zarejestrowanych i dostępnych do użytku w Australii w 2023 r. należą: Vaxigrip Tetra, Fluarix Tetra, Afluria Quad, FluQuadri, Flucelvax Quad, Fluad Quad, Fluzone High-Dose Quad. Szczepionka Influvac Tetra zarejestrowana jest w całej populacji tj. u dzieci od 6. miesiąca życia, młodzieży i dorosłych.</p> <p>Uprawnienia do szczepień przeciwko grypie finansowanych przez Narodowy Program Szczepień Ochronnych:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Coroczne szczepienie przeciw grypie jest zalecane i finansowane dla wszystkich dzieci w wieku od 6 miesięcy do <5 lat i wszystkich dorosłych w wieku ≥65 lat. • Coroczne szczepienie przeciwko grypie jest również zalecane dla wszystkich osób w wieku od 5 do <65 lat, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań grypy (wszyscy Aborygeni i mieszkańcy wysp w Cieśninie Torresa; osoby, które mają określone schorzenia; kobiety w ciąży.) <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>
World Health Organization (WHO) 2022 (Świat)	<p>Szczepionki QIV, które zawierają obie linie wirusa grypy B, stają się coraz bardziej dostępne. Dlatego krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko grypie nie powinny być ograniczone do TIV. W sezonach grypowych z wysokim krążeniem wirusa grypy B szczepionki QIV mogą zapewniać lepszą ochronę niż szczepionki TIV. Zależy to jednak od dopasowania linii wirusa grypy B w TIV i krążących wirusów B, a także od poziomu ochrony przed szczepem krzyżowym między liniami wirusa grypy B. Kraje powinny ustanowić kontekstowe procesy decyzyjne, które uwzględniają krajowe dane dotyczące chorób, obciążeń ekonomicznych i dostępności różnych produktów, aby określić, czy potencjalne korzyści zdrowotne przewyższają koszty przejścia z TIV na QIV.</p> <p>W krajach, w których zasoby są ograniczone, WHO zaleca dążenie do osiągnięcia maksymalnej liczby zaszczepionej ludności. Można to osiągnąć stosując tradycyjne, tańsze szczepionki przeciw grypie (np. trójwartenne inaktywowane szczepionki przeciw grypie), które są szerzej dostępne. Inne szczepionki (np. szczepionki przeciw grypie o wysokiej dawce lub zawierające adiuwant) przyniosły pewne korzyści niektórym grupom, ale ich stosowanie może skutkować mniejszą liczbą dostępnych szczepionek dla innych grup.</p> <p>Wiele produktów i preparatów szczepionek jest skutecznych i bezpiecznych oraz zatwierdzonych do stosowania w określonych populacjach. Skuteczność różni się w zależności od rodzaju szczepionki oraz podobieństwa antygenowego szczepionki i krążących szczepów. LAIV nie są obecnie zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat i dorosłych, w tym osób starszych i osób z chorobami współistniejącymi, ponieważ nie wykazano spójnie VE w tych grupach wiekowych. Ponieważ LAIV jest szczepionką zawierającą żywe wirusy, a dane dotyczące jej podawania kobietom w ciąży oraz związanego z tym ryzyka dla matki i płodu są ograniczone, LAIV nie jest również zalecana w czasie ciąży. Szczepionki wysokodawkowe i szczepionki z adiuwantem mogą być stosowane u osób starszych w miejscach, w których są dostępne i mogą zapewnić lepszą ochronę.</p> <p>Głównym celem szczepionek na grypę jest ochrona pacjentów z grup wysokiego ryzyka przed powikłaniami grypy i zgonem. Ponadto, szczepienie w pewnych populacjach (np. pracownicy ochrony zdrowia oraz dzieci) może być korzystne z powodów wykraczających poza indywidualną ochronę, np. odciążenie systemów opieki zdrowotnej i zmniejszenie transmisji wirusa.</p> <p><u>Osoby z chorobami współistniejącymi:</u></p> <p>Wszystkie obecnie dostępne szczepionki przeciw grypie sezonowej, zatwierdzone i odpowiednie dla wieku danych osób, wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy rozważyć szczepienie tych osób.</p> <p><u>Starsi dorośli:</u></p> <p>Dostępne tradycyjne szczepionki na grypę są mniej skuteczne u starszych dorosłych w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Pomimo to, szczepionki są najbardziej efektywnym narzędziem z zakresu zdrowia publicznego dostępnym w celu ochrony starszych dorosłych przed powikłaniami grypy i śmiertelnością z jej powodu. Z tego powodu rekomenduje się coroczne szczepienie na grypę starszych dorosłych. Wszystkie dostępne obecnie inaktywowane i rekombinowane szczepionki przeciw grypie sezonowej wykazały korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia i dlatego należy je rozważyć u osób starszych.</p> <p>Wysokie dawki rekombinowanych i adiuwantowych szczepionek wykazały wyższą skuteczność szczepionki lub skuteczność przeciwko chorobie objawowej, z nieznacznie zwiększoną reaktogennością niż standardowe szczepionki inaktywowane u osób starszych, chociaż istnieją pewne ograniczenia w danych. Jeżeli szczepionki te będą dostępne i przystępne cenowo dla krajów, należy je zalecać, o ile ich stosowanie nie zagraża możliwości zapewnienia szczepień przeciwko grypie innym grupom docelowym. Korzystanie z tych produktów dla osób starszych może zapewnić dodatkową ochronę tej szczególnie wrażliwej grupie.</p> <p><u>Kobiety w ciąży:</u></p> <p>Szczepionki przeciw grypie są bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakażeniom u ciężarnych, powikłaniom w trakcie ciąży i zakażeniu grypą u dziecka w jego pierwszych miesiącach życia. Można zastosować dowolną z dostępnych obecnie inaktywowanych lub rekombinowanych szczepionek przeciw grypie sezonowej, dopuszczonych do stosowania w zależności od wieku, ponieważ wykazano korzyści w porównaniu z brakiem szczepienia. Szczepienie można wykonać na każdym etapie ciąży, najlepiej przed rozpoczęciem sezonu grypowego. Ryzyko zakażenia grypą matki, a tym samym płodu, jest wyższe niż ryzyko związane z podaniem inaktywowanej szczepionki przeciw grypie, której bezpieczeństwo jest dobrze udokumentowane.</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Szczepionki na grypę są skuteczne i bezpieczne u dzieci od 6 miesiąca życia. Dzieci poniżej 6 miesięcy są chronione przez przeciwciała matki nabyte w okresie płodowym. Istnieją udokumentowane korzyści szczepionek w porównaniu z brakiem szczepień w obecnym sezonie.</p> <p><u>Klasa rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p>

Skróty: **AAP** - American Academy of Pediatrics; **ACIP** - Advisory Committee on Immunization Practices; **ATAGI** - Australian Technical Advisory Group on Immunisation; **aQIV** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z adiuwantem (ang. adjuvanted)

quadrivalent inactivated influenza vaccine); **HD-IV4** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w wysokiej dawce (ang. high dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **IIV4** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (ang. inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **JCVI** - Joint Committee on Vaccination and Immunisation; **LAIV** - szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine); **LAIV4** – czterowalentna szczepionka żywa atenuowana (ang. live attenuated influenza vaccine, quadrivalent); **NACI** - National Advisory Committee on Immunization; **QIVc** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie z hodowli komórkowej (ang. quadrivalent influenza cell-culture vaccine); **QIVe** – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. egg-culture inactivated quadrivalent vaccines); **QIV-HD** – wysokodawkowa czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko grypie (ang. high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine); **QIVr** – czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. quadrivalent recombinant influenza vaccine); **RIV3** – trójwalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant influenza vaccine, trivalent); **RIV4** – czterowalentna rekombinowana szczepionka przeciw grypie (ang. recombinant influenza vaccine, quadrivalent); **SD-IIV4** - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w standardowej dawce (ang. standard dose inactivated influenza vaccine, quadrivalent); **TIVe** – trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie pochodząca z hodowli jaj (ang. egg-culture inactivated trivalent vaccines); **VE** - skuteczność szczepionki (ang. Vaccine Efficacy); **WHO** - World Health Organization.

Wytyczne polskie (KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020), amerykańskie (ACIP 2022/23, AAP 2022/23), kanadyjskie (NACI 2023) oraz australijskie (ATAGI 2023) zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami.

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

Według odnalezionych wytycznych WHO 2022 głównym celem szczepionek na grypę jest ochrona pacjentów z grup wysokiego ryzyka przed powikłaniami grypy i zgonem. Ponadto, szczepienie w pewnych populacjach (np. pracownicy ochrony zdrowia oraz dzieci) może być korzystne z powodów wykraczających poza indywidualną ochronę, np. odciążenie systemów opieki zdrowotnej i zmniejszenie transmisji wirusa. W krajach, w których zasoby są ograniczone, WHO zaleca dążenie do osiągnięcia maksymalnej liczby zaszczepionej ludności. Można to osiągnąć stosując tradycyjne, tańsze szczepionki przeciw grypie (np. trójwalentne inaktywowane szczepionki przeciw grypie), które są szerzej dostępne. Inne szczepionki (np. szczepionki przeciw grypie z dużą dawką lub zawierające adiuwant) przyniosły pewne korzyści niektórym grupom, ale ich stosowanie może skutkować mniejszą liczbą dostępnych szczepionek dla innych grup.

W przypadku szczepienia dzieci w wieku poniżej 2 lat z grupy ryzyka, wytyczne JCVI 2022/23 zalecają stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc). Jest to zalecenie poza wskazaniami rejestracyjnymi, które jest poparte niepublikowanymi danymi, które wykazują równoważną immunogenność i bardzo podobny profil bezpieczeństwa szczepionki QIVc w porównaniu z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie pochodzącą z hodowli jaj (QIVe). Ponadto wytyczne JCVI 2022/23 wskazują, że czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można rozważyć wśród dzieci poniżej 2 roku życia, jeśli inne opcje nie są dostępne. Z kolei wytyczne ACIP 2022/23 dla zdrowych dzieci w wieku poniżej 2 lat alternatywnie zalecają żywą atenuowaną szczepionkę czterowalentną (LAIV4), dodając, że szczepionka ta nie jest zalecana dla niektórych populacji i nie jest zatwierdzona wśród dzieci powyżej 2 lat.

U dzieci w wieku od 2 do 18 lat, dla których żywa atenuowana szczepionka (LAIV) nie jest odpowiednia, wytyczne JCVI 2022/23 zalecają stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc). Czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z hodowli jaj (QIVe) można również rozważyć w tej grupie wiekowej, jeśli inne opcje nie są dostępne.

Wśród osób w wieku 65 lat i starszych wytyczne JCVI 2022/23 oraz ACIP 2022/23 wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania QIV z adiuwantem lub QIV w wysokiej dawce w porównaniu ze standardową dawką inaktywowanych trójwalentnych i czterowalentnych szczepionek pochodzących z hodowli jaj (TIVe / QIVe). Jeśli szczepionki te nie są dostępne, czterowalentna szczepionka przeciwko grypie z hodowli komórkowej (QIVc) jest uważana za akceptowalną alternatywę i jest odpowiednia do stosowania w tej grupie wiekowej. Ponadto wytyczne ACIP 2022/23 w tej grupie pacjentów zalecają również czterowalentne rekombinowane szczepionki przeciw grypie (RIV4).

Wytyczne AAP 2022/23 wskazują, że gdy dziecko wymaga 2 dawek szczepionki w danym sezonie, dawki szczepionek nie muszą być tej samej marki. Dziecko może otrzymać kombinację inaktywowanej szczepionki lub żywej szczepionki atenuowanej, jeśli jest to odpowiednie dla wieku i stanu zdrowia.

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

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

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

Tabela 9. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zalecanych szczepień na grypę w populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych. Wskazanie „TAK” oznacza, że wytyczne zalecają szczepienie.

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

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

Tabela 10. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 w zakresie zalecanych szczepień przeciwko grypie [GIS 2022]

Droga podania szczepionki (według wskazań producenta szczepionki)	Szczepienie szczególnie zalecane w związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi	Szczepienie szczególnie zalecane w związku z przesłankami epidemiologicznymi	Uwagi
domięśniowo lub podskórnie	<ol style="list-style-type: none"> 1) osobom po transplantacji narządów; 2) przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i osobom dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; 4) dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, 	<ol style="list-style-type: none"> 1) zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia); 2) osobom w wieku powyżej 55 lat; 3) osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); 4) uczniom i studentom szkół i uczelni medycznych lub innych szkół i uczelni prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), pracownikom szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policji, 	Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.

	przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami; 5) dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; 6) kobietom w ciąży lub planującym ciążę.	wojska, straży granicznej, straży pożarnej; 5) pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego.	
donosowo	nie dotyczy	dzieciom i młodzieży w wieku od 24 miesiąca życia do 18 roku życia bez przeciwwskazań wskazanych w charakterystyce produktu leczniczego	

Odnaleziono również dokumenty rządowe pochodzące z Wielkiej Brytanii (Green Book 2022 oraz NHS 2022) zalecające szczepienia na grypę w populacji ogólnej pacjentów dorosłych w wieku 65 lat i starszych oraz dzieci od 2 roku życia do ukończenia 18 lat w niektórych regionach kraju. W porównaniu z Polską, Wielka Brytania zaleca szczepienia w populacji ogólnej w węższej grupie wiekowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowa dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznała pogorszenie stanu zdrowia pacjenta w przebiegu choroby, hospitalizację pacjenta, zgon pacjenta i wystąpienie powikłań pogrypowych, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako: obniżenie gorączki, zmniejszenie dolegliwości bólowych mięśni, zmniejszenie częstotliwości i nasilenia kaszlu; zmniejszenie częstości podawania leków, możliwość samoobsługi; zwiększenie wydolności fizycznej, powrót do aktywności zawodowej, zmniejszenie częstości i dawek przyjmowanych leków.

Zdaniem prof. dr hab. Lidii Brydak istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianym wskazaniu jest zapobieganie wielonarządowym powikłaniom pogrypowym, zaostrzeniu choroby już istniejącej lub wywołaniu nowej oraz zgonom w wyniku infekcji grypowej, przy czym minimalna różnica odczuwalna przez chorego nie dotyczy szczepień.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dz. epidemiologii	prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy oraz Krajowego Ośrodka ds. Grypy
Dzieci i młodzież w wieku od ukończonego 6. miesiąca życia do ukończonego 18. roku życia		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	Szczepienia przeciw grypie (ok. 5% / ok. 20%) „ocena farmakoekonomiczna, badania dotyczące skuteczności i efektywności rzeczywistej”	Co sezonowe szczepienia przeciwko grypie (3,19% sezon epidemiczny 2022/2023 / 100%) „Morbidity and Mortality Weekly report, August 26, 2022”
	Leki przeciwwirusowe (w przypadku infekcji) „wylącznie gdy jest podana w okresie do 48 godz. od pojawienia się pierwszych objawów choroby”	-

Dorośli ≤ 65. roku życia		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	jw.	Co sezonowe szczepienia przeciwko grypie (2,4% sezon epidemiczny 2022/2023 / -) „Morbidity and Mortality Weekly report, August 26, 2022”
Dorośli > 65. roku życia		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	jw.	Co sezonowe szczepienia przeciwko grypie (20,2% sezon epidemiczny 2022/2023 / -) „Morbidity and Mortality Weekly report, August 26, 2022”

Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną wśród dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 6. miesiąca życia do ukończonego 18. roku życia oraz dorosłych ≤ 65. roku życia i > 65. roku życia Konsultant Krajowa dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz i prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak uznały szczepienia przeciw grypie. W przypadku technologii najskuteczniejszej Konsultant Krajowa dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz wskazała szczepienia przeciw grypie i leki przeciwwirusowe (w przypadku infekcji), a prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak wskazała wyłącznie co sezonowe szczepienia przeciw grypie.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dz. epidemiologii	prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy oraz Krajowego Ośrodka ds. Grypy
U jakiego odsetka osób występują przeciwwskazania do szczepienia?	„Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie obejmują następujące stany: wystąpienie reakcji anafilaktycznej po poprzednim podaniu szczepionki, wystąpienie ostrej choroby gorączkowej, wystąpienie ostrej choroby o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, wystąpienie zespołu Guillain-Barre stwierdzonym w okresie 6 tygodni po poprzednim szczepieniu przeciw grypie. Szczując ostrożnie dla osób, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna oraz dla osób, u których wystąpił zespół Guillain-Barre, może to być odsetek 0,04 %.”	„Nie ma takich danych, jedynym najważniejszym przeciwwskazaniem jest udokumentowana alergia na białko jaja kurzego. Inaktywowana szczepionka przeciwko grypie typu subunit zawiera chromatograficznej czystości dwie glikoproteiny: hemaglutyninę i neuraminidazę. Zdaniem wybitnych pediatrów należy rozważyć większy zysk z powodu zaszczepienia, a obawy NOP. W takiej sytuacji powinno się pacjenta przetrzymywać 30 minut i mieć w gabinecie na wsze ki wypadek leki antywstrząsowe. Brak świadomości, że wirusów oddechowych jest ponad 200 typów.”
Czy Państwa zdaniem objęcie refundacją Influvac Tetra we wnioskowanej populacji wpłynie na częstość stosowania- innych szczepionek czterowalentnych (QIV, quadrivalent influenza vaccine) przeciw grypie- dostępnych aktualnie na rynku polskim?	„Wybór szczepionki do realizacji szczepień przeciw grypie obejmuje kilka aspektów: sposób podania – wklucie versus podanie donosowe, zalecenia zgodne z rejestracją, zalecenia lekarza oraz koszt zakupu.”	„Zapewne tak, ale to zależy od prowadzonych kampanii przez firmę oraz od <u>upodobań lekarzy</u> i społeczeństwa. na stronie NIZP PZH-PIB istnieje tabela dotycząca oceny humoralnej odpowiedzi na szczepienia przeciwko grypie zwłaszcza w grupach podwyższonego ryzyka np. dzieci po splenektomii, dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, hemofilią itp. [https://www.pzh.gov.pl]>>Instytut>>Zakłady>>Grypa-profilaktyka poprzez szczepienia].”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki przeciw grypie?	„Nieproporcjonalnie małe zainteresowanie szczepieniami w stosunku do ryzyka zachorowań i powikłań. Ponadto koszt zakupu oraz organizacja szczepień – wizyta lekarska, przepisanie recepty, zakup szczepionki, ponowna wizyta lekarska z kwalifikacją i szczepieniem.”	„Brak większej akceptacji lekarzy dla tej formy profilaktyki, brak znajomości lekarzy o prawnym obowiązku zalecania szczepień Dz. U. Nr 234. Poz 1570 – Ustawa o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych, która weszła w życie 1 stycznia 2009 r. niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych i ich kosztach, nie tylko w indywidualnych przypadkach ale w skali całego Kraju, niedostateczna wiedza o rodzajach szczepionek, mylenia grypy z przeziębieniem w tym np. grypą żółdkową lub innymi wirusami grypopodobnymi, częste mylenie niepożądanych odczynów poszczepiennych z powikłaniami pogrypowymi, konieczność co sezonowego szczepienia przeciwko grypie.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację	„Zmiany organizacyjne dotyczące szczepień – np. możliwość zakupu/otrzymania szczepionki	„Możliwość wykonania szczepienia przeciwko grypie podczas wizyty u lekarza.”

pacjentów w omawianym wskazaniu?	w Poradni, organizacja szczepień w placówkach oświatowych z zachowaniem obowiązujących zasad dotyczących szczepień dzieci i młodzieży (zgoda rodzica/opiekuna na szczepienie dziecka, kwalifikacja lekarska dziecka do szczepienia, podanie szczepionki, obserwacja dziecka po szczepieniu)."	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Jw. niewielkie zainteresowanie rodziców/opiekunów, trudności logistyczno/organizacyjne szczepień koszty zakupu szczepionki. Wciąż niska świadomość ciężkości grypy i jej powikłań. Traktowanie przeziębienia jako zachorowanie na grypę.”	„Małej promocji na rynku aptecznym, małej wiedzy przez pracowników ochrony zdrowia, że jest to jedyna szczepionka podjednostkowa zawierająca dwie glikoproteiny chromatograficznej czystości tj. hemaglutyninę i neuraminidazę.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Brak sugestii.”	„Szczepionki inaktywowane typu split i subunit powinny być dostępne w tym samym czasie na rynku <u>aptecznym</u> .”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Tak, dzieci/młodzież z placówek opiekuńczych (domy dziecka, ośrodki szkolno-wychowawcze itp.). Poza tym dzieci z przewlekłymi chorobami, dzieci migrantów.”	„Zdrowe dzieci i grupy podwyższonego ryzyka bez względu na wiek, kobiety w ciąży, dzieci w żłobkach, przedszkolach, hospicjach, domach opieki, pracownicy ochrony zdrowia. Inaktywowane szczepionki typu subunit i split są równo cenne immunologicznie.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie korzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Ryzyko indywidualne w postaci przeciwwskazań do szczepień. Również można wskazać tzw. subpopulacje do których trudno dotrzeć np. Romowie, przedstawiciele nurtów antropozoficznych itp.”	„Tak, to osoby będące antyszczepionkowcami.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	„Zwiększenie zainteresowania refundowanymi szczepieniami, zmniejszenie obciążenia wynikające z chorobowości, w przypadku szczepień małych dzieci zmniejszenie absencji w pracy rodziców/opiekunów.”	„Szczepionka przeciwko grypie powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ powikłania pogrypowe są zdecydowanie kosztowniejsze niż koszt szczepionki. Moim zdaniem takie roczne opracowania powinny być wykonane przez Ministerstwo Zdrowia, aby uzmysłowić ekipie rządzącej o kosztach z powodu powikłań pogrypowych nie tylko nieobecności w pracy, ale kosztach np. z powodu konieczności przeszczepu serca, płuc z powodu powikłań pogrypowych. Znam tylko jedno opracowanie jakie było obliczone w Polsce przez firmę Ernst & Young w 2013 roku.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	„Brak.”	Brak odpowiedzi.
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	„Tak, krajowy monitoring sytuacji epidemiologicznej grypy prowadzony w NIZP PZH-PIB; np. wyniki prowadzonych od wielu lat badań dotyczących efektywności szczepień przeciw grypie w populacji europejskiej, badanie wieloośrodkowe koordynowane przez ECDC, przez 10 sezonów grypowych z udziałem Polski; rekomendacje CDC, ECDC, WHO w zakresie szczepień przeciw grypie; rekomendacje Instytutów, Uczelni Medycznych, Towarzystw Naukowych.”	„Pozwolę sobie dodać, że jako Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy i Kierownik jednego ze 149 w świecie Krajowego Ośrodka ds. Grypy wysoko ocenianego przez WHO, posiadam w swoim dorobku naukowym między innymi 74 publikacje oceniające odpowiedź humoralną na szczepienia przeciwko grypie w grupach podwyższonego ryzyka przy współpracy z klinicystami, które są również dostępne na stronie internetowej NIZP PZH-PIB oraz publikowane w języku polskim w mojej trzeciej 492 stronicowej książce, to jedyne kompendium na temat grypy pt. GRYPY, pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Wydrukowana w 2008 r. Jest tam 100 tabel, w których przedstawione są wyniki. Jest to jedyny ośrodek w Polsce, który umie ocenić odpowiedź humoralną na szczepienia przeciwko grypie. badania te zaowocowały 11 rozprawami doktorskimi oraz wkładami do 3 rozpraw habilitacyjnych, a badania Nasze Polskie jakie były prowadzone u pacjentów z problemami kardiologicznymi zostały włączone do Europejskich Zaleceń Szczepień Przeciwko

		Grypie Pacjentów Kardiologicznych. Czy śmierć ukochanej osoby z powodu powikłań pogrypowych można przeliczyć na pieniądze?”
Inne uwagi.	„Spośród chorób zakaźnych podlegających nadzorowi epidemiologicznemu i monitorowaniu, infekcje dróg oddechowych wywołują największą liczbę zachorowań. Patogenem o najistotniejszym znaczeniu epidemiologicznym od lat pozostaje grypa ze względu na dużą zmienność antygenową wirusa, powszechną podatność na zakażenie oraz przyczynę występowania powikłań wielonarządowych, często nieodwracalnych komplikacji prowadzących do zgonu. Z tego powodu refundacja szczepionki może przyczynić się do zwiększania zainteresowania profilaktyką przeciw grypową, w połączeniu z intensywną kampanią informacyjną startującą od 1 września i skierowaną do odpowiednich grup odbiorców.”	„Należy mieć świadomość, że skutki infekcji grypowej należy rozpatrywać nie tylko w aspekcie utraty zdrowia, zaostrzenia choroby już istniejących, ale również wymiernych policzalnych kosztów finansowych jakie ponosi Kraj z naszych podatków. Koszty finansowe infekcji grypowej zostały obliczone dla Polski przez firmę Ernst & Young, które są zawarte w programie Ogólnopolski Program Zwalczeniu Grypy i przesłane w 2013 r. do Ministerstwa Zdrowia. Wg obliczeń firmy przeciętny koszt pośredni związany z zachorowaniami na grype w Polsce wynosi około 1,5 mln PLN rocznie. Zdecydowanie brak jest w środkach masowych audycji popularno-naukowych odnośnie działań profilaktycznych czyli szczepień przeciwko grypie jak również pokazywanie w TV różnych powikłań pogrypowych, aby uświadomić społeczeństwu jak groźna jest grypa, która jest lekceważona.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. obecnie finansowane są trzy szczepionki przeciw grypie w ramach lista A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę”. Szczegóły dot. zakresu wskazań objętych finansowaniem oraz cen leków przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Zakres wskazań objętych refundacją szczepionek przeciw grypie [Obwieszczenie MZ]

Nazwa postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją
VaxigripTetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	<1>Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce; <2>Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży, u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego); <3>Czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte w szczepionce.
Fluenz Tetra , aerazol do nosa, zawiesina, 1 dawka	<1>Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia; <2>Zapobieganie grypie u dzieci i młodzieży w wieku od ukończonego 60 miesiąca życia do ukończonego 18 roku życia.
Influvac Tetra , zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	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.

Tabela 14. Szczegółowe dane kosztowe dot. objętych refundacją szczepionek przeciw grypie [Obwieszczenie MZ]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	41,04	43,09	51,90	51,90	50%	25,95
Szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa)	Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	1 aplikator 0,2 ml	247.1, Szczepionki przeciw grypie - postać donosowa	77,76	81,65	94,23	94,23	50%	47,12
Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana	Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	247.0, Szczepionki przeciw grypie	40,71	42,75	51,56	51,56	50%	25,78

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>VaxigripTetra, szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana);</p> <p>„Etap I – przegląd badań pierwotnych” PLC, brak działań, Inna dowolna inaktywowana szczepionka</p> <p>„Etap II – przegląd parasolowy” PLC, brak działań</p>	<p>„Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Na rynku polskim w refundacji aptecznej dostępne są obecnie 3 szczepionki przeciw grypie. Dwie z nich, inaktywowane preparaty czterowalentne, produkowane są pod postacią zawiesiny do wstrzykiwań dla dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia (Vaxigrip Tetra® oraz interwencja w niniejszym raporcie HTA – Influvac Tetra®). Natomiast trzecia produkowana jest w postaci zawiesiny do podania donosowego dla dzieci i młodzieży od 24. miesiąca do 18. roku życia (Fluenz Tetra®). Biorąc pod uwagę donosowy sposób podawania szczepionki, który jest opcją preferowaną (także w wytycznych praktyki klinicznej), przyjęto że wprowadzenie do refundacji przedmiotowej interwencji w subpopulacji pediatrycznej nie będzie skutkowało zastępowaniem preparatów. Tym samym w grupie tej odstąpiono od porównania interwencji z szczepionkami typu LAIV4. Formalnie komparatorem pozostaje więc preparat Vaxigrip Tetra®, należy przy tym pamiętać, że to szczepionka z tej samej grupy (inaktywowane QIV).</p> <p>Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że osoby z przedmiotowej populacji (szczególnie pomiędzy 18 a 64 r.ż., które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka) mogą samodzielnie sfinansować sezonowe szczepienie przeciwko grypie (przy faktycznym poziomie wszczepialności w tej grupie wiekowej 5%), za komparator można warunkowo uznać także inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie dostępne w poszczególnych sezonach (typu QIV i TIV – choć od tych ostatnich stopniowo się odchodzi [44]).</p> <p>Mając na uwadze jeden z najniższych poziomów wszczepialności w Europie za komparator w warunkach polskich należy uznać także brak szczepień (brak profilaktyki) – szczególnie w grupie osób pomiędzy 18 a 64 r.ż., które nie są obciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.</p>

Przyjęty komparator VaxigripTetra, stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych u części populacji pacjentów zgodnych z wnioskowanym wskazaniem. U pacjentów, u których zgodnie z Obwieszczeniem MZ, szczepionki przeciw grypie nie są refundowane słusznie uznano za komparator PLC i brak działań - naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Prawidłowo także przyjęto inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, u pacjentów którzy samodzielnie finansują sezonowe szczepienie przeciwko grypie.

Pary populacja-interwencja oparte o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (VaxigripTetra),

na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ oraz populacje, w których nie są finansowane szczepionki przeciw grypie ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Szczegółowe zestawienie komparatorów w podziale na subpopulacje

Populacja	Komparator
Dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia	VaxigripTetra
Dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia	VaxigripTetra (dodatkowo w tej populacji finansowana jest szczepionka Fluenz Tetra)
Dzieci od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia	VaxigripTetra (dodatkowo w tej populacji finansowana jest szczepionka Fluenz Tetra)
Osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia <u>bez zwiększonego</u> ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych	PLC, brak działań (dodatkowo: inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie, u pacjentów którzy samodzielnie finansują sezonowe szczepienie przeciwko grypie)
Osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych	Nie dotyczy, wnioskowana technologia jest objęta finansowaniem w tej populacji pacjentów
Pacjenci powyżej 65 roku życia	VaxigripTetra
Profilaktyka grypy u kobiet w ciąży	Nie dotyczy, wnioskowana technologia jest objęta finansowaniem w tej populacji pacjentów

Wnioskodawca wskazuje, że „odstąpiono od porównania interwencji z szczepionkami typu LAIV4”, jednocześnie w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono jako dodatkowy komparator szczepionkę Fluenz Tetra. W ramach analizy wpływu na budżet przyjęto, że preparat Influvac Tetra nie będzie zastępował preparatu Fluenz Tetra.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - quadrivalent influenza vaccine) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Populacja osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca życia. 	<ul style="list-style-type: none"> Populacje szczególnego ryzyka, pracownicy ochrony zdrowia, kobiety w ciąży itp. 	Populacja zgodna z populacją wnioskowaną.
Interwencja	<p>I etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Influvac Tetra</i> (Mylan) – szczepionka inaktywowana QIV, podanie jednorazowe zgodne z ChPL; <p>II etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> sezonowe szczepienie przeciwko grypie; w przypadku dostępności prezentowano wyn ki dla szczepionek inaktywowanych. 	<p>I etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> pozostałe. <p>II etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> opracowania dotyczące wyłącznie innych szczepionek m.in. monowalentnych, adjuwantowych lub żywych atenuowanych, dotyczące podań dawek niestandardowych lub zasadności podań wielokrotnych. 	W etapie II uwzględniono wyniki dla szerszego spektrum interwencji niż oceniana technologia medyczna.
Komparator	<p>I etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC; brak działań; inna inaktywowana szczepionka QIV lub TIV. <p>II etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC, brak działań. 	<p>I etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> pozostałe. <p>II etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywny komparator. 	W opinii analityków Agencji właściwsze byłoby szczegółowe uwzględnienie komparatorów w podziale na subpopulacje (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).
Punkty końcowe	<p>I etap:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywność szczepionki (immunogenność, seroprotekcja, serokonwersja), laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>), hospitalizacje, z powodu zakażenia wirusem grypy, śmiertelność. <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe. <p>II etap:</p> <p>Skuteczność:</p>	<p>I etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> pozostałe (m.in. specyficzne punkty dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.). <p>II etap:</p> <ul style="list-style-type: none"> pozostałe (m.in. immunogenność preparatów), wykluczano przeglądy ukierunkowane na ocenę ryzyka specyficznych PK dotyczących bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.) 	<p>W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.</p> <p>Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych, dodatkowo warto byłoby uwzględnić punkty końcowe dot. wystąpienia powikłań pogrypowych (częściowo ujęty w ramach punktów końcowych – hospitalizacje i zgony).</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - laboratory-confirmed influenza), hospitalizacje z powodu zakażenia wirusem grypy, śmiertelność. Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> AE/SAE ogółem, AE/SAE miejscowe, AE/SAE układowe. 		
Typ badań	I etap: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne. II etap: <ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne systematyczne opublikowane w postaci pełnego tekstu z meta-analizą. 	<ul style="list-style-type: none"> Pozostałe. 	Uwzględnione typy badań nie pozwalają na włączenie badań dot. efektywności rzeczywistej, której to ocena została wskazana jako jeden z celów analizy klinicznej Wnioskodawcy.
Dodatkowe ograniczenia	I etap: <ul style="list-style-type: none"> prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane nie wcześniej niż w 2010 roku, wykluczano badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej. II etap: <ul style="list-style-type: none"> prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat – tj. od 2017 roku, W analizie uwzględniono najbardziej aktualne opracowania uwzględniające najszerszą bazę dowodową dla danego punktu końcowego, wykluczano przeglądy uwzględniające badania prowadzone wyłącznie w krajach, w których zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej. 		Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę w pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych z randomizacją pozwalających ocenić aktywność, skuteczność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji. Ze względu na ograniczony materiał dowodowy odnaleziony w pierwszym kroku analizy, zdecydowano się przeprowadzić przegląd parasolowy z uwzględnieniem najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych z meta-analizą. W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej wymienionych poniżej:

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

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 20 luty 2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię prowadzono przez jednego analityka. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka.

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej

przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków zdecydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy, przy czym w przypadku etapu II niniejszego przeglądu publikacje pełnotekstowe czytano każdorazowo od najnowszych do najstarszych, tak aby w przypadku zgromadzenia wystarczających dowodów zakończyć proces nawet przed przeczytaniem wszystkich wcześniej wyłonionych opracowań z danego obszaru zainteresowania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w wykorzystanych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone w sposób uproszczony w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategiach wyszukiwania I i II etapu nie uwzględniono haseł dotyczących interwencji, tj. pominięto nazwę handlową Influvac Tetra. W przypadku II etapu analitycy Agencji zwracają uwagę na organiczną liczbę haseł dotyczących typu badań wykorzystanych do odnalezienia opracowań wtórnych. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. bez przeszukania innych źródeł stanowiących uzupełniającą identyfikację danych naukowych. Dodatkowo, brak jest informacji w analizie Wnioskodawcy dotyczącej postępowania w przypadku niezgodności między dwoma analitykami dokonującymi selekcji badań na etapie analizy pełnych tekstów.

Formalnie należy wskazać, iż w AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono opublikowanych przeglądów systematycznych zgodnych z kryteriami selekcji badań pierwotnych tj. zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia – etap I. Dopiero po przeprowadzeniu takiego przeglądu i niezidentyfikowaniu żadnych prac należało przeprowadzić wyszukiwanie zgodne z etapem II wyszukiwania Wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji, w tym zastosowano hasła dotyczące wnioskowanej interwencji (dla badań RCT) oraz rozbudowaną strategię wyszukiwania w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (dla opracowań wtórnych).

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31.03.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli pracę opublikowaną przed datą ostatniego wyszukiwania Wnioskodawcy oraz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:

- Basu I, Agarwal M, Shah V, et al. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. *Hum Vaccin Immunother*, 2022 Dec 31;18(1):1-10.

Ostatecznie w AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono odnalezionych w wyniku przeglądu weryfikacyjnego Agencji pracę Basu 2022. Charakterystykę i wyniki wymienionej wyżej pracy opisano w dodatkowych informacjach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w rozdziale 4.2.2.1. niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wśród badań pierwotnych najwyższej jakości spełniających kryteria włączenia do analizy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Influvac Tetra (QIV) w ocenianym wskazaniu, zdecydowano się uwzględnić w przeglądzie systematycznym 4 randomizowane badanie kliniczne:

- van de Witte 2018 – ocena odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- (QIV) i 3-walentnej (TIV) szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat);
- Esposito 2022 – ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (QIV) lub szczepionki kontrolnej u małych dzieci (od 6 do 35 miesięcy);
- Pepin 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (IIV4-HD) z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce (IIV4-SD) u osób w wieku ≥ 60 lat;
- Vesikari 2020 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy, włączono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia:

- Minnozi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie (w tym QIV inaktywowanej) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;

- Boddington 2021 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób w wieku poniżej 18 lat na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*);
- Demicheli 2018 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) przeciwko grypie w populacji osób zdrowych w wieku 16-65 lat na podstawie badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac;
- Rondy 2017 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób dorosłych na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*).

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 18. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>van de Witte 2018 EudraCT nr: 2014-001042-24 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Biologicals B.V. i Mylan</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Węgry, Łotwa, Litwa), podwójnie zaślepione badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- i 3-walentnej szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka czterowalentna (QIV, Influvac Tetra) <p>Jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 mg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa.</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka trójwalentna (TIV) ze szczepem B linii Victoria (TIV_(Vic)) vs TIV ze szczepem B linii Yamagaya (TIV_(Yam)) <p>Jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 μg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa.</p> <p>Czas obserwacji: Skuteczność i bezpieczeństwo: 7 i 22 dni po zakończonym leczeniu. SAEs oraz nowe choroby przewlekłe: do 183 dni.</p> <p>Hipoteza: Analiza pierwszorzędowa: <i>non-inferiority</i> Analiza drugorzędowa: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek >18 lat w dniu szczepienia. • Stabilny stan zdrowia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znana nadwrażliwość na którykolwiek komponent szczepionki. • Syndrom Guillain Barre w wywiadzie. • Zastosowanie jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. • Obniżona odporność. • Nadużywanie narkotyków, alkoholu lub inne zachowania w wywiadzie, które zdaniem badacza uniemożliwiają uczestnictwo w badaniu. • Stosowanie terapii wpływającej na odporność w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QIV: 1 538 • TIV_(Vic): 221 • TIV_(Yam): 221 	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność przeciwko dopasowanym szczepom grypy w oparciu o miana HI po szczepieniu. • immunogenności w stosunku do szczepów B linii alternatywnej oraz scharakteryzowanie odpowiedzi immunologicznej za pomocą krzywych odwrotnego rozkładu skumulowanego (RCD) mian przeciwciał i uzyskanych parametrów serologicznych dla HI i VN. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie działań niepożądanych oceniano po szczepieniu.
<p>Esposito 2022 EudraCT nr: 2016-004904-74 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Biologicals B.V. i Viatrix</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe (56 ośrodki w Europie i Azji), potrójnie zaślepione badanie III fazy oceniające skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanej 4-walentnej</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku od 6 do 35 miesięcy. • Stabilny stan zdrowia oceniony przez badacza. • Osoby z przewlekłymi schorzeniami mogły być włączone do badania, 	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność przeciwko dopasowanym szczepom grypy w oparciu o miana HI po szczepieniu (u wszystkich uczestników) i miana VN/NI (w podgrupie uczestników, którzy zostali

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>szczepionki przeciwko grypie (QIV) u małych dzieci.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka czterowalentna (QIV, Influvac Tetra, Abbott) <p>Dwie dawki QIV 0,5 ml na dawkę. Obie dawki zostały podane domięśniowo w odstępie około 28-33 dni.</p> <p>Uczestnicy, którzy zostali ponownie zaszczepieni QIV (QIV2) otrzymali jedną dawkę QIV w drugim sezonie.</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka kontrolna (CV). <p>Dwie dawki CV 0,25-0,5 ml na dawkę. Obie dawki zostały podane domięśniowo w odstępie około 28-33 dni.</p> <p>Czas obserwacji:</p> <p>Skuteczność: 28-33 dni po zakończonym leczeniu. Bezpieczeństwo: 6-8 mies. po zakończonym leczeniu.</p> <p>Hipoteza:</p> <p>Analiza pierwszorzędowa: <i>superiority</i></p>	<p>o ile objawy tych schorzeń były pod kontrolą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano osoby stosujące wcześniej leki przeciw przewlekłym schorzeniom o ile w ciągu 3 mies. przed włączeniem stosowano stałe dawki tych leków. • W przypadku pacjentów mających 6-24mies. w trakcie 1. wizyty: niezbędne urodzenie w ≥ 37 tyg. ciąży oraz masa ciała $\geq 2,5$ kg. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek zaszczepienie przeciwko grypie w przeszłości. • Zdiagnozowana laboratoryjnie grypa w przeszłości. • Jakakolwiek szczepionka (w tym rutynowe szczepionki dla dzieci) zastosowana w ciągu ostatnich 28 dni. • Zespół Guillain Barre w wywiadzie. • Podanie leków immunosupresyjnych przez > 14 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy (dopuszczano leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo). • Podawanie immunoglobulin i/lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Podawanie leków cytotoksycznych, chemioterapii przeciwnowotworowej lub radioterapii; trwająca terapia aspiryną; jakkolwiek potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; oraz przeszczepianie narządów litych lub szpiku kostnego/komórek macierzystych w wywiadzie. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QIV: 1009 • CV: 998 • QIV2: 334 	<p>ponownie zaszczepieni w drugim sezonie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzone zachorowania na grypę o dowolnym nasileniu. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie AEs, SAEs, nowych chorób przewlekłych (NCI), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI) i zdarzeń niepożądanych objętych opieką medyczną (MAEs) po szczepieniu.
<p>Pepin 2021 NCT04024228 Źródło finansowania: Badanie sponsorowane przez firmę Sanofi Pasteur.</p>	<p>Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące immunogenność i bezpieczeństwo wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce u osób w wieku ≥ 60 lat.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIV4-HD (Fluzone) – inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie zawierająca 60 μg HA dla każdego z czterech szczepów grypy zawartych w szczepionce. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIV4-SD (Influvac Tetra) – podjednostkowa 4-walentna szczepionka przeciwko grypie, zawierająca 15 μg HA na każdy szczep grypy. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 60 lat; • Stabilny stan zdrowia umożliwiający uczestniczenie w wyznaczonych wizytach. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie w ciągu 6 mies. lub innych szczepionek w przeciągu 28 dni przed włączeniem do badania; • Ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodczy bez stosowania skutecznej antykoncepcji lub abstynencji; • Otrzymanie globulin odpornościowych, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Znany lub podejrzewany niedobór odporności lub otrzymanie terapii immunosupresyjnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników szczepionki lub wystąpienie w przeszłości reakcji 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie lepszej immunogenności IIV4-HD w porównaniu z IIV4-SD we wszystkich czterech szczepach grypy 28 dni po szczepieniu u uczestników w wieku 60-64 lat i ≥ 65 lat. Doskonała immunogenność została zdefiniowana przez porównanie hamowania hemaglutynacji (HAI) (Ab) miana uzyskane w 28 dniu między grupami szczepionek w każdej grupie wiekowej. • Drugorzędowe punkty końcowe oceniające immunogenność i profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Czas obserwacji: czas trwania badania wynosił około 6 miesięcy, włączając w to obserwację bezpieczeństwa.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<p>zagrożającej Życiu spowodowanej substancją występującą w szczepionce;</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadużywanie alkoholu; Występowanie trombocytopenii lub skazy krwiotocznej; Przewlekła choroba mogąca zaburzyć wyniki badania; Umiarkowana lub ciężka, ostra choroba lub choroba przebiegająca z gorączką w dniu szczepienia. <p>Liczba pacjentów: N=1 539</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencja (n=774) komparator (n=765). 	
<p>Vesikari 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmy Abbott Biologicals B.V. i Mylan</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III oceniające immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> QIV (Influvac Tetra). <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> TIV ze szczepem B z linii Victoria (TIV(Vic)); TIV ze szczepem B z linii Yamagata (TIV(Yam)). <p>Czas obserwacji: Immunogenność do 29 dnia (pacjenci „primed”) lub do 57 dnia (pacjenci „unprimed”). Bezpieczeństwo do 7 dni od szczepienia i do 6 miesięcy (w ogólnej ocenie bezpieczeństwa).</p> <p>Hipoteza: Analiza pierwszorzędowa: <i>non-inferiority</i>, analiza drugorzędowa: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 3-17 lat; stabilny stan zdrowia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie gorączki lub ostrej infekcji w dniu pierwszego szczepienia; Uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki; Poważna reakcja niepożądana na jakąkolwiek szczepionkę przeciwko grypie w wywiadzie; Zespół Guillain Barre w wywiadzie; Otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie lub potwierdzone laboratoryjnie zakażenie grypą w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania; Potwierdzony lub podejrzany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; Występowanie jakichkolwiek stanów, które w opinii badacza mogą zakłócić działanie szczepionki (w tym np. krwawienie, zaburzenia i ostre lub postępujące klinicznie istotne zaburzenia płucne, nieprawidłowości czynnościowe układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek). <p>Liczba pacjentów: N=1 200</p> <ul style="list-style-type: none"> QIV (n=402); TIV_(VIC) (n=404); TIV_(YAM) (n=394). 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie, że QIV nie jest gorsza od TIV w przypadku dzielenia szczepów grypy, w oparciu o miana HI po szczepieniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wykazanie wyższości QIV nad TIV dla alternatywnej linii szczepów B i scharakteryzowanie immunogenności szczepów grypy w QIV, w odniesieniu do mian HI, VN i NI. Dodatkowo oceniano reaktywność i profile bezpieczeństwa QIV i TIV.

Skróty: QIV - czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Influenza Vaccine), TIV - trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. Trivalent Influenza Vaccine), HI - hamowanie hemaglutyniny (ang. Haemagglutinin Inhibition), VN - neutralizacja wirusa (ang. Virus Neutralisation), CV – szczepienie kontrolne (ang. Control Vaccine), SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events), AEs – zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events), AESI - zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest), NCI – nowe choroby przewlekłe (ang. New Chronic Illnesses); MAEs – zdarzenia niepożądane objęte opieką medyczną (ang. Medically Attended Adverse Events, IIV4-HD - inaktywowana 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w wysokiej dawce (Fluzone) (ang. A quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine); IIV4-SD - pojednostkowa 4-walentna szczepionka przeciwko grypie w standardowej dawce (Influvac Tetra) (ang. standard-dose quadrivalent influenza vaccine); NI – hamowanie neuraminidazy (ang. Neuraminidase inhibition);

Zestawienie najważniejszych, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, danych dotyczących wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w randomizowanych badaniach klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych

Badanie	Charakterystyka		Grupy terapeutyczne		
			QIV	TIV _(VIC)	TIV _(YAM)
van de Witte 2018	Wiek, średnia (SD)		55,9 (17,6)	55,4 (18,0)	55,0 (17,6)
			19,4 (8,1)	19,6 (8,3)	19,9 (7,9)
			Grupa wiekowa, [%]		50
	18-60		50	50	49
	≥61		43	45	43
	Mężczyźni, [%]		99	100	100
Rasa biała, [%]					
Esposito 2022	Wiek, średnia (SD)		QIV	Szczepienie kontrolne (CV)	Ponowne szczepienie QIV (QIV2)
			19,4 (8,1)	19,6 (8,3)	19,9 (7,9)
	Grupa wiekowa, [%]		6-11 mies.	20	18
			12-18 mies.	29	26
			19-24 mies.	21	24
			25-35 mies.	30	31
	Mężczyźni, [%]		49	50	42
Rasa biała, [%]		74	73	99	
Pepin 2021	Wiek, średnia (SD)		IIV4-HD	IIV4-SD	Pacjenci łącznie
			66,6 (5,8)	66,6 (6,1)	66,6 (6,0)
	Grupa wiekowa, [%]		<65	49	49
			≥65	51	51
			65 do <75	39	38
			≥75	12	13
			≥75 do <85	12	12
			≥85	0,4	0,6
	Mężczyźni, [%]		50	49	50
Rasa biała, [%]		98	99	98	
Vesikari 2020	Wiek, średnia (SD)		QIV	TIV _(VIC)	TIV _(YAM)
			7,4 (4,0)	7,7 (3,9)	7,6 (3,9)
	Grupa wiekowa, [%]		3-8	66	66
			9-17	33	34
	Mężczyźni, [%]		52	49	55
Rasa biała, [%]		99	99	99	

Skróty: QIV - czterowalentna szczepionka przeciw grypie (ang. Quadrivalent Influenza Vaccine), TIV - trójwalentna szczepionka przeciw grypie (ang. Trivalent Influenza Vaccine), CV – szczepienie kontrolne (ang. Control Vaccine)

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

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

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,

- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- metoda pomiaru wyników,
- selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Dla włączonych do przeglądu Wnioskodawcy badań RCT Van de Witte 2018, Esposito 2022, Pepin 2021, Vesikari 2020 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Szczegółową ocenę badań RCT przedstawiono w aneksie E AKL Wnioskodawcy.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności opracowań wtórnych za pomocą narzędzia AMSTAR-II. Przegląd systematyczny Demicheli 2018 uzyskał wynik wysokiej jakości oceny pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II, przegląd systematyczny Minozzi 2022 uzyskał ocenę niskiej jakości, a opracowania Boddington 2021 oraz Rondy 2017 uzyskały ocenę krytycznie niskiej jakości. Szczegółową ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w aneksie F AKL Wnioskodawcy.

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

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- W przeglądzie uwzględniono systematyczne opracowania wtórne o zróżnicowanej jakości w ocenie AMSTAR2. Należy pamiętać, że narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości, w związku z tym narzucone kryteria są bardzo wymagające. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do „niska”. W związku z ograniczeniami wydawców czasopism naukowych nie zawsze autorom przeglądów udaje się zawrzeć wszystkie elementy prawidłowego opracowania (najczęściej brakuje protokołu przeglądu czy listy badań wykluczonych) nie musi natomiast to wynikać ze złej woli autorów.”
- „W części z odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych dominowały badania prowadzone z użyciem preparatów trójskładnikowych, prawdopodobnie tylko w części analizowani pacjenci przyjmowali preparaty typu QIV, gdyż te dostępne są na rynku dopiero od kilku lat. W związku z powyższym należy spodziewać się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej efektywność szczepionki Influvac Tetra może być nawet wyższa niż tutaj oszacowano. Należy pamiętać, że preparaty QIV zapewniają szerszą ochronę względem szczepów B wirusa grypy. Zwiększona aktywność szczepionki Influvac Tetra została potwierdzona w badaniach randomizowanych. Podobne wnioski płyną z pracowania wtórnego z metaanalizą Moa 2016.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (etap I) badania RCT nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. Właściwą interwencję porównano w nich z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Tym samym włączone badania RCT są nieadekwatne dla oceny skuteczności Influvac Tetra we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów.
- Włączone do przeglądu Wnioskodawcy opracowania wtórne także nie w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. Uwzględnione w pracach wyniki dotyczą szerszego spektrum interwencji niż oceniana technologia medyczna (wyniki dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych zawarto wyłącznie w publikacji Minozzi 2022).

Odnosnie powyższego należy mieć na uwadze, jak podaje Wnioskodawca, iż skład szczepionek niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym. Dodatkowo w szeregu odnalezionych wytycznych klinicznych także zaleca się szczepienia jako całość, nie precyzując konkretnych nazw handlowych preparatów dostępnych na rynku. W związku z powyższym można wskazać, że Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

- Dodatkowo w pracach wtórnych uwzględnione interwencje porównano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym

a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). W pracy Minozzi 2022, która wydaje się najlepiej odpowiadać ocenianemu problemowi zdrowotnego pod względem zastosowanej interwencji, komparatora i populacji (porównanie QIV vs placebo w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych) przedstawiono wyniki dla pacjentów ≥ 18 lat (w tym osób > 65 r.ż.). W pracy wskazano także, że 69,7% porównywanych ramion dotyczyło osób bez chorób współistniejących (tym samym można wskazać, że 30,3% ramion dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi); 5,4% z przewlekłymi chorobami układu oddechowego; 8,7% z wielochorobowością; 12,5% ramion dot. pacjentów z obniżoną odpornością) – w publikacji wskazano, że włączano RCT niezależnie od stanu zdrowotnego pacjenta.

- W odnalezionych przeglądach systematycznych nie przedstawiono wyników dla parametrów bezwzględnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa (wyjątek stanowi wartość NNV dla punktu końcowego „Grypa – przypadki potwierdzone” przedstawiona w pracy Demicheli 2018).

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

W etapie I wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku zmiennych kategoriowych jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne (RR, ryzyko względne) i bezwzględne (RD, NNT, NNH) dla danych dychotomicznych, przy czym parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD, czyli różnica ryzyka (*risk difference*) tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

W etapie II obliczeniem skuteczności klinicznej / efektywności rzeczywistej szczepień korzystając ze wzoru $VE = (1-RR)*100\%$ lub $VE = (1-OR)*100\%$.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Nie przeprowadzono doszukania aktualizującego do odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych – włączano wyłącznie najbardziej aktualne przeglądy systematyczne, które pozawalały na analizę problemu w schemacie PICO.”
- „W przeglądach systematycznych kumulowano dane dla dowolnych rodzajów szczepionek - niemniej tam gdzie było to możliwe autorzy niniejszego przeglądu raportowali dane wyłącznie dla szczepień czterowalentnych inaktywowanych oraz inaktywowanych; pamiętać także należy, że skład szczepionek - niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym.”

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- Jako jeden z celów analizy klinicznej Wnioskodawca podał ocenę efektywności rzeczywistej. Przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu nie pozwalają na włączenie badań dot. efektywności rzeczywistej. Należy jednak wskazać, że w ramach wyszukiwania Wnioskodawcy odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Boddington 2021 i Rondy 2017), w których oceniono efektywność rzeczywistą szczepionek (w tym QIV inaktywowanej).
- Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych wyszukanych w ramach etapu II wyszukiwania Wnioskodawcy, a w szczególności różnic między populacjami włączonymi do odnalezionych przeglądów a populacją wnioskowaną.
- Nie przedstawiono wyników dot. zapobiegania hospitalizacji dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych vs placebo w populacji – dorośli, w tym osoby starsze (≥ 18 lat) wskazanych w pracy Minozzi 2022 [RR= 0.29 (0.07, 1.06) – wynik nieistotny statystycznie].
- Dla szeregu punktów końcowych Wnioskodawca szacował wartość parametru VE na podstawie nieistotnego statystycznie parametru RR, co spowodowało uzyskanie problematycznych do interpretacji wyników (ujemne wartości VE).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

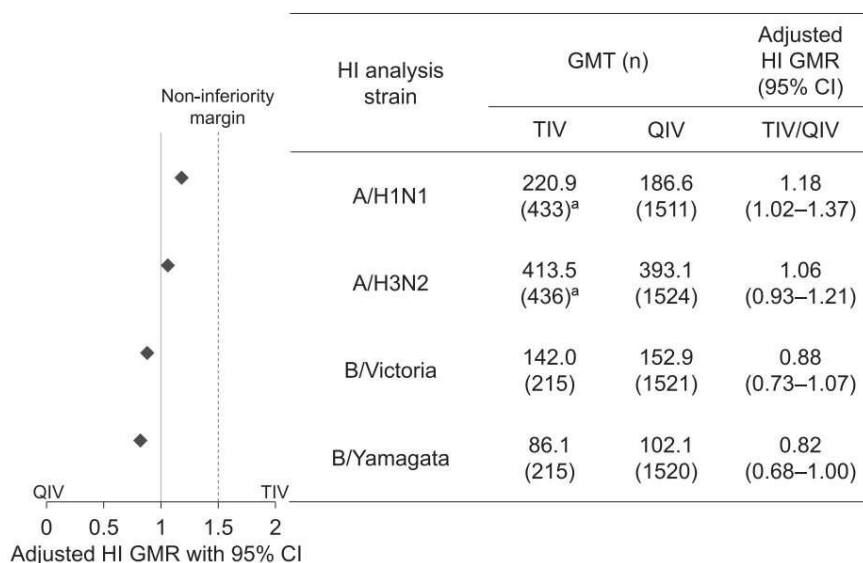
W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z randomizowanych badań klinicznych van de Witte 2018, Esposito 2022, Pepin 2021, Vesikari 2020, w których badano aktywność ocenianej szczepionki Influvac Tetra zarówno w populacji osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, a także dzieci i młodzieży.

Dodatkowo dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych, przedstawiono charakterystykę i wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania szczepionek przeciw grypie, w tym czterowalentnej szczepionki (QIV) na podstawie odnalezionych badań wtórnych Minozzi 2022, Boddington 2021, Demicheli 2018, Rondy 2017. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziale 7.1.2. dla badań pierwotnych oraz w rozdziale 7.2. dla opracowań wtórnych w AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne

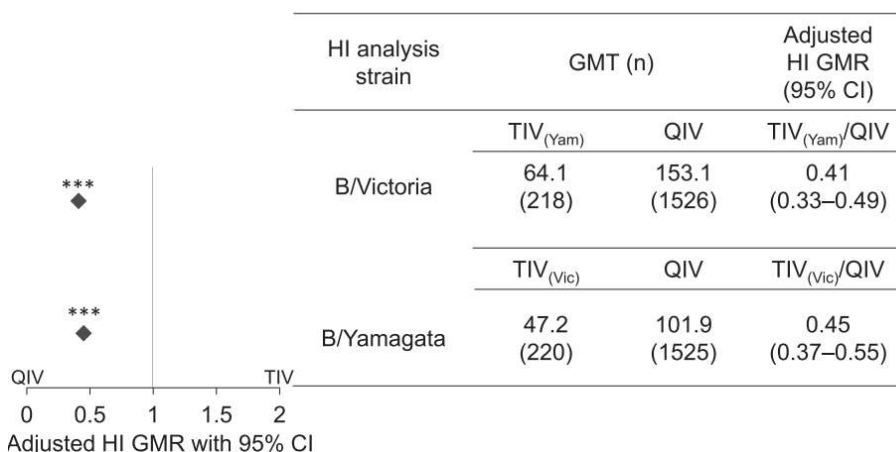
van de Witte 2018

W ramach badania van de Witte 2018 wykazano, że QIV jest nie gorsza od TIV, z uwagi na brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR, Geometric Mean Titer Ratio) swoistych dla danego szczepu. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 5. Analiza non-inferorytety dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki o tych samych antygenach) [van de Witte 2018]]

Wykazano również, że QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 6. Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte wyłącznie w QIV (van de Witte 2018)

W badaniu szczepionka QIV (Influvac Tetra) wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w przedmiotowej szczepionce w porównaniu do szczepionki TIV. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) [van de Witte 2018]

Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu	
		Populacja osób dorosłych (18-60 lat)	Populacja osób starszych ≥ 61 r.ż.
A(H3N2)	QIV	442,4 (3,2)	348,5 (3,8)
	TIV*	473,5 (3,7)	357,4 (3,7)
A(H1N1)	QIV	272,2 (3,7)	127,2 (4,2)
	TIV*	310,1 (3,9)	157,7 (4,0)
B/Vic	QIV	214,0 (3,6)	109,4 (4,7)
	TIV _(Vic)	184,7 (4,5)	106,6 (4,6)
	TIV _(Yam)	85,1 (5,1)	48,0 (5,6)
B/Yam	QIV	162,5 (3,8)	63,7 (4,1)
	TIV _(Vic)	81,7 (4,8)	27,3 (4,3)
	TIV _(Yam)	128,7 (3,8)	57,4 (4,2)

*analiza łączna dla TIV

Zgodnie z wynikami badania van de Witte 2018 dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98% oraz od 73% do 96%. Serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70% oraz 39% do 54%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) oznaczanego metodą HI zwiększyły się 6,3 – 11,4 oraz 4,2 – 5,5-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi, odpowiednio dla populacji 18-60 lat oraz ≥ 61 lat.

Tabela 21. Immunogenność QIV [van de Witte 2018]

Populacja	Punkt końcowy	A/H3N2	A/H1N1	B/Vic	B/Yam
Dorośli 18-60 lat	Seroprotekcja [% pts]	97,8	94,6	92,8	91,6
	Serokonwersja [% pts]	51,3	59,4	70,2	59,2
	GMFI	6,3	7,3	11,4	6,8
Dorośli ≥ 61	Seroprotekcja [% pts]	95,7	85,3	80,8	73,3
	Serokonwersja [% pts]	39,3	50,3	53,6	49,9
	GMFI	4,2	5,2	5,5	4,2

Esposito 2022

W badaniu Esposito 2022 przedstawiono dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypy występującej wśród pacjentów zaszczepionych QIV oraz szczepionką kontrolną (CV). Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (CV) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na szczepy grypy A lub B. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Potwierdzona laboratoryjnie* grypa u pacjentów zaszczepionych QIV lub CV w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. [Esposito 2022]

Punkt końcowy	QIV (N=1 005), N (%)	CV (N=995), n (%)	QIV vs CV		
			RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
Niezależnie od szczepu grypy					
Laboratoryjnie potwierdzona grypa A	56 (5,6)	95 (9,5)	0,58 [0,42; 0,80]	NNT = 26 [16; 61]	
Laboratoryjnie potwierdzona grypa B	15 (1,5)	37 (3,7)	0,40 [0,22; 0,73]	NNT = 45 [28; 121]	
Laboratoryjnie potwierdzona grypa A i B	0	3 (0,3)	0,14 [0,01; 2,73]	-0,003 [-0,01; 0,001]	
Razem	71 (7)	135 (13,6)	0,52 [0,40; 0,68]	NNT = 16 [11; 26]	
W zależności od szczepu grypy A					
Laboratoryjnie potwierdzona grypa A szczep A(H3N2)	27 (2,7)	42 (4,2)	0,64 [0,40; 1,02]	-0,02 [-0,03; 0,001]	
Laboratoryjnie potwierdzona grypa A szczep A(H1N1)	21 (2,1)	45 (4,5)	0,46 [0,28; 0,77]	NNT = 42 [26; 116]	
Nieokreślony szczep grypy A	8 (0,08)	11 (1,1)	0,72 [0,29; 1,78]	-0,003 [-0,01; 0,01]	
Razem	56 (5,6)	98 (9,8)	0,57 [0,41; 0,78]	NNT = 24 [16; 52]	
W zależności od dopasowania szczepu grypy					
Szczepy dopasowane	A(H3N2)	2 (0,2)	0	4,95 [0,24; 102,98]	0,002 [-0,001; 0,01]
	A(H1N1)	18 (1,8)	40 (4,0)	0,45 [0,26; 0,77]	NNT = 45 [28; 132]
	B/Victoria	1 (0,1)	5 (0,5)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,004 [-0,01; 0,001]
	B/Yamagata	4 (0,4)	17 (1,7)	0,23 [0,08; 0,69]	NNT = 77 [46; 241]
	Razem	25 (2,5)	62 (6,2)	0,40 [0,25; 0,63]	NNT = 27 [19; 52]
Szczepy niedopasowane	A	0	1 (0,1)	0,33 [0,01; 8,09]	-0,001 [-0,004; 0,002]
	A(H3N2)	22 (2,1)	36 (3,6)	0,61 [0,36; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,0004]
	A(H1N1)	0	1 (0,01)	0,33 [0,01; 8,09]	-0,001 [-0,004; 0,002]
	B	0	4 (0,04)	0,11 [0,01; 2,04]	0,004 [-0,01; 0,0004]
	Razem	22 (2,1)	42 (4,2)	0,52 [0,31; 0,86]	NNT = 50 [28; 205]
Brak określenia dopasowania/niedopasowania	22 (2,1)	30 (3,0)	0,73 [0,42; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

*Potwierdzenie za pomocą testu PCR

Immunogenność po podaniu szczepionki oceniano porównując średnie geometryczne mian (ang. geometric mean titre, GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla danego szczepu.

Szczepionka QIV (Influvac Tetra) oceniana w badaniu Esposito 2022 w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. wykazywała większą odpowiedź immunologiczną, uzyskując wyższe wyniki w domenach GMT w porównaniu do szczepionki kontrolnej (CV). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) [Esposito 2022]

Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu
A(H3N2)	QIV	341,4 (6,7)
	CV	12,9 (5,7)
A(H1N1)	QIV	71,1 (4,4)
	CV	12,0 (4,1)
B/Vic	QIV	11,1 (4,0)
	CV	5,3 (1,5)

Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu
B/Yam	QIV	10,8 (3,1)
	CV	5,6 (1,7)

*CV – szczepionka kontrolna (ang. control vaccine)

W badaniu Esposito 2022 serokonwersja dla wszystkich czterech szczepów mieściła się w zakresie między 26% a 93%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) HI zwiększyły się 2,2 - 27,4-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W badaniu Esposito 2022 nie oceniano seroprotekcji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Immunogenność QIV [Esposito 2022]

Populacja	Punkt końcowy	A/H3N2	A/H1N1	B/Vic	B/Yam
Dzieci 6-35 mies.	Seroprotekcja [% pts]	bd	bd	bd	bd
	Serokonwersja [% pts]	92,5	74,4	26,5	35,5
	GMFI	27,4	7,7	2,0	2,2

Pepin 2021

W badaniu Pepin 2021 porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra). Wyniki badania wskazują, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) [Pepin 2021]

Antygen szczepu	Grupa	GMT [95% CI] po szczepieniu	
		Populacja pacjentów 60-64 lata	Populacja pacjentów ≥ 65
A(H3N2)	IIV4-HD	303 [262; 350]	324 [281; 374]
	IIV4-SD	178 [154; 206]	151 [129; 176]
A(H1N1)	IIV4-HD	471 [416; 533]	286 [250; 326]
	IIV4-SD	248 [217; 283]	162 [139; 190]
B/Vic	IIV4-HD	497 [450; 548]	405 [366; 447]
	IIV4-SD	330 [297; 367]	262 [236; 291]
B/Yam	IIV4-HD	766 [690; 849]	536 [485; 592]
	IIV4-SD	433 [391; 480]	305 [274; 340]

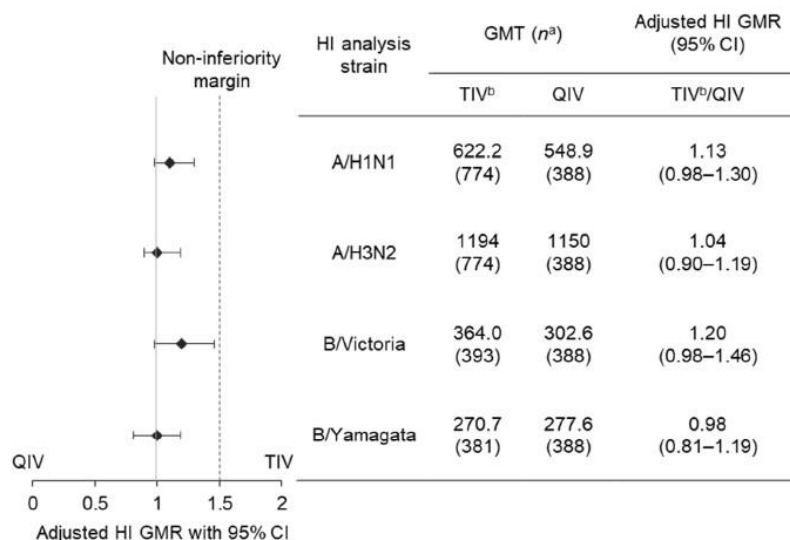
W badaniu Pepin 2021 wyniki serokonwersji dla wszystkich czterech szczepów występowały w przedziałach między 41% do 77% oraz 37% do 79% natomiast GMFI wzrosły 4,7 – 14,2 i 3,1 – 11,2-krotnie w odniesieniu do danych początkowych, odpowiednio w populacji dorosłych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat. W badaniu nie oceniano seroprotekcji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Immunogenność QIV [Pepin 2021]

Populacja	Punkt końcowy	A/H3N2	A/H1N1	B/Vic	B/Yam
Dorośli 60-64 lat	Seroprotekcja [% pts]	bd	bd	bd	bd
	Serokonwersja [% pts]	76,7	41,4	47,7	48,5
	GMFI	14,2	5	4,8	4,7
Dorośli ≥ 65	Seroprotekcja [% pts]	bd	bd	bd	bd
	Serokonwersja [% pts]	71,8	37,0	34,7	34,7
	GMFI	11,2	3,8	3,25	3,1

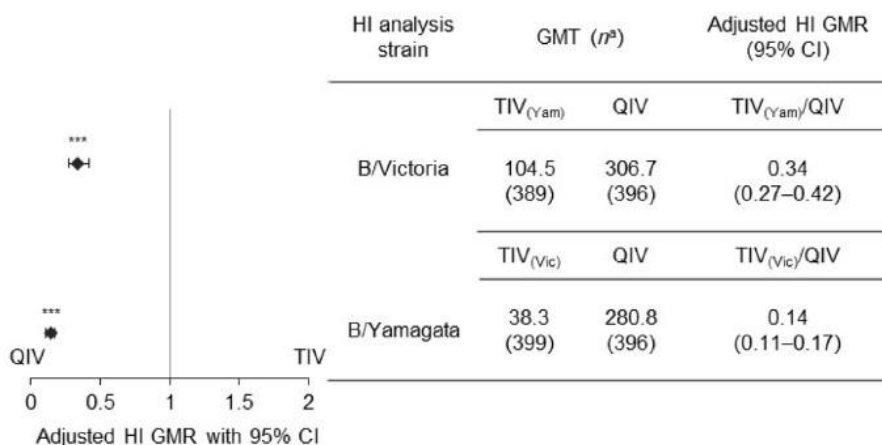
Vesikari 2020

W ramach badania Vesikari 2020 wykazano, że QIV jest nie gorsza od TIV, z uwagi na brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 7. Analiza non-inferiority dla immunogenności [Vesikari 2020]

Wykazano również, że QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 8. Analiza superiority dla immunogenności [Vesikari 2020]

W badaniu szczepionka QIV (Influvac Tetra) wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w przedmiotowej szczepionce w porównaniu do szczepionki TIV. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) [Vesikari 2020]

Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu		
		Populacja dzieci unprimed (3-8 lat)	Populacja dzieci primed (3-8 lat)	Populacja dzieci (9-17 lat)
A(H3N2)	QIV	1423,6 (3,5)	1026,7 (3,3)	1072,1 (2,7)
	TIV*	1328,4 (3,4)	986,1 (3,7)	1283,3 (3,1)
A(H1N1)	QIV	640 (2,7)	399,5 (4,1)	637,5 (2,6)
	TIV*	666,0 (3,3)	455,8 (3,7)	784,5 (2,8)
B/Vic	QIV	249,4 (4,4)	291,5 (3,9)	396,9 (4,3)
	TIV _(Vic)	295,4 (4,9)	316,6 (4,0)	496,0 (4,7)
	TIV _(Yam)	65,7 (6,8)	81,8 (6,6)	206,8 (4,8)
B/Yam	QIV	268,0 (3,4)	234,1 (4,1)	352,6 (3,7)
	TIV _(Vic)	11,8 (4,4)	84,3 (5,1)	56,6 (6,6)
	TIV _(Yam)	344,0 (3,0)	177,8 (4,5)	332,1 (4,9)

W badaniu Vesikari 2020 serokonwersja dla wszystkich czterech szczepów mieściła się w zakresie między 60% a 81%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) HI zwiększyły się 6,6 – 16,7-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W badaniu Vesikari 2020 nie oceniano seroprotekcji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Immunogenność QIV [Vesikari 2020]

Populacja	Punkt końcowy	A/H3N2	A/H1N1	B/Vic	B/Yam
Dzieci i młodzież 3-17 lat	Seroprotekcja [% pts]	bd	bd	bd	bd
	Serokonwersja [% pts]	80,6	60,1	76,5	79,3
	GMFI	16,2	6,6	11,9	16,7

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events) ogółem, w tym AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events) oraz AEs prowadzące do przerwania leczenia

Raportowane w zidentyfikowanych badaniach ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że w przypadku QIV oraz komparatorów występowały zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek AE lub TEAE z możliwością związku przyczynowego. Zbliżone wyniki obserwowano zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo po szczepieniu, przy czym AE występujące długoterminowo po wykonaniu szczepienia były bardzo rzadkie. AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu występowały również bardzo rzadko (pojedyncze przypadki) lub wcale zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji i długoterminowej ocenie bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018

Punkt końcowy	Populacja dorosłych 18-60 lat				Populacja dorosłych ≥61			
	QIV (N=768), n (%)	TIV (N=222) ^a , n (%)	QIV vs TIV		QIV (N=767), n (%)	TIV (N=219) ^a , n (%)	QIV vs TIV	
			RR [95% CI]	RD [95%CI]			RR [95% CI]	RD [95%CI]
Faza immunizacji (do 22 po szczepieniu)								
AE – dowolne (<i>unsolicited</i>)	37 (4,8)	8 (3,6)	1,34 [0,63; 2,83]	0,01 [-0,02; 0,04]	29 (3,8)	6 (2,7)	1,38 [0,58; 3,28]	0,01 [-0,02; 0,04]
AE z możliwością związku przyczynowego	4 (0,5)	2 (0,9)	0,58 [0,11; 3,14]	-0,004 [-0,02; 0,01]	6 (0,8)	2 (0,9)	0,86 [0,17; 4,21]	-0,001 [-0,02; 0,01]
AE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia)								
AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	1 (0,1)	0 (0)	0,87 [0,04; 21,28]	0,001 [-0,01; 0,01]	0 (0)	0 (0)	-	-

Tabela 30. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji podstawowej oraz w trakcie ponownej immunizacji w populacji dzieci (6-35 mies.) w ramach badania Esposito 2022

Punkt końcowy	QIV (N=1005), n (%)	CV (N=995), n (%)	QIV vs CV	
			RR [95%CI]	RD [95% CI]
Immunizacja podstawowa				
AE	631 (62,8)	655 (65,8)	0,95 [0,89; 1,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]
AE z możliwością związku przyczynowego	21 (2,1)	24 (2,4)	0,87 [0,49; 1,55]	-0,003 [-0,02; 0,01]
AE prowadzące do zakończenia badania	1 (0,1)	1 (0,1)	0,99 [0,06; 15,81]	-0,00001 [-0,003; 0,003]
Ponowna immunizacja*				
AE	157 (47,0)		nd	nd
TEAE z możliwością związku przyczynowego	1 (0,3)		nd	nd
TEAE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)		nd	nd

*wyniki dot. pacjentów szczepionych po raz kolejny QIV w drugim sezonie jedną dawką szczepionki

Tabela 31. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły do 28 dni po immunizacji w populacji osób starszych (≥60 lat) w ramach badania Pepin 2021

Punkt końcowy	Populacja 60-64 lata				Populacja ≥65			
	IIV4-SD (N=379), n (%)	IIV4-HD (N=378), n (%)	IIV4-SD vs IIV4-HD		IIV4-SD (N=382), n (%)	IIV4-HD (N=394), n (%)	IIV4-SD vs IIV4-HD	
			RR [95% CI]	RD [95% CI]			RR [95% CI]	RD [95% CI]
Natychmiastowe, dowolne AE	1 (0,3)	1 (0,3)	1,00 [0,06; 16,60]	0,00001 [-0,01; 0,01]	0 (0)	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,41]	-0,003 [-0,01; 0,00]
Dowolne, inne niż ciężkie AE	100 (26,4)	95 (25,1)	1,05 [0,82; 1,34]	0,01 [-0,05; 0,07]	68 (17,8)	91 (23,1)	0,77 [0,58; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,004]
Dowolne, inne niż ciężkie ogólnoustrojowe AE	96 (25,3)	90 (23,8)	1,06 [0,83; 1,37]	0,02 [-0,05; 0,08]	66 (17,3)	84 (21,3)	0,81 [0,61; 1,08]	-0,04 [-0,10; 0,02]

Tabela 32. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020

Punkt końcowy	QIV (N=402), n (%)	TIV (N=798) ^a , n (%)	QIV vs TIV	
			RR [95% CI]	RD [95% CI]
Faza immunizacji				
Dowolne TEAE	76 (18,9)	180 (22,6)	0,84 [0,66; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,01]
TEAE z możliwością związku przyczynowego	3 (0,7)	12 (1,5)	0,50 [0,14; 1,75]	-0,01 [-0,02; 0,004]
TEAE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	-	-
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa				
TEAE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)	-	-

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

Rzadko raportowano także SAEs, aczkolwiek wyniki badania de Witte 2018 wykazały, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia długoterminowych SAE w populacji osób starszych ≥ 61 r.ż., zarówno w przypadku miary względnej (RR = 0,13 [0,04; 0,41]) jak i w przypadku wartości bezwzględnej (NNT = 28 [16; 110]).

Tabela 33. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji i długoterminowej ocenie bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych w ramach badania van de Witte 2018

Punkt końcowy	Populacja dorosłych 18-60 lat				Populacja dorosłych ≥ 61			
	QIV (N=768), n (%)	TIV (N=222) ^a , n (%)	QIV vs TIV		QIV (N=767), n (%)	TIV (N=219) ^a , n (%)	QIV vs TIV	
			RR [95% CI]	RD [95%CI]			RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
Faza immunizacji (do 22 po szczepieniu)								
SAE	2 (0,3)	0 (0)	1,45 [0,07; 30,09]	0,003 [-0,005; 0,01]	4 (0,5)	1 (0,5)	1,14 [0,13; 10,17]	0,001 [-0,01; 0,01]
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia)								
SAE	10 (1,3)	4 (1,8)	0,72 [0,23; 2,28]	-0,005 [-0,02; 0,01]	4 (1,8)	9 (4,1)	0,13 [0,04; 0,41]	NNT = 28 [16; 110]

Tabela 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji podstawowej oraz w trakcie ponownej immunizacji w populacji dzieci (6-35 mies.) w ramach badania Esposito 2022

Punkt końcowy	QIV (N=1005), n (%)	CV (N=995), n (%)	QIV vs CV	
			RR [95%CI]	RD [95% CI]
Immunizacja podstawowa				
SAE	37 (3,7)	54 (5,4)	0,68 [0,45; 1,02]	-0,02 [-0,04; 0,001]
Ponowna immunizacja*				
SAE	1 (0,3)		nd	nd

*wyniki dot. pacjentów szczepionych po raz kolejny QIV w drugim sezonie jedną dawką szczepionki

Tabela 35. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły do 28 dni po immunizacji w populacji osób starszych (≥ 60 lat) w ramach badania Pepin 2021

Punkt końcowy	Populacja 60-64 lata				Populacja ≥ 65			
	IIV4-SD (N=379), n (%)	IIV4-HD (N=378), n (%)	IIV4-SD vs IIV4-HD		IIV4-SD (N=382), n (%)	IIV4-HD (N=394), n (%)	IIV4-SD vs IIV4-HD	
			RR [95% CI]	RD [95% CI]			RR [95% CI]	RD [95% CI]
SAE	2 (0,5)	1 (0,3)	1,99 [0,18; 21,91]	0,003 [-0,01; 0,01]	5 (1,3)	4 (1)	1,29 [0,35; 4,77]	0,003 [-0,01; 0,02]

Tabela 36. Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży (3-17 lat) w ramach badania Vesikari 2020

Punkt końcowy	QIV (N=402), n (%)	TIV (N=798) ^a , n (%)	QIV vs TIV	
			RR [95% CI]	RD [95% CI]
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa				
TESAE	2 (0,5)	4 (0,5)	0,99 [0,18; 5,40]	-0,00004 [-0,01; 0,01]

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 20 do 30% pacjentów był ból głowy (Pepin 2021, Vesikari 2020), w przypadku van de Witte 2018 były to ból głowy oraz zmęczenie (od 7% do 13%), natomiast w Esposito 2022 była to drażliwość / marudność występująca u ok. 30-34%. Najczęściej występujące miejscowe zdarzenia niepożądane we wszystkich badaniach dotyczyły bólu, w tym bólu w miejscu podania. Ból w miejscu podania szczepionki raportowano u 6-58% osób (van de Witte 2018, Vesikari 2020), natomiast sam ból występował u ok. 18-52% pacjentów (Esposito 2022, Pepin 2021).

W badaniu van de Witte 2018 wykazano, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (RR = 2,51 [1,01; 6,26]; NNH = 28 [16; 113]), bólu w miejscu podania szczepionki (RR = 1,86 [1,03; 3,34]; NNH = 28 [15; 160]) oraz rumienia (RR = 7,71 [1,05; 56,41]; NNH = 32 [21; 67]) w populacji osób starszych. W badaniu Esposito 2022 wykazano natomiast, że QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń miejscowych, tj. rumień, obrzęk, stwardnienie, ból. Z kolei w pracy Vesikari 2020 wykazano, że stosowanie QIV

może przyczynić się do znamiennie wyższego w porównaniu z TIV ryzyka wystąpienia zdarzeń jelitowo-żołądkowych (RR = 1,52 [1,11; 2,0,9]; NNH = 19 [11; 99]).

Najczęściej występującym rodzajem zdarzenia niepożądanego występującym podczas immunizacji szczepionką QIV i raportowanym w badaniu Esposito 2022 była choroba przypominająca grypę (41%), a najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc występujące u mniej niż 1% pacjentów. W przypadku AEs wymagających opieki medycznej najczęściej raportowane były zakażenia górnych dróg oddechowych (5-6%). Nowe przewlekłe choroby występujące w grupie QIV tj. astma, alergiczny nieżyt nosa, przerost migdałka gardłowego, dotyczyły pojedynczych pacjentów, odpowiednio: 1, 2, 2 przypadków.

Zgony

Jeden zgon wystąpił w badaniu van de Witte 2018 podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w grupie badanej, w publikacji nie podano dokładnej przyczyny zgonu. W przypadku pozostałych badań nie zaraportowano żadnych zgonów.

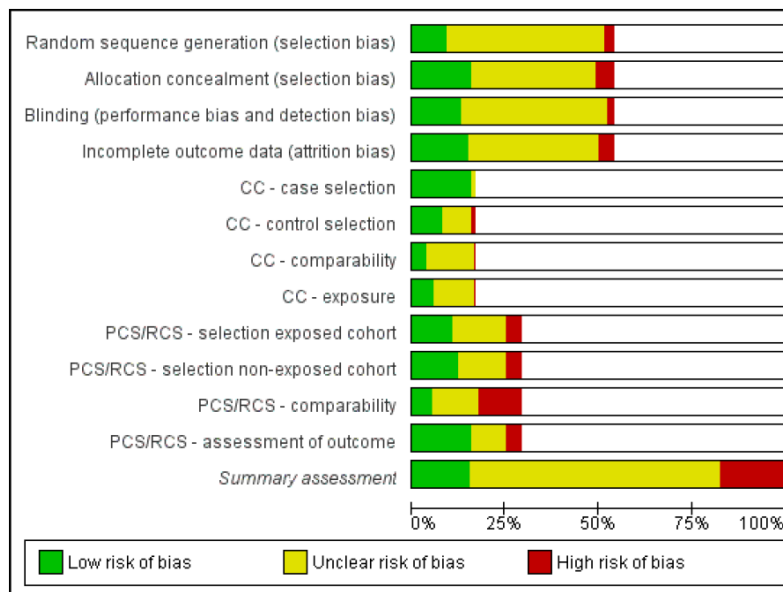
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 37. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski końcowe	
Rondy 2017 <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono <u>Konflikt interesów:</u> żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów	Przeгляд systematyczny dot. oceny efektywności rzeczywistej szczepień przeciwko grypie w zapobieganiu hospitalizacji z powodu LCI u osób dorosłych (>18 r.ż.). W ramach przeglądu przeszukano bazy MEDLINE (11.11.2016) w celu zidentyfikowania odpowiedniej literatury, w tym przeglądów. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2009 do listopada 2016. Za interwencję przyjęto szczepienia przeciwko grypie (monowalentne, TIV, QIV). Brak określonego komparatora. Zastosowano kulminację jakościową badań kliniczno-kontrolnych typu test-negative design.	W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 411 publikacji, z których wykluczono 3 004 pozycji na podstawie analizy tytułu. Pozostałe 407 abstrakty oceniono i wykluczono 320 z nich, a 93 pozycje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 43 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie była niezgodność w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz uwzględnienie populacji pediatrycznej. Finalnie, wykorzystano 50 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, a 30 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie), w tym 27 dla TIV i 3 dla szczepionki monowalentnej. Włączone badania cechowały się umiarkowaną heterogenicznością. Badanie nie pozwalają na oszacowanie wpływu szczepień w poprzednich sezonach na uzyskane wyniki. Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań spowodowanej zróżnicowanym stopniem dopasowania szczepionki do krążących szczepów w poszczególnych sezonach przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego. Wyniki dla szczepionek inaktywowanych i monowalentnej przedstawiono w poniższej tabeli.	Wyniki przeglądu sugerują, że u osób dorosłych szczepienie przeciwko grypie może pozwolić na zmniejszenie o połowę liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy.	
	Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych i monowalentnej]			
	Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	VE [95%CI]
	Populacja: zdrowi dorośli <65 lat > skuteczność kliniczna			
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem	Ogółem	14	51% [44%; 58%]
		Ogółem	7	50% [38%; 62%]
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2)	Szczep dopasowany	2	59% [38%; 80%]
		Szczep niedopasowany	5	46% [30%; 61%]
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B	Ogółem	2	45% [8%; 81%]
	Populacja: zdrowi dorośli ≥65 lat > skuteczność kliniczna			
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem	Ogółem	21	37% [30%; 44%]	
	Ogółem	11	33% [21%; 45%]	

	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2)	Szczep dopasowany	5	43% [33%; 53%]
		Szczep niedopasowany	6	14% [-3%; 30%]
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B	Ogółem	4	31% [11%*; 51%]
	Populacja: zdrowi dorośli (ogółem) > skuteczność kliniczna			
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem	Ogółem	24	41% [34%; 48%]
	Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2)	Ogółem	9	37% [24%; 50%]
		Szczep dopasowany	3	52% [39%; 66%]
Szczep niedopasowany		6	29% [13%; 44%]	
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B	Ogółem	5	38% [23%; 53%]	
Demichelli 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Cochrane Review Support Programme <u>Konflikt interesów:</u> Jeden z czterech autorów zgłosił historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów	Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych w wieku od 16 do 65 lat. W ramach przeglądu przeszukano bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central, 2016, numer 12), Medline (od 01.1966 do 31.12.2016), Embase (od 1990 do 31.12.2016), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, do 01.07.2017), ClinicalTrials.gov (do 1.07.2017). Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2016 lub 1 lipca 2017 – kolejna aktualizacja przeglądu kroczącego. Za interwencję przyjęto szczepienia przeciwko grypie, niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania. Komparator stanowił brak interwencji lub placebo. Punkty końcowe to zachorowania na grype i ILI, bezpieczeństwo, hospitalizacja.	W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 14 141 publikacji, z których wykluczono 13 847 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 294 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 184 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja tj. ocena skuteczności szczepionki przeciwko świńskiej grypie. Finalnie wykorzystano 137 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, a 120 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie). Jedynie 16% badań włączonych (22/137) uznano za obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego, 17,5% (24/137) zostały uznane za obarczone wysokim ryzykiem błędu, a pozostałe 66,4 % (91/137) uznano za niejasne. W kategorii utajenia procesu randomizacji: 21 badań (28,4%) miało niskie ryzyko błędu systematycznego, 7 (9,5%) wysokie oraz 46 (62,2%) niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia: 17 badań (23%) przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu systematycznego, 3 (4,1%) do wysokiego ryzyka i 54 (73%) do niepewnego. Dla niekompletnych danych dla punktów końcowych: 64 (86,5%) badań zakwalifikowano jako niejasne ze względu na brak wystarczających informacji o utracie pacjentów z badania. W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych (15 z 23 (65,2%)) ustalenie ekspozycji na szczepionkę nie było w pełni wiarygodne. Jedynie dla 7 z 23 badań (30,4%) uznano, że ekspozycja na szczepionkę była obciążona niskim ryzykiem błędu.	Inaktywowane szczepionki mogą zmniejszyć odsetek osób dorosłych, u których dojdzie do rozwoju grypy lub infekcji grypopodobnej. Wpływ szczepień inaktywowanych na liczbę dni zwolnienia z pracy lub poważne powikłania po grypie w sezonie grypowym pozostaje niepewny w tej populacji. Szczepionki mogą zwiększać ryzyko szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym niewielkiego wzrostu gorączki, jednak są to w większości zdarzenia o charakterze łagodnym. Szczepienie przeciwko grypie nie zwiększa ryzyka SAE.	

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego w przypadku kluczowych punktów końcowych walidując to podejście w analizie wrażliwości z zastosowaniem modelu stałego. W analizie wrażliwości wykluczano także badania, w których zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu kierunkowego.

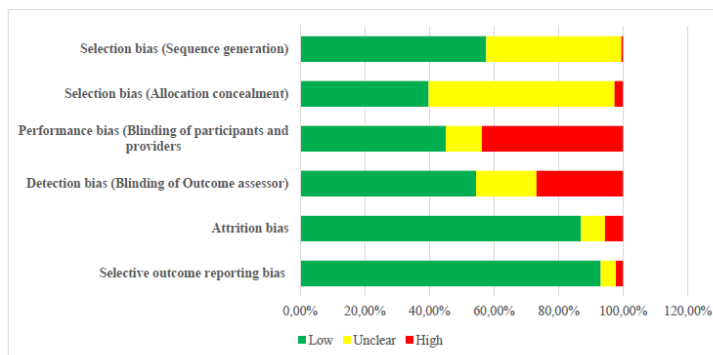
Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych]

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	N	RR [95%CI]	VE [95%CI]	NNV [95%CI]
Populacja: zdrowi dorośli > skuteczność kliniczna						
Grypa – przypadki potwierdzone	Ogółem (IIV)	25	71 221	0,41 [0,36; 0,47]	59% [53%; 64%]	71 [bd]
	WHO+	15	46 444	0,41 [0,34; 0,49]	59% [51%; 66%]	77 [bd]
	WHO-	7	15 068	0,45 [0,34; 0,59]	55% [41%; 66%]	bd
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > stany w miejscu podania						
Tkliwość	Ogółem (IIV)	20	35 655	3,13 [2,44; 4,02]	-	-
Zaczerwienienie	Ogółem (IIV)	9	29 499	2,59 [1,77; 3,78]	-	-
Stwardnienie	Ogółem (IIV)	3	7 786	4,28 [1,25; 14,67]	-	-

	Szywność ramienia	Ogółem (IIV)	1	50	1,62 [0,54; 4,83]	–	–
	Stany w miejscu podania- złożony PK	Ogółem (IIV)	11	12 307	2,44 [1,82; 3,28]	–	–
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > zdarzenia systemowe							
	Ból mięśni	Ogółem (IIV)	11	35 008	1,74 [1,41; 2,14]	–	–
	Gorączka	Ogółem (IIV)	13	23 850	1,55 [1,26; 1,91]	–	–
	Ból głowy	Ogółem (IIV)	14	35 999	1,14 [0,99; 1,30]	–	–
	Zmęczenie	Ogółem (IIV)	12	35 788	1,19 [1,05; 1,36]	–	–
	Nudności/wymioty	Ogółem (IIV)	4	6 315	1,80 [0,65; 5,04]	–	–
	Złe samopoczucie	Ogółem (IIV)	3	26 111	1,51 [1,18; 1,92]	–	–
	Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK	Ogółem (IIV)	6	2 128	1,16 [0,87; 1,53]	–	–
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo >SAE							
	Zespół Guillaina-Barrego	Szczepionka sezonowa	2 (kohortowe)	bd	1,29 [0,83; 2,02]	–	–
			1 (kliniczno-kontrolne)	bd	1,38* [0,18; 10,43]	–	–
	Choroba demielinizacyjna (ogółem)	Szczepionka sezonowa	4 (kliniczno-kontrolne)	8 009	0,96* [0,79; 1,17]	–	–
Boddington 2021 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych <u>Konflikt interesów:</u> żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów	Cel: ocena skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji dzieci i młodzieży. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 8 czerwca 2020 roku. Populacja: osoby w wieku 17 lat lub mniej (≤17 lat). Interwencja: szczepienie przeciwko grypie – niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania (za wyjątkiem szczepionki monowalentnej). Komparatory: brak Punkty końcowe: hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy. Metodyka: kumulacja badań typu test-negative design (TND).	Włączone badania: Przeszukano bazy: • MEDLINE (8.06.2020) • Embase (8.06.2020) • Global Health (8.06.2020) • Web of Science (8.06.2020) • SCOPUS (8.06.2020) W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 836 publikacji (2 592 po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 2 287 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 305 pozycji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 260 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie była niezgodność w zakresie ocenianych punktów końcowych. Finalnie, wykorzystano 45 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 37 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie). Ograniczenia włączonych badań: Włączone badania cechowały się głównie umiarkowanym (moderate) lub wysokim ryzykiem błędu (severe). Badania nie pozwalają na oszacowanie wpływu szczepień w poprzednich sezonach na uzyskane wyniki. Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego. Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości.	Wyniki przeglądu sugerują, że u dzieci i młodzieży szczepienie przeciwko grypie może pozwolić na zmniejszenie o około połowę liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy.				

Wyniki [dla wszystkich szczepionek, oprócz monowalentnej]			
Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	VE [95%CI]
Populacja dzieci i młodzieży skuteczność kliniczna			
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem	Ogółem	34	53,3% [47,2%; 58,8%]
	QIV	4	50,2% [10,7%; 72,3%]
	Szczep dopasowany	15	59,3% [48,3%; 68,0%]
	Szczep niedopasowany	9	33,6% [-2,4%; 57,0%]
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2)	Ogółem	10	35,8% [23,4%; 46,3%]
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B	Ogółem	19	47,6% [38,0%; 55,57%]
	QIV	3	48,0% [-7,9%; 74,9%]
Minozzi 2022 <u>Źródła finansowania:</u> Dyrekcja Generalna ds. Opieki Społecznej, region Lombardia (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> dwóch autorów zgłosiło historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych, dzieci i młodzieży oraz osób starszych. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od roku 1991 do 15 grudnia 2020 roku. Populacja: osoby zdrowe. Interwencja: szczepienie przeciwko grypie (szczepionki trójwalentne i czterowalentne). Komparatory: brak interwencji lub placebo. Punkty końcowe: potwierdzone laboratoryjnie zachorowania na grypę, hospitalizacja, bezpieczeństwo, zgony. Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) badań RCT.	Włączone badania: Przeszukano bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (od 1991 do 15.12.2020); MEDLINE (od 1991 do 15.12.2020); Embase (od 1991 do 15.12.2020) oraz referencje odpowiednich publikacji (np. poprzednio opublikowanych przeglądów systematycznych). W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 13 439 publikacji (po usunięciu duplikatów), z których wykluczono 13 046 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 393 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 162 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja. Finalnie wykorzystano 231 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 220 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie sieciowej, NMA). Ograniczenia włączonych badań: Ponad połowę badań włączonych do przeglądu (58%) uznano za obciążone niskim ryzykiem błędów selekcji (generowanie sekwencji losowej), 42% zostało uznanych za obciążone niejasnym ryzykiem błędów zaś pozostałe jedno badanie cechowało się wysokim ryzykiem błędów. W kategorii utajnienia procesu randomizacji: 40% badań miało niskie ryzyko błędów, 3% wysokie oraz 58% niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia uczestników badania i personelu: 45% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędów, 44% do wysokiego ryzyka i 11% do niepewnego. Z kolei w przypadku oceny procesu zaślepienia podczas oceny punktów końcowych: 55% badań przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędów, 27% do wysokiego ryzyka i 19% do niejasnego. Większość badań została natomiast oceniona jako badania o niskim ryzyku błędów utraty (97%) i błędów raportowania (93%).	Szczepionki 4-walentne inaktywowane pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy. Wśród populacji dzieci wyższą skutecznością cechują się szczepionki żywe atenuowane w porównaniu z inaktywowanymi, z kolei wśród osób dorosłych i wśród populacji osób starszych możliwe jest stosowanie szczepionek różnego typu.

Cochrane risk of bias results across studies



Ocena AMSTAR2: Niska jakość.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:

Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego.

Wyniki [dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych]

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań w sieci	N w sieci	RR [95%CrI]	VE [95%CrI]
Populacja: dorośli, w tym osoby starsze (≥18 lat)					
Grypa – przypadki potwierdzone	QIV	40	209 095	0,56 [0,36; 0,83]	44% [17%; 64%]
Zgony (z dowolnej przyczyny)	QIV	31	174 705	0,31 [0,11; 0,75]	69% [25%; 89%]
Zdarzenia systemowe ogółem - złożony PK	QIV	121	220 595	1,17 [1,06; 1,29]	-
Stany w miejscu podania- złożony PK	QIV	123	223 093	2,87 [2,29; 3,61]	-
Populacja: dzieci i młodzież (<18 lat)					
Grypa – przypadki potwierdzone	QIV	24	60 502	0,50 [0,21; 1,19]	50% [-19%; 79%]
Zgony (z dowolnej przyczyny)	QIV	15	42 834	0,37 [0,04; 1,99]	63% [-99%; 96%]
Zdarzenia systemowe ogółem - złożony PK	QIV	59	77 208	0,97 [0,79; 1,18]	-
Stany w miejscu podania- złożony PK	QIV	55	64 004	1,03 [0,80; 1,31]	-
Populacja: osoby starsze (≥61 lat)					
Grypa – przypadki potwierdzone	QIV	12	107 265	0,40 [0,11; 1,14]	60% [-14%; 89%]
Zdarzenia systemowe ogółem - złożony PK	QIV	44	107 701	1,03 [0,84; 1,26]	-

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek przeciw grypie na podstawie randomizowanego badania klinicznego Basu 2022

Randomizowane badanie III fazy przeprowadzono w celu porównania profili immunogenności i bezpieczeństwa dwóch czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych (18–60 lat) i starszych (>61 lat) w 12 ośrodkach w Indiach.

Kwalifikującymi się uczestnikami byli mężczyźni i kobiety, którzy mogli wyrazić pisemną świadomą zgodę i mieli stabilny stan zdrowia. Kryteria wykluczenia uczestników obejmowały m.in.: historię działań niepożądanych lub nadwrażliwości na szczepionki przeciw grypie lub jej składniki; historia zespołu Guillaina-Barrégo, laboratoryjnie potwierdzone zakażenie grypą w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; uprzednie otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie sezonowej lub pandemicznej; gorączka i/lub ostra choroba lub infekcja w dniu szczepienia w ramach badania.

Randomizację stratyfikowano ze względu na wiek; osoby zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1 do dwóch grup: dorosłych w wieku 18–60 lat oraz osób starszych w wieku 61 lat i starszych. Łącznie uwzględniono 480 uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę szczepionki badanej (inaktywowana szczepionka przeciw grypie; Influvac Tetra, Abbott, n=240) lub szczepionki referencyjnej (roszczepiony wirion, inactywowana szczepionka przeciw grypie; VaxiFlu-4, Zydus Camilla Healthcare, n = 240).

Odsetek dorosłych i starszych uczestników był podobny w każdej grupie zaszczepionej. Ogólnie średni wiek wynosił 51,6 ($\pm 18,1$) lat, przy czym 51,0% (n = 245) mężczyzn i 49,0% (n = 235) kobiet. Średni wiek uczestników w grupie ≥ 18 lat wynosił 36,0 ($\pm 11,2$) lat (mężczyźni: 45,5% [n = 110]; kobiety: 54,5% [n = 132]); średni wiek uczestników w grupie ≥ 61 lat wynosił 67,4 ($\pm 5,7$) lat (mężczyźni: 56,7% [n = 135]; kobiety: 43,3% [n = 103]). Najczęściej zgłaszanymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie (13,8%), okres pomenopauzalny (6,7%) i cukrzyca typu 2 (6,5%).

Wyniki w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych w podziale na rodzaje szczepów wirusa A [A(H3N2), A(H1N1)] i B [linia *Victoria* i *Yamagata*]:

- Miana przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) przed szczepieniem były porównywalne między dwiema grupami szczepionek, dla obu grup wiekowych. Dwa szczepy A wykazywały wyższe miana HI przed szczepieniem niż dwa szczepy B w obu grupach. Miana HI po szczepieniu były również porównywalne między dwiema grupami szczepionek, dla obu grup wiekowych. Miana HI były wyższe dla dwóch szczepów A w porównaniu ze szczepami B. Tendencja ta była podobna zarówno dla dorosłych, jak i starszych dorosłych uczestników. Wzrost średniej geometrycznej (GMFI) wahał się od 4,3 do 22,7 w grupie badanej i od 3,7 do 21,6 w grupie kontrolnej. GMFI był nieco wyższy u dorosłych w porównaniu z dorosłymi uczestnikami w podeszłym wieku. Również GMFI był wyższy dla szczepów A w porównaniu ze szczepami B.
- Wskaźniki seroprotekcji były porównywalne dla szczepionki testowej i referencyjnej i były wyższe u dorosłych w porównaniu z dorosłymi uczestnikami w podeszłym wieku. Ogólnie, wskaźniki seroprotekcji wynosiły > 90% dla szczepów A i mieściły się w zakresie od >43% do < 60% dla szczepów B dla obu grup szczepionek. Wskaźniki serokonwersji wahały się od 41,4% do 78,8% i były niższe dla szczepów B w porównaniu ze szczepami A. Ogólnie wskaźniki serokonwersji były nieco wyższe u dorosłych w porównaniu z dorosłymi uczestnikami w podeszłym wieku i były porównywalne między dwiema grupami zaszczepionymi.
- Krzywe HI RCD przed i po szczepieniu były porównywalne dla wszystkich czterech szczepów wirusowych dla obu szczepionek. Ponadto krzywe RCD między dwiema grupami szczepionek w obu grupach wiekowych były porównywalne.
- Częstość występowania TEAE była niska w obu grupach zaszczepionych (0,8% i 0,4% odpowiednio w grupie badanej i referencyjnej). Żaden z TEAE nie miał związku przyczynowego z badanymi szczepionkami. Większość uczestników w obu grupach zaszczepionych nie odczuwała żadnych niedogodności po szczepieniu (odpowiednio 96,5% i 97,5% w grupie badanej i referencyjnej). Zgłaszane niedogodności miały łagodny charakter. Żaden z uczestników badania nie zgłosił poważnych

- niedogodności po szczepieniu szczepionką testową lub referencyjną. Odsetek uczestników zgłaszających niedogodności po szczepieniu był podobny u dorosłych i osób starszych.
- Reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 dni po szczepieniu były niskie (< 5%) i podobne w przypadku szczepionki testowej i referencyjnej. Odczyny miejscowe zaobserwowano u 2,9% (n = 7) uczestników badania i 4,2% (n = 10) w grupie referencyjnej. Najczęstszą reakcją miejscową był ból w miejscu szczepienia (odpowiednio 2,5% i 3,0% w grupie badanej i referencyjnej). Ogólnie rzecz biorąc, wszystkie miejscowe objawy reakcji utrzymywały się przez 1 do 2 dni u większości uczestników i były łagodne w obu grupach zaszczepionych.
- Reakcje ogólnoustrojowe zaobserwowano u 4,6% (n = 11) uczestników testu i 3,3% (n = 8) uczestników z grupy referencyjnej. Najczęstszą reakcją ogólnoustrojową była gorączka (odpowiednio 2,9% i 1,6% w grupie badanej i referencyjnej). Większość reakcji ogólnoustrojowych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych i miejscowych była nieco większa u dorosłych uczestników w porównaniu z dorosłymi uczestnikami w podeszłym wieku.
- W badaniu nie zgłoszono żadnych zgonów. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane (SAE) ani TEAE prowadzące do przerwania badania.

Wnioski autorów: w badaniu wykazano, że immunogenność była porównywalna między obiema szczepionkami QIV przeciwko grypie dla wszystkich czterech szczepów wirusów i grup wiekowych. Reaktogenność i profil bezpieczeństwa obu szczepionek były porównywalne i nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za mające uzasadniony związek przyczynowy z badaną szczepionką. Dane z niniejszego badania potwierdzają stosowanie szczepionki QIV do sezonowych szczepień populacji osób dorosłych i starszych w kontekście populacji indyjskiej.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Influvac Tetra):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą oraz na jakikolwiek składnik mogący występować w ilościach śladowych, taki jak pozostałości jaja kurzego (albumina jaja kurzego, białka kurze), formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy, polisorbát 80 lub gentamycynę.

U pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub ostrą infekcją szczepienie należy przełożyć.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinien być zapewniony nadzór i odpowiednia pomoc, na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki.

Szczepionki Influvac Tetra nie należy w żadnym wypadku podawać donaczyniowo.

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

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia. Szczepionka Influvac Tetra nie jest skuteczna wobec wszystkich istniejących szczepów wirusa grypy. Szczepionka Influvac Tetra jest przeznaczona do zapewnienia ochrony przed tymi szczepami grypy, z których ta szczepionka została przygotowana.

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

Odpowiedź ze strony układu immunologicznego u pacjentów z wrodzoną lub nabytą immunosupresją może być niewystarczająca.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra zostało ocenione w trzech badaniach klinicznych. W dwóch badaniach klinicznych zdrowym, dorosłym osobom w wieku 18 lat i starszym, oraz zdrowym dzieciom w wieku 3 do 17 lat, podano szczepionkę Influvac Tetra lub trójwartalną szczepionkę Influvac. W trzecim badaniu bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra oceniono u zdrowych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy, którym podano szczepionkę Influvac Tetra lub szczepionkę kontrolną inną niż szczepionka przeciw grypie. W obu badaniach z udziałem dzieci, dzieci w wieku od 6 miesięcy do 8 lat otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki, w zależności od ich historii szczepień.

Większość działań niepożądanych wystąpiło zwykle w ciągu pierwszych 3 dni od zaszczepienia i samoistnie ustąpiło w ciągu 1 do 3 dni od dnia wystąpienia. Generalnie były to łagodne działania niepożądane.

We wszystkich grupach wiekowych najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra miejscowe działania niepożądane po zaszczepieniu to ból w miejscu zaszczepienia. Najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 17 lat ogólne działania niepożądane po zaszczepieniu to uczucie zmęczenia i ból głowy, a u dzieci w wieku od 3 do 5 lat to senność, drażliwość i utrata apetytu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu szczepionki w badaniach klinicznych szczepionki Influvac Tetra z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy były drażliwość/rozdrażnienie.

Obserwowano podobny zakres działań niepożądanych u osób przyjmujących Influvac Tetra i trójwartalną szczepionkę Influvac.

Częstość spodziewanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych była podobna u osób, które przyjęły szczepionkę Influvac Tetra i szczepionkę inną niż szczepionka przeciw grypie, przy czym częstość zgłaszanych działań niepożądanych miejscowych była mniejsza u osób, które otrzymały szczepionkę Influvac Tetra.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA

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

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

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

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁶, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 07.04.2023 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu szczepionki Influvac Tetra od czasu wprowadzenia leku na rynek to 304 442.

Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (29% wszystkich ADRs, w tym najczęściej gorączka – 42 001, ból w miejscu wstrzyknięcia – 32 781, rumień w miejscu wstrzyknięcia – 23 965). Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej ból głowy – 26 881, zawroty głowy – 15 254, parestezje – 8 684) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (10% wszystkich ADRs, w tym najczęściej wysypka – 16 233, rumień – 15 828, świąd – 14 986).

⁶ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 07.04.2023 r.]

4.3. Komentarz Agencji

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

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena aktywności, skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - quadrivalent influenza vaccine) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto placebo (brak szczepienia) oraz inną inaktywowaną szczepionkę QIV lub TIV. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych (I etap) wnioskodawca odnalazł cztery randomizowane badania kliniczne:

- van de Witte 2018 – ocena odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- (QIV) i 3-walentnej (TIV) szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat);
- Esposito 2022 – ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (QIV) lub szczepionki kontrolnej u małych dzieci (od 6 do 35 miesięcy);
- Pepin 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (IIV4-HD) z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce (IIV4-SD) u osób w wieku ≥ 60 lat;
- Vesikari 2020 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Dodatkowo wnioskodawca (w ramach etapu II) przedstawił wyniki badań wtórnych dotyczących skuteczności szczepień przeciw grypie:

- Minnozi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie (w tym QIV inaktywowanej) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;
- Boddington 2021 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób w wieku poniżej 18 lat na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*);
- Demicheli 2018 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) przeciwko grypie w populacji osób zdrowych w wieku 16-65 lat na podstawie badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac;
- Rondy 2017 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób dorosłych na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*).

Dodatkowo, w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli badanie RCT Basu 2022 przeprowadzone w celu porównania profili immunogenności i bezpieczeństwa dwóch czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych (18–60 lat) i starszych (>61 lat).

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, które w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. We włączonych do przeglądu Wnioskodawcy opracowaniach pierwotnych i wtórnych wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Tym samym należy podkreślić, że przedstawione w AKL Wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności szczepionki Influvac Tetra są nieadekwatne w kontekście wnioskowanych subpopulacji pacjentów, dlatego wnioskowanie o skuteczności klinicznej szczepionki Influvac Tetra na podstawie odnalezionych badań jest ograniczone.

Dodatkowo, uwzględnione w pracach wtórnych wyniki dotyczą szerszego spektrum interwencji niż oceniana technologia medyczna. Odnośnie powyższego należy mieć na uwadze, jak podaje Wnioskodawca, iż skład szczepionek niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym.

W szeregu odnalezionych wytycznych klinicznych także zaleca się szczepienia jako całość, nie precyzując konkretnych nazw handlowych preparatów dostępnych na rynku. W związku z powyższym można wskazać, że Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej włączonych do AKL Wnioskodawcy badań RCT na ogół były spójne i odnotowywały korzyść ze stosowania QIV Influvac Tetra:

- W przypadku badań porównujących immunogenność QIV i TIV (van de Witte 2018 i Vesikari 2020) odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę Influvac Tetra nie była gorsza w porównaniu z TIV, z uwagi na brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu. Wykazano również, że QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Influvac Tetra w obu badaniach wywołał większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce Influvac Tetra w porównaniu do szczepionki TIV.
- W badaniu Esposito 2022 przedstawiono dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypy występującej wśród pacjentów zaszczepionych Influvac Tetra (QIV) oraz szczepionką kontrolną (CV). Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (CV) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na szczepy grypy A lub B. Szczepionka QIV w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. wykazywała większą odpowiedź immunologiczną, uzyskując wyższe wyniki w domenach GMT w porównaniu do CV.

W badaniu Pepin 2021 porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra). Wyniki badania wskazują, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥ 65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT.

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych i zgonów we włączonych do przeglądu badaniach RCT wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa Influvac Tetra i odpowiednich komparatorów:

- Raportowane w zidentyfikowanych badaniach ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że w przypadku QIV oraz komparatorów występowały zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek AE lub TEAE z możliwością związku przyczynowego. Zbliżone wyniki obserwowano zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo po szczepieniu, przy czym AE występujące długoterminowo po wykonaniu szczepienia były bardzo rzadkie. AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu występowały również bardzo rzadko (pojedyncze przypadki) lub wcale zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo.
- Rzadko raportowano także SAEs, aczkolwiek wyniki badania de Witte 2018 wykazały, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia długoterminowych SAE w populacji osób starszych ≥ 61 r.ż.
- Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 20 do 30% pacjentów był ból głowy (Pepin 2021, Vesikari 2020), w przypadku van de Witte 2018 były to ból głowy oraz zmęczenie (od 7% do 13%), natomiast w Esposito 2022 była to drażliwość / marudność występująca u ok. 30-34%. Najczęściej występujące miejscowe zdarzenia niepożądane we wszystkich badaniach dotyczyły bólu, w tym bólu w miejscu podania. Ból w miejscu podania szczepionki raportowano u 6-58% osób (van de Witte 2018, Vesikari 2020), natomiast sam ból występował u ok. 18-52% pacjentów (Esposito 2022, Pepin 2021).
- Jeden zgon wystąpił w badaniu van de Witte 2018 podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w grupie badanej, w publikacji nie podano dokładnej przyczyny zgonu. W przypadku pozostałych badań nie zaraportowano żadnych zgonów.

Wyniki 4 opracowań wtórnych dostarczają również spójnych wniosków, w których wskazuje się, że szczepionki przeciwko grypie (w większości prac niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania) mogą pozwolić na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy. W publikacji Minozzi 2022 zawarto wyniki dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych, do których należy wnioskowana technologia medyczna Influvac Tetra i wskazano, że szczepionki te pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo porównano koszty finansowanych ze środków publicznych szczepionek przeciwko grypie.

Porównywane interwencje

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie (obecnie dostępne 3 refundowane szczepionki przeciw grypie: Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra w populacjach określonych na podstawie Obwieszczenia MZ) ze strategią odpowiadającą wdrożeniu refundacji preparatu Influvac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 2 lata.

Model

Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano koszty medyczne i wyniki zdrowotne różnicujące oceniane strategie szczepień. Nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Koszty związane z zastosowaniem preparatu Influvac Tetra w ramach proponowanych warunków refundacji, z brakiem działań oraz z zastosowaniem innych szczepionek przeciw grypie dostępnych na rynku określono zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet. Koszty strategii profilaktyki grypy sezonowej reprezentowanych przez scenariusze analizy wpływu na budżet przyjęto zgodnie z wynikami odpowiednio dla scenariusza nowego i istniejącego analizy wpływu na budżet.

Wyznaczono utratę QALY przypadającą na jeden epizod grypy. Wartość tę skompilowano z założeniami i wynikami analizy wpływu na budżet w zakresie liczby epizodów grypy w celu oszacowania liczby QALY utraconych z powodu grypy w przypadku zastosowania porównanych interwencji.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczyła oceny dwóch strategii szczepienia przeciw grypie dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku od szóstego miesiąca życia z populacji ogólnej Polski (przyjęto upraszczająco zgodnie z danymi GUS za 2022 rok, że populacja Polski wynosi 37 827 355 osób).

Rozpowszechnienie szczepień

Szczegóły dotyczące:

- poziomów zaszczepienia porównywanych strategii dla sezonów 2023/2024 i 2024/2025 w poszczególnych grupach wiekowych;
- odsetków szczepień dystrybuowanych w aptekach i odsetków szczepień refundowanych wśród szczepionek kupowanych w aptekach;
- udziałów poszczególnych szczepionek refundowanych w konkretnych populacjach;

przedstawiono w ramach rozdz. 6.1. „Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”. Założono wzrost odsetka szczepień refundowanych wśród szczepień wyłącznie w populacji w wieku 18-64 lat.

Skuteczność kliniczna

Efektywność szczepionek przeciw grypie określono na podstawie przedstawionych w AKL przeglądów systematycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – efektywność szczepionek przeciwko grypie

Grupa wiekowa	Grypa potwierdzona – skuteczność kliniczna	Hospitalizacja z powodu grypy - efektywność rzeczywista
Dzieci	0,50 (Minozzi 2022)	0,502 (Boodington 2021)
Dorośli w wieku 18-64 lata	0,44 (Minozzi 2022)	0,51 (Rondy 2017)
Dorośli w wieku 65+ lat	0,60 (Minozzi 2022)	0,37 (Rondy 2017)

W analizie nie uwzględniono wpływu szczepień przeciwko grypie na śmiertelność z powodu grypy, ze względu na brak oceny powyższego wpływu w analizie klinicznej oraz ze względu na ograniczoną wiarygodność danych o zgonach spowodowanych grypą w Polsce.

Ryzyko zachorowania na grype

Zapadalność na grypę oraz liczbę hospitalizacji z powodu grypy określono w analizie na podstawie

Dla analogicznego okresu, na podstawie danych NIZP-PZH wyznaczono odsetek laboratoryjnie potwierdzonych przypadków zakażeń wirusami grypy, który następnie zastosowano do wyznaczenia rzeczywistej zachorowalności na grypę z podziałem na grupy wiekowe.

Na podstawie danych o całkowitej liczbie zachorowań, odsetka osób szczepionych i określonej skuteczności szczepionki, przy założeniu, że obliczone w ten sposób ryzyko zachorowania odpowiada sytuacji przy projektowanym poziomie wyszczepienia, określono odrębnie w populacji osób szczepionych i nieszczepionych prawdopodobieństwo zachorowania na grypę. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – ryzyko zachorowania na grypę

Grupa wiekowa			Odsetek zachorowań na grypę	Prawdopodobieństwo zachorowania na grypę
0-4				
5-14				
15-64				
65+				

Następnie na podstawie uzyskanych wartości dotyczących ryzyka zachorowania na grypę wśród pacjentów zaszczepionych i niezaszczepionych oraz określonego odsetka osób zaszczepionych oszacowano liczbę zachorowań w scenariuszu istniejącym i nowym. Szczegółowe szacunki dot. liczby zachorowań na grypę dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – liczba zachorowań na grypę w poszczególnych grupach wiekowych w scenariuszu istniejącym i nowym

Grupa wiekowa	Scenariusz istniejący 2023/2024 i 2024/2025	Scenariusz nowy 2023/2024	Scenariusz nowy 2024/2025
0-4			
5-14			
15-17			
15-64			
65+			

Analogiczne szacunki przeprowadzono dla liczby hospitalizacji. Jednakże ze względu na brak danych o strukturze wiekowej pacjentów hospitalizowanych uwzględniono informacje zaczerpnięte z pracy Cromer 2014 dot. struktury wiekowej pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych w Anglii w trakcie 8 sezonów epidemiologicznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Analiza ekonomiczna. Dane wejściowe do modelu – liczba hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych w scenariuszu istniejącym i nowym

Grupa wiekowa	Hospitalizacje z powodu grypy – scenariusz istniejący	Hospitalizacje z powodu grypy – scenariusz nowy 2023/2024	Hospitalizacje z powodu grypy – scenariusz nowy 2024/2025
0-4			
5-14			
15-17			
15-64			
65+			

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów medycznych:

- koszty refundowanych szczepionek;
- koszty szczepionek stosowanych poza systemem refundacji;
- koszt podania szczepionek;
- koszty leczenia grypy;
- koszty pośrednie (dla perspektywy społecznej).

Koszty refundowanych szczepionek określono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. W ramach strategii odpowiadającej wdrożeniu refundacji preparatu Influvac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych przyjęto, że produkt leczniczy Influvac Tetra będzie stanowił podstawę limitu w grupie 247.0 (co wpłynie na obniżenie limitu finansowania preparatu VaxigripTetra).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Założono, że koszt leczenia grypy w ramach wizyty u lekarza POZ będzie wynosić 0 PLN (świadczenia z zakresu POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną).

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem grypy w analizie podstawowej określono w oparciu o wycenę grupy *D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe* na poziomie [Redacted text]

Szczegóły dot. uwzględnionych kosztów pośrednich dla perspektywy społecznej przedstawiono w rozdziale 2.10.5. „Koszty pośrednie” analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). Uwzględniono prace, w których przedstawiono wyniki dot. spadku użyteczności związanego z epizodem grypy.

W wyniku przeglądu odnaleziono dziewięć publikacji. Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności z pracy Hollmann 2013, w której oceniano wpływ grypy na jakość życia związaną ze zdrowiem (za pomocą kwestionariusza EQ-5D) wśród pacjentów dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 8 lat z potwierdzoną gripą (H1N1) w 2009 roku w Hiszpanii.

W analizie podstawowej przyjęto, że u pacjentów leczonych ambulatoryjnie epizod grypy będzie związany z utratą QALY wynoszącą 0,009; natomiast utrata QALY związana z gripą wymagającą hospitalizacji będzie wynosić 0,031.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Tabela 45. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy – porównanie kosztów refundowanych w Polsce szczepionek przeciwko grypie

Perspektywa	Influvac Tetra	VaxigripTetra (aktualny limit finansowania)	Fluenz Tetra	Różnica vs VaxigripTetra	Różnica vs Fluenz Tetra
Perspektywa NFZ (refundacja 50%) [PLN]	25,78	25,95	47,11	-0,17	-21,33
Perspektywa NFZ (refundacja 100%*) [PLN]	51,56	51,90	-	-0,34	-
Perspektywa NFZ + pacjent / społeczna [PLN]	51,56	51,90	94,23	-0,34	-42,67

*Dotyczy wydawania leku bezpłatnie osobom powyżej 75 r.ż. oraz kobietom w ciąży

Na podstawie porównania kosztów szczepionek przeciwko grypie, zastosowanie szczepionki Influvac Tetra wiąże się z najniższymi kosztami ze wszystkich analizowanych perspektyw.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki Influvac Tetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. szczepionką VaxigripTetra u dzieci i pacjentów powyżej 65 r.ż.) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

[redacted] w kontekście porównania cen jednostkowych poszczególnych refundowanych preparatów wyznaczenie urzędowej ceny zbytu preparatu Influvac Tetra w taki sposób, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, sprowadza się do wskazania aktualnych urzędowych cen zbytu alternatywnych produktów. We wskazaniach, w których preparat Influvac Tetra nie jest obecnie refundowany, najtańszą dotychczas finansowaną interwencją jest preparat Vaxigrip Tetra, w związku z tym to jego urzędowa cena zbytu stanowi odniesienie dla poszukiwanej wartości (tj. 41,04 PLN).

W związku z brakiem refundowanego komparatora, dla populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

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

Tabela 46. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartości w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
A	Częstość zachorowań na grypę lub podejrzeń grypy	[redacted]	[redacted]
B	Odsetek potwierdzonych przypadków grypy	[redacted]	[redacted]
C	Ryzyko hospitalizacji z powodu grypy	[redacted]	[redacted]

⁷ 175 926 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartości w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
D	Częstość zachorowań na grypę lub podejrzeń grypy, odsetek potwierdzonych przypadków grypy i ryzyko hospitalizacji z powodu grypy	[redacted]	[redacted]
E	Prognoza zaszczepienia w scenariuszu istniejącym	[redacted]	[redacted]
F	Koszt hospitalizacji	Wycena na podstawie grupy D18	Wycena na podstawie grupy S57
G	Koszt podania szczepionki przeciwko grypie	[redacted]	[redacted]
H	Zmiana poziomu zaszczepienia w populacji osób w wieku 18-64 lata	[redacted]	[redacted]
I	Spadek użyteczności związany z grypą	Grypa leczona ambulatoryjnie: 0,009 Grypa leczona w szpitalu: 0,031	I1: Wariant minimalny: 0,0047 I2: Wariant maksymalny: 0,0137
J	Stopy dyskontowania	Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5%	J1: Efekty zdrowotne i koszty 0% J2: Efekty zdrowotne i koszty 5%

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej (zmiana wartości ICUR >10% względem analizy podstawowej) z p. NFZ ma przyjęcie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną opracowano w sposób uproszczony w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy. Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z przeglądów systematycznych przeprowadzonych dla porównania zastosowania szczepionek przeciw grypie vs brak szczepienia, w których przedstawiono wyniki dla szczepionek QIV łącznie lub dla szerszego zakresu interwencji, tj. szczepionek monowalentnych, TIV, QIV.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono 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).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Średnie poziomy zaszczepienia przeciw grypie w poszczególnych grupach wiekowych w ostatnich latach w Polsce zaczerpnięto [redacted] Ograniczenia tych szacunków mają wpływ na wyniki opracowanych analiz.”;
- „Liczba zachorowań na grypę, a także hospitalizacji z powodu grypy określona została w oparciu o dane PZH [redacted]. Mając na uwadze naturalną zmienność parametrów epidemicznych (...), należy mieć na uwadze, że rzeczywista liczba zachorowań i hospitalizacji będzie istotnie różnić się od prognozowanych wartości. Ryzyko błędu prognozy jest ponadto wysokie ze względu na fakt, że przebieg trwającego sezonu zachorowań na grypę (2022/2023) znacząco różni się od przebiegu poprzednich sezonów, co może dotyczyć także kolejnego sezonu 2023/24. Należy przy tym podkreślić, że choć ograniczenie to ma istotny wpływ na bezwzględne wyniki w kategoriach kosztów leczenia grypy w obu rozważanych scenariuszach, pozostaje bez wpływu na ocenę kosztów wprowadzenia pełnej refundacji preparatu Influvac Tetra i ma ograniczony wpływ na oszczędności związane z redukcją kosztów leczenia grypy indukowane tą refundacją.”;
- „Liczba hospitalizacji z powodu grypy uwzględniona w analizie jest najprawdopodobniej wyraźnie niedoszacowana – dane NIZP-PZH publikowane w odniesieniu do liczby hospitalizacji mają bardzo ograniczoną wiarygodność, ze względu na fakt, że w wielu przypadkach jako przyczyny hospitalizacji lub zgonu wskazuje się jednostki chorobowe, które stanowią powikłania pogrypowe lub chorobę podstawową zastrzoną w przebiegu grypy. Fakt zaniżenia powyższych statystyk został w analizie ekonomicznej dla preparatu Vaxigrip Tetra potwierdzony opinią Krajowego Konsultanta ds. Epidemiologii. Należy podkreślić, że w świetle opisanych ograniczeń danych NIZP-PZH ich uwzględnienie w obliczeniach analiz stanowi rozwiązanie konserwatywne.”;
- „W analizie pominięto wpływ zwiększenia poziomu zaszczepienia na ryzyko zachorowania na grypę w populacji osób nieszczepionych (redukcja transmisji wirusa). Ze względu na relatywnie niski odsetek osób zaszczepionych, wydaje się, że pośredni wpływ na ograniczenie transmisji wirusa w populacji nieszczepionej w związku ze zmianą poziomu zaszczepienia można uznać za pomijalny.”;

- „W analizie uwzględniono parametry skuteczności szczepień zaczerpnięte z analizy klinicznej. Należy też zwrócić uwagę, że skuteczność szczepienia zmienna między sezonami i warunkowana rozpowszechnieniem konkretnych szczepów wirusa w danym sezonie.”;
- „Z uwagi na uproszczony charakter opracowanej analizy ekonomicznej w oszacowaniu skumulowanej liczby QALY utraconych z powodu grypy uwzględniono jedynie spadek użyteczności stanu zdrowia w trakcie epizodu grypy. Pominięte zostały natomiast efekty kliniczne związane wywołanymi grypą zaostrzeniami chorób współistniejących i długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy, a także wpływem szczepień ochronnych na śmiertelność w populacji docelowej. Biorąc pod uwagę zakładaną poprawę poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej w przypadku rozszerzenia zakresu refundacji preparatu Influvac Tetra, uproszczenie to powoduje zaniżenie różnicy liczby QALY utraconych z powodu grypy w ramieniu interwencji ocenianej względem komparatora, co jest zgodne z podejściem konserwatywnym.”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną opracowano w sposób uproszczony w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu finansowanego wskazania (do wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym). Wnioskodawca przedstawił model, w którym dokonano oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób od 6. miesiąca życia (tj. całej wnioskowanej populacji).

Biorąc pod uwagę przedstawione w AKL dane kliniczne, specyfikę populacji wnioskowanej (różne grupy wiekowe) oraz komparatory dostępne w poszczególnych populacjach (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”) wybór techniki analitycznej nie jest zgodny z wytycznymi AOTMiT. Należy zauważyć, że przedstawiony model, poprzez uwzględnienie wzrostu odsetka szczepień refundowanych wśród szczepień wyłącznie w populacji w wieku 18-64 lat, stanowi uproszczoną analizę użyteczności kosztów dla porównania szczepionki Influvac Tetra vs brak szczepienia w populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia.

Dla oceny szczepionki Influvac Tetra ze szczepionką VaxigripTetra w populacji dzieci oraz pacjentów powyżej 65 roku życia, przy braku przedstawienia w AKL dowodów wskazujących na równorzędność kliniczną porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie (podstawa wykonania analizy minimalizacji kosztów zgodnie z wytycznymi AOTMiT), należałoby przeprowadzić analizę konsekwencji kosztów (wyniki po stronie kosztów dla takiej analizy przedstawiono w tabeli 45. „Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy – porównanie kosztów refundowanych w Polsce szczepionek przeciwko grypie” niniejszej AWA).

Natomiast dla porównania szczepionki Influvac Tetra vs brak szczepienia w populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, należałoby wykonać analizę użyteczności kosztów.

Wybór modelu

W analizie porównano szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepień przy czym w wariacie populacyjnym nie ograniczono się do szczegółowych populacji zgodnych z wnioskowanym wskazaniem, lecz rozpatrywano populację ogólną (tj. wszystkie grupy wiekowe).

W modelu nie analizowano pojedynczego pacjenta z populacji docelowej i konsekwencji podania szczepionki.

Brak uwzględnienia wpływu szczepień na transmisję wirusa wydaje się być uzasadniony biorąc pod uwagę niski poziom wyszczepienia w Polsce, takie podejście należy uznać za założenie o charakterze konserwatywnym. Zgodnie z zaleceniami WHO, dąży się do zaszczepienia 75%⁸ seniorów, tymczasem w Polsce w sezonie 2019/2020 jedynie 15,1% osób powyżej 65 r.ż. zaszczepiło się przeciwko grypie (jest to populacja, w której obserwowany jest najwyższy poziom zaszczepienia przeciw grypie). Ogółem wyszczepialność w sezonie 2021/2022 odnotowana została dla populacji ogółem na poziomie 6,90% – rok, w którym obserwowano

⁸ https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/110315443_970010240094124_3795735180888332340_o.png
[dostęp: 12.04.2023 r.]

najwyższy poziom zaszczepienia w ostatnich latach (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”). Warto zaznaczyć, że wytyczne AOTMiT nie odnoszą się bezpośrednio do oceny szczepionek, nie wskazują na optymalny wybór podejścia analitycznego dot. ocenianego problemu zdrowotnego.

Struktura modelu

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń poprzez nieuwzględnienie wpływu szczepień przeciwko grypie na śmiertelność, wywołanym grypą zaostrzeniem chorób współistniejących i długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy.

Jednocześnie w modelu nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kliniczne

Ograniczeniem niniejszej analizy pod względem zastosowanych danych wejściowych jest brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepienia w populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych; jak również brak badań porównujących Influvac Tetra ze szczepionką VaxigripTetra w populacji dzieci oraz pacjentów powyżej 65 roku życia.

Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące z przeglądów systematycznych, w których przedstawiono dane dot. szczepionek QIV łącznie lub dla szerszego zakresu interwencji, tj. szczepionek monowalentnych, TIV, QIV.

Należy zatem uznać, że przytoczone przez Wnioskodawcę przeglądy nie dostarczają danych bezpośrednio nt. skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, co stanowi ograniczenie analizy. Warto jednak wskazać, że we wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych nie odnoszono się do pojedynczych szczepionek/preparatów handlowych, przedstawiano wyniki łącznie dla szczepionek przeciwko grypie lub określonych typów szczepionek np. QIV, TIV i itp. Wnioskodawcy w ramach AKL dodaje, iż należy pamiętać, że skład szczepionek - niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym.

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

Minozzi 2022

Ze względu na przyjęcie wzrostu odsetka szczepień refundowanych wśród szczepień w populacji w wieku 18-64 lat poniżej ocenie poddano parametry kliniczne dot. efektywności szczepionek przeciw grypie dla ww. populacji pacjentów.

Populacja uwzględniona w przeglądzie Minozzi 2022 nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji. Parametr dot. efektywności szczepionki przeciwko potwierdzonej grypie wykorzystany w analizie dot. osób dorosłych, w tym osób powyżej 65 r.ż. W pracy wskazano także, że 69,7% porównywanych ramion dotyczyło osób bez chorób współistniejących (tym samym można wskazać, że 30,3% ramion dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi); 5,4% z przewlekłymi chorobami układu oddechowego; 8,7% z wielochorobowością; 12,5% ramion dot. pacjentów z obniżoną odpornością).

Dla populacji pacjentów w wieku 18-64 lat skuteczność szczepionek przeciwko hospitalizacji z powodu grypy przyjęto na podstawie przeglądu Rondy 2017 (VE=51% [44%; 58%]; liczba badań = 14; wynik łączny dla szczepionek inaktywowanych TIV i QIV oraz monowalentnej, do przeglądu włączano badania dot. pacjentów z grup zwiększonego ryzyka).

Należy wskazać, że w pracy Minozzi 2022 przedstawiono wyniki dot. zapobiegania hospitalizacji dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych vs placebo [RR= 0.29 (0.07, 1.06) – wynik nieistotny statystycznie]. W analizach Wnioskodawca nie odniósł się do ww. parametru. Dla zachowania spójności źródeł danych należałoby uwzględnić w analizie brak wpływu szczepionek przeciwko grypie na ryzyko hospitalizacji lub przedstawić szczegółowe uzasadnienie odrzucenia wyników wskazanych w pracy Minozzi 2022. Autorzy pracy Minozzi 2022 zaznaczają we wnioskach pracy, że u dorosłych i osób starszych dowody dotyczące nowszych czterowalentnych szczepionek szybko się kumulują, osiągając korzyści podobne do dobrze ugruntowanych inaktywowanych szczepionek trójwalentnych, które są prawdopodobnie najpowszechniej stosowane na świecie.

Użyteczność

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności z pracy Hollmann 2013. W pracy przedstawiono wyniki pacjentów nie w pełni odpowiadające populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.

Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania u 71,1% pacjentów wymagających hospitalizacji występowały choroby współistniejące (w tym u 44,75% choroby układu oddechowego; u 18,3% otyłość; u 17,5% stany obniżonej odporności) oraz 27,9% kobiet w wieku rozrodczym było w ciąży. Podczas gdy, u 37,3% pacjentów leczonych ambulatoryjnie występowały choroby współistniejące (w tym u 18,3% choroby układu oddechowego; u 13,1% otyłość; u 7,1% stany obniżonej odporności) oraz 23,5% kobiet w wieku rozrodczym było w ciąży. Dodatkowo pacjenci w wieku od 8 lat do 18 lat stanowili ok. 15% ocenianej populacji.

[redacted] Analitycy Agencji nie odnaleźli alternatywnego zestawu wartości użyteczności, w pełni odpowiadającemu wnioskowanej populacji chorych, możliwej do uwzględnienia w analizie.

Koszty

W analizie prawidłowo określono koszty związane ze stosowaniem szczepionek przeciwko grypie.

Analiza wrażliwości

[redacted]

Nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości. Nie przedstawiono odpowiedniej argumentacji decyzji o braku uwzględnienia probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizę wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów; sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

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

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano prace, które charakteryzuje duża heterogeniczność względem niniejszej analizy i w związku z powyższym Wnioskodawca wskazuje, że *brak jest możliwości zestawienia ze sobą uzyskiwanych wyników*.

Wnioskodawca dodaje, że *wyniki niniejszej analizy mają w porównaniu z wynikami innych opracowań charakter konserwatywny, gdyż w obliczeniach nie uwzględniono powikłań grypy, przedwczesnej śmiertelności związanej z gripą oraz redukcji ryzyka transmisji choroby w populacji*.

⁹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/szczepienia-przeciwko-grypie-sprawdz-gdzie-sie-zaszczepisz.8255.html>
[dostęp: 12.04.2023 r.]

W ramach walidacji zewnętrznej Wnioskodawca zaznacza, że *przeprowadzone obliczenia bazują wprost na danych o zgłoszonych przypadkach grypy lub jej podejrzeń w*

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie (obecnie dostępne 3 refundowane szczepionki przeciw grypie: Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra w populacjach określonych na podstawie Obwieszczenia MZ) ze strategią odpowiadającą wdrożeniu refundacji preparatu Influvac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

Analizę ekonomiczną opracowano w sposób uproszczony w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Efektywność szczepionek przeciw grypie określono na podstawie przedstawionych w AKL przeglądów systematycznych. Należy wskazać, że przedłożona przez Wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie pozwala w pełni ocenić konsekwencji zdrowotnych i finansowych objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji docelowej.

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń poprzez nieuwzględnienie wpływu szczepień przeciwko grypie na śmiertelność, wywołaną grypą zaostrzeniem chorób współistniejących i długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy. Jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa), a uwzględnione dane kliniczne oraz dane dot. wartości użyteczności cechuje szereg ograniczeń.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki Influvac Tetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. szczepionką VaxigripTetra u dzieci i pacjentów powyżej 65 r.ż.) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. We wskazaniach, w których preparat Influvac Tetra nie jest obecnie refundowany, najtańszą dotychczas finansowaną interwencją jest preparat Vaxigrip Tetra, w związku z tym to jego urzędowa cena zbytu stanowi odniesienie dla poszukiwanej wartości (tj. 41,04 PLN).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Perspektywa

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

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej, z uwzględnieniem kosztów pośrednich utraty produktywności z powodu grypy. Wyników tej perspektywy nie przedstawiano w niniejszej AWA, są one dostępne w rozdz. 3.2.3. AWB Wnioskodawcy.

Horyzont czasowy

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej (247.0 *Szczepionki przeciw grypie*), w której obecnie refundowany jest Influvac Tetra, w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią osoby z populacji ogólnej Polski w wieku co najmniej 6 miesięcy. Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu preparatu Influvac Tetra.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym utrzymano aktualny status refundacyjny, tj. finansowania preparatu Influvac Tetra ze środków publicznych wyłącznie w populacji pacjentów w wieku 18-64 lat o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych oraz scenariusz nowy, czyli sytuację w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Influvac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych ze środków publicznych.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

Przeprowadzone jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność parametrów takich jak zmiana poziomu zaszczepienia przeciwko grypie w populacji osób w wieku 18-64 lata

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią osoby z populacji ogólnej Polski w wieku co najmniej 6 miesięcy. Definicja populacji docelowej odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu preparatu Influvac Tetra.

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym

W scenariuszu istniejącym dostępne szczepionki przeciw grypie (Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra) refundowane są w konkretnych populacjach, w tym wnioskowany Influvac Tetra jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w populacji pacjentów od 18. do 64. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych.

(szczegóły znajdują się w AWB Wnioskodawcy, rozdział 2.6.1., tabela 9.). Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego przewidzenia zmian w kolejnych sezonach, w obliczeniach przyjęto, że prognoza ta będzie odpowiednia również dla sezonu 2024/2025 (przyjęto stały odsetek wyszczenia).

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym

W scenariuszu nowym szczepionki przeciw grypie (Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra) refundowane są w konkretnych populacjach, w tym założono rozszerzenie zakresu refundacji wnioskowanego preparatu Influvac Tetra, gdzie będzie on finansowany ze środków publicznych w całym zakresie wskazań rejestracyjnych, tj. populacji osób w wieku od 6 miesięcy.

Objęcie preparatu Influvac Tetra refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami wiąże się m.in. z udostępnieniem refundowanego preparatu osobom, które dotychczas nie miały dostępu do szczepień refundowanych (populacja osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, nie w ciąży). W związku z powyższym, w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym założono procentowy wzrost poziomu zaszczepienia w populacji osób w wieku 18-64 lat,

[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]

Zgodnie z założeniami Wnioskodawcy liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Influvac Tetra w ramach refundacji w scenariuszu istniejącym wyniesie [REDACTED] osób w sezonie grypowym 2023/2024 oraz [REDACTED] osób w sezonie grypowym 2024/2025.

W przypadku scenariusza nowego w analizie podstawowej liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Influvac Tetra w ramach refundacji wyniesie [REDACTED] osób w sezonie grypowym 2023/2024 oraz [REDACTED] osób w sezonie grypowym 2024/2025.

Koszty

W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA). Określono zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe szczepionki, koszty jej podania oraz koszty leczenia grypy. W modelu wygenerowano poszczególne wyniki obejmujące:

- koszty preparatów refundowanych i nier refundowanych,
- koszt podania szczepionek,
- koszt leczenia grypy,

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił również koszty pośrednie:

- absenteizmu (nieobecności w pracy),
- prezenteizmu (obniżonej efektywności w pracy)

Kosztów tych nie przedstawiono w niniejszej AWA ponieważ, jak zaznaczono na wstępie, zdecydowano się nie przedstawiać wyników analizy z perspektywy społecznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	15 768	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych GUS, [Redacted] oraz informacji NFZ (wg danych Departamentu Gospodarki Lekami). Szczegółowe komentarze dot. szacowania liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet posłkowano się aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (20 luty 2023 r.) oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Szczegółową argumentację Wnioskodawcy i komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał, że wie kość dostaw szczepionki Influvac Tetra wyniesie: [Redacted] [Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy dodatkowa liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Influvac Tetra w ramach refundacji wyniesie [redacted] osób w sezonie grypowym 2023/2024 oraz [redacted] osób w sezonie grypowym 2024/2025. [redacted] Biorąc pod uwagę powyższe, zadeklarowana wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra [redacted] [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe .

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

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na źródłach danych, założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (m.in. dane kosztowe uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet. Ograniczenia analizy wpływu na budżet i analizy ekonomicznej wskazane przez Wnioskodawcę zostały opisane w rozdziale 5.3. niniejszej AWA.

Komentarz analityków Agencji

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Influvac Tetra. W analizie wpływu na budżet założono [redacted] Komparatory przyjęte w AWB są spójne technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Przyjęta liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku, która będzie stosowała Influvac Tetra została oszacowana m.in. na [redacted]. Wnioskodawca założył, że objęcie preparatu Influvac Tetra refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami wiąże się m.in. z udostępnieniem refundowanego preparatu osobom, które dotychczas nie miały dostępu do szczepień refundowanych (populacja osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, nie w ciąży). [redacted]

Powyższe odsetki porównano z odsetkami podanymi przez ekspertów klinicznych, które dotyczą liczby pacjentów aktualnie stosujących szczepionki przeciw grypie i w przypadku rozszerzonej refundacji wnioskowanego preparatu.

Prof. dr hab. Lidia Bernadeta Brydak odsetek pacjentów dorosłych ≤ 65 . r.ż. aktualnie stosujących szczepienia przeciwko grypie oszacowała na 2,4%,

Dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz wskazała, że odsetek osób aktualnie stosujących szczepienia przeciwko grypie wynosi ok. 5%, a w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w całym zakresie wskazań rejestracyjnych odsetek ten wzrośnie do ok. 20%. Odsetek 5%

natomiast odsetek 20% pacjentów stosujących szczepienia przeciwko grypie w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w całym zakresie wskazań rejestracyjnych

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

Dokładny opis parametrów i ich zmienności testowanych w analizie wrażliwości opisano w analizie ekonomicznej niniejszej AWA w rozdziale 5.2.3. Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu poszczególnych wariantów (od A do H) z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Najmniejsze i największe wartości uzyskane w danym roku analizy przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 54. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej

Wariant	p. NFZ / p. Wspólna		
	I rok	II rok	Łącznie (z dyskontowaniem)
Koszty inkrementalne [mln PLN]			
A			
B			
C			
D			
E			
F			
G			
H1			
H2			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej (247.0 *Szczepionki przeciw grypie*), w której obecnie refundowany jest Influvac Tetra, w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populację docelową w analizie stanowią osoby z populacji ogólnej Polski w wieku co najmniej 6 miesięcy. Definicja populacji docelowej odpowiada w pełni wskazaniu rejestracyjnemu preparatu Influvac Tetra.

W scenariuszu istniejącym dostępne szczepionki przeciw grypie (Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra) refundowane są w konkretnych populacjach, w tym wnioskowany Influvac Tetra jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w populacji pacjentów od 18. do 64. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. W scenariuszu nowym założono rozszerzenie zakresu refundacji wnioskowanego preparatu Influvac Tetra, gdzie będzie on finansowany ze środków publicznych w całym zakresie wskazań rejestracyjnych, tj. populacji osób w wieku od 6 miesięcy.

Objęcie preparatu Influvac Tetra refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami wiąże się m.in. z udostępnieniem refundowanego preparatu osobom, które dotychczas nie miały dostępu do szczepień refundowanych (populacja osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, nie w ciąży). W związku z powyższym, w scenariuszu nowym w wariantie podstawowym założono procentowy wzrost poziomu zaszczepienia w populacji osób w wieku 18-64 lat,

W analizie wpływu na budżet założono

Wyniki analizy wpływu na budżet wiarygodnie przedstawiają konsekwencje finansowe wprowadzenia do refundacji szczepionki Influvac Tetra przy zakładanym poziomie wyszczepienia.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził uproszczoną analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z rozszerzeniem zakresu finansowania ze środków publicznych szczepionki Influvac Tetra.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziale 7. AWB z elementami AE Wnioskodawcy.

Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

[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]

Wskazane oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem szczepionki Influvac Tetra określone w ramach AWB.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.04.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Influvac.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS) w subpopulacjach będących przedmiotem oceny.

W rekomendacji z 2021 roku dot. szczepienia dzieci od 6 miesięcy do 3 lat, u których zaleca się szczepienie zgodnie z oficjalnymi rekomendacjami, HAS wskazuje na korzyści kliniczne, m.in. w zakresie stosunku skuteczności (immunogenności) do działań niepożądanych. Jednocześnie podkreślono, że szczepionka przeciw grypie Influvac Tetra nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej w porównaniu ze szczepionką VaxigripTetra.

W 2019 roku HAS w rekomendacji dot. profilaktyki grypy u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie przeciw grypie, uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionki Influvac Tetra jest ważna. Stwierdzono także, że szczepionka Influvac Tetra nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści.

HAS w 2017 roku, w rekomendacji dot. zastosowania szczepionki Influvac Tetra u pacjentów od 18 roku życia w ramach francuskiej strategii szczepień przeciwko grypie sezonowej, wskazał, że rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionki jest znaczna. HAS uznał także, że szczepionka Influvac Tetra nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi trójwartymi inaktywowanymi szczepionkami wskazanymi w profilaktyce grypy w zalecanych populacjach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Influvac Tetra

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	<p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w profilaktyce grypy u dzieci od 6 miesiąca życia.</p> <p>Brak klinicznej wartości dodanej w strategii terapeutycznej.</p> <p>Komitet uważa, że szczepionka przeciw grypie INFLUVAC TETRA (antygen powierzchniowy, inaktywowany) może być stosowana zgodnie z jej pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu u dzieci w wieku od 6 miesięcy, dla których zaleca się szczepienie przeciw grypie, w celu zapobiegania poważnym postaciom choroby i zgonom związanym z grypą sezonową.</p> <p><u>Korzyść kliniczna:</u></p> <p>Grypa jest wysoce zaraźliwą, ostrą chorobą wirusową. Czasami poważne powikłania rozwijają się szybciej u osób już osłabionych chorobami podstawowymi i/lub w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Oceniany produkt leczniczy ma działanie profilaktyczne.</p> <p>Stosunek skuteczności (immunogenności) do działań niepożądanych preparatu INFLUVAC TETRA jest wysoki.</p> <p>Istnieją szczepionki alternatywne do stosowania w ramach profilaktyki grypy u niemowląt i dzieci od 6 miesiąca życia, tj. szczepionka czterowalentna w standardowej dawce (VAXIGRIPTETRA).</p> <p>INFLUVAC TETRA może być stosowany zgodnie z jego wskazaniem rejestracyjnym w kontekście aktualnych zaleceń dotyczących szczepień, mających na celu zapobieganie ciężkim postaciom choroby i zgonom związanym z grypą</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>sezonową (grupa pacjentów wymieniona we wskazanych w rekomendacji zaleceniach: osoby od 6 miesiąca życia, ze schorzeniami sprzyjającymi wystąpieniu poważnych powikłań grypy).</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u></p> <p>Immunogenność indukowana szczepionką przeciw grypie INFLUVAC TETRA u dzieci powyżej 6 miesiąca życia.</p> <p>Skuteczność ochronna przeciwko grypie wynosząca 54% [95% CI: 0,37 do 0,66] (krążący szczep wirusa grypy sezonowej) i 68% [95% CI: 0,45 do 0,81] (szczepki zgodne antygenowo) w badanej populacji niemowląt i małych dzieci, dobry profil bezpieczeństwa.</p> <p>Jednakże, ze względu na brak porównawczych danych klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki INFLUVAC TETRA w porównaniu ze szczepionką VAXIGRIPTETRA (czterowalentna szczepionka przeciw grypie), Komitet uważa, że szczepionka przeciw grypie INFLUVAC TETRA nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej w porównaniu ze szczepionką VAXIGRIPTETRA, wskazaną do zapobiegania grypie u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat, u których zaleca się szczepienie.</p>
HAS 2019	<p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w przedmiotowym wskazaniu zgodnie z obowiązującymi oficjalnymi zaleceniami. Oceniane wskazanie: Zapobieganie grypie, zwłaszcza u osób, u których występuje duże ryzyko powikłań.</p> <p>INFLUVAC TETRA jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci od 3 roku życia.</p> <p>Stosowanie INFLUVAC TETRA powinno opierać się na oficjalnych zaleceniach.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rzeczywista korzyść: ważna w profilaktyce grypy u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie przeciw grypie (patrz aktualny kalendarz szczepień).</p> <p>Poprawa świadczonych usług medycznych: wobec braku danych dotyczących skuteczności klinicznej Komitet uważa, że szczepionka INFLUVAC TETRA nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie, w porównaniu z innymi dostępnymi szczepionkami inaktywowanymi wskazanymi w tej populacji.</p> <p>Interes zdrowia publicznego: INFLUVAC TETRA prawdopodobnie będzie miał wpływ na zdrowie publiczne, podobnie jak inne dostępne szczepionki dla dzieci w wieku powyżej 3 lat, zapobiegające grypie. Wpływ ten pozostaje zależny z jednej strony od osiągnięcia wystarczającego wyszczepienia w populacjach docelowych, a z drugiej strony od ochrony zapewnianej przez szczepionkę sezonową przed krążącymi szczepami wirusów.</p> <p>Miejsce w strategii terapeutycznej: INFLUVAC TETRA może być stosowany zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu u dzieci w wieku od 3 lat, dla których zalecane jest szczepienie przeciwko grypie (patrz obowiązujący kalendarz szczepień).</p> <p>Rekomendacje: Komitet ds. Przejrzystości wyraża ubolewanie z powodu braku dostępnych do tej pory danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 3 lat, które otrzymały INFLUVAC TETRA, w przeciwieństwie do innych inaktywowanych czterowalentnych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach. Podkreśla rozbieżności między różnymi dostępnymi szczepionkami pod względem danej grupy wiekowej oraz potencjalne ryzyko nadużyć związane z tą różnicą.</p>
HAS 2017	<p>Istotna rzeczywista korzyść w zapobieganiu grypie, ale brak korzyści klinicznych w porównaniu z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi.</p> <p>Rola produktu leczniczego w strategii terapeutycznej:</p> <p>INFLUVAC TETRA może być stosowany od 18 roku życia w ramach francuskiej strategii szczepień przeciwko grypie sezonowej, polegającej na zapobieganiu ciężkim postaciom choroby i zgonom. Na podstawie dotychczas dostępnych danych epidemiologicznych i wirusologicznych we Francji oraz przy braku danych dotyczących skuteczności klinicznej nie ma podstaw do przedkładania szczepionki INFLUVAC TETRA nad inaktywowane szczepionki trójwalentne, ani też nie jest możliwe zidentyfikowanie jednej lub więcej populacji, u których zastosowanie szczepionki może być szczególnie zalecane.</p> <p>Dane kliniczne:</p> <p>Ocena szczepionki INFLUVAC TETRA opiera się na danych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa u osób dorosłych. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź immunologiczna indukowana przez INFLUVAC TETRA przeciwko trzem powszechnym szczepom nie była gorsza niż w przypadku szczepionki INFLUVAC, - odpowiedź immunologiczna indukowana przez INFLUVAC TETRA była lepsza niż po szczepionce trójwalentnej dla dodatkowego szczepu typu B, - obserwowane współczynniki serokonwersji przekraczały progi ustalone przez Europejską Agencję Leków. <p>Badanie to nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat wpływu dodania dodatkowego szczepu typu B na skuteczność ochronną przeciwko grypie.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne dla INFLUVAC TETRA są nadal ograniczone. Jego profil bezpieczeństwa wydaje się być ogólnie porównywalny z profilem INFLUVAC, z podobną częstością miejscowych i ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie i bóle głowy.</p> <p>Szczepionki INFLUVAC TETRA nie oceniano u osób w wieku poniżej 18 lat ani w populacjach szczególnego ryzyka, takich jak pacjenci z obniżoną odpornością.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Korzyści z produktu leczniczego: Rzeczywista korzyść z INFLUVAC TETRA jest znaczna.</p> <p>INFLUVAC TETRA nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi trójwartnymi inaktywowanymi szczepionkami wskazanymi w profilaktyce grypy w zalecanych populacjach (komentarz analityka Agencji: w tym populacji nieujętych jako grup zwiększonego ryzyka zawartych w Obwieszczeniu MZ, tj. pacjentów z BMI powyżej 40 kg/m²; osoby przebywające w placówkach opiekuńczo-leczniczych oraz w placówkach medyczno-socjalnych bez względu na wiek; osoby przebywające w otoczeniu niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy z czynnikami ryzyka poważnego przebiegu grypy; pracownicy służby zdrowia i wszyscy pracownicy mający regularny i długotrwały kontakt z osobami zagrożonymi ciężkim przebiegiem grypy; stewardessy statków wycieczkowych i samolotów oraz personel branży turystycznej towarzyszący grupom wycieczkowym).</p> <p>Zaleca włączenie do wykazu produktów refundowanych do zaopatrzenia w farmaceutów i do użytku szpitalnego.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanej szczepionki Influvac Tetra ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 12.04.2023 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Influvac Tetra

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.03.2023 r., znak PLR.4500.421.2023.2.RBO (data wpłynięcia do AOTMiT 15.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Influvac Tetra, vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, GTIN: 05909991347352;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Problem zdrowotny

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

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

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

Okres wylegania i zakaźności: okres wylegania wynosi 1–4 dni (śr. 2 dni). Okres zakaźności u dorosłych to 1 dzień przed i do 5 dni po wystąpieniu objawów (czasem nawet do 10 dni), a u małych dzieci kilka dni przed i ≥ 10 dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z ciężkim upośledzeniem odporności mogą wydalac wirusa grypy nawet przez kilka miesięcy. Krótki okres wylegania i zmienność antygenowa wirusów (przede wszystkim wirusa grypy A) sprawiają, że odporność nabyta jest przejściowa.

Nagle wystąpienie objawów:

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

U osób starszych głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3–7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo.

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

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

Zgodnie z biuletynem Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH (NIZP), w którym przedstawiono informacje dot. chorób zakaźnych i zatruc w Polsce w 2021 roku [NIZP 2022], liczba zachorowań na grypę i liczba podejrzeń zachorowania na grypę ogółem wyniosła 2 973 793 (zapadalność 7 792,5 / na 100 tys.), skierowanych do szpitala zostało 7 992 osób (0,27% wszystkich chorujących). W 2021 nie odnotowano przypadków grypy ptaków typu A/H5 lub A/H5N1 u ludzi.

W biuletynie wskazano także, że w 2020 roku z powodu grypy umarły 143 osoby (z czego 82 z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *S. pneumoniae*, a 3 osoby z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *H. influenzae*).

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęty komparator **VaxigripTetra**, stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych u części populacji pacjentów zgodnych z wnioskowanym wskazaniem. U pacjentów, u których zgodnie z Obwieszczeniem MZ, szczepionki przeciw grypie nie są refundowane słusznie uznano za komparator **PLC, brak działań** - naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Wytyczne polskie (KLRwP 2019, PTMR/PTW/OPZG 2020), amerykańskie (ACIP 2022/23, AAP 2022/23), kanadyjskie (NACI 2023) oraz australijskie (ATAGI 2023) zalecają szczepienia na grypę wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, które nie mają bezwzględnych przeciwwskazań do szczepienia, wskazując, że szczepienie jest najważniejszym czynnikiem chroniącym przed grypą i jej powikłaniami. W pozostałych odnalezionych wytycznych szczepionki są zalecane w specyficznych populacjach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena aktywności, skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - quadrivalent influenza vaccine) w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od szóstego miesiąca.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto placebo (brak szczepienia) oraz inną inaktywowaną szczepionkę QIV lub TIV. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych (I etap) wnioskodawca odnalazł cztery randomizowane badania kliniczne:

- van de Witte 2018 – ocena odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- (QIV) i 3-walentnej (TIV) szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat);
- Esposito 2022 – ocena skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (QIV) lub szczepionki kontrolnej u małych dzieci (od 6 do 35 miesięcy);
- Pepin 2021 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa wysokodawkowej 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie (IIV4-HD) z 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w standardowej dawce (IIV4-SD) u osób w wieku ≥ 60 lat;
- Vesikari 2020 – ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej 4-walentnej szczepionki (QIV) w porównaniu z 3-walentną szczepionką (TIV) u dzieci i młodzieży w wieku 3-17 lat.

Dodatkowo wnioskodawca (w ramach etapu II) przedstawił wyniki badań wtórnych dotyczących skuteczności szczepień przeciw grypie:

- Minnozi 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko grypie (w tym QIV inaktywowanej) w populacji osób zdrowych – dzieci i młodzieży, dorosłych oraz osób starszych na podstawie badań RCT;
- Boddington 2021 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób w wieku poniżej 18 lat na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*);
- Demicheli 2018 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) przeciwko grypie w populacji osób zdrowych w wieku 16-65 lat na podstawie badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac;
- Rondy 2017 – ocena efektywności rzeczywistej szczepionki (w tym QIV inaktywowanej) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu grypy w populacji osób dorosłych na podstawie badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*).

Dodatkowo, w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli badanie RCT Basu 2022 przeprowadzone w celu porównania profili immunogenności i bezpieczeństwa dwóch czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV) u zdrowych osób dorosłych (18–60 lat) i starszych (>61 lat).

Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, które w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. We włączonych do przeglądu Wnioskodawcy opracowaniach pierwotnych i wtórnych wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Tym samym należy podkreślić, że przedstawione w AKL Wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności szczepionki Influvac Tetra są nieadekwatne w kontekście wnioskowanych subpopulacjach pacjentów, dlatego wnioskowanie o skuteczności klinicznej szczepionki Influvac Tetra na podstawie odnalezionych badań jest ograniczone.

Dodatkowo, uwzględnione w pracach wtórnych wyniki dotyczą szerszego spektrum interwencji niż oceniana technologia medyczna. Odnośnie powyższego należy mieć na uwadze, jak podaje Wnioskodawca, iż skład szczepionek niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym. W szeregu odnalezionych wytycznych klinicznych także zaleca się szczepienia jako całość, nie precyzując konkretnych nazw handlowych preparatów dostępnych na rynku. W związku z powyższym można wskazać, że Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej włączonych do AKL Wnioskodawcy badań RCT na ogół były spójne i odnotowywały korzyść ze stosowania QIV Influvac Tetra:

- W przypadku badań porównujących immunogenność QIV i TIV (van de Witte 2018 i Vesikari 2020) odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę Influvac Tetra nie była gorsza w porównaniu z TIV, z uwagi na brak przekroczenia predefiniowanego marginesu 1,5 przez górną granicę każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu. Wykazano również, że QIV jest skuteczniejsza od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych wyłącznie w składzie szczepionki QIV. Influvac Tetra w obu badaniach wywołał większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce Influvac Tetra w porównaniu do szczepionki TIV.
- W badaniu Esposito 2022 przedstawiono dane o przypadkach potwierdzonej laboratoryjnie grypy występującej wśród pacjentów zaszczepionych Influvac Tetra (QIV) oraz szczepionką kontrolną (CV). Wyniki wykazały, że stosowanie szczepionki QIV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (CV) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zachorowania na grypę, w tym na szczepy grypy A lub B. Szczepionka QIV w populacji dzieci w wieku 6-35 mies. wykazywała większą odpowiedź immunologiczną, uzyskując wyższe wyniki w domenach GMT w porównaniu do CV.

W badaniu Pepin 2021 porównywano dwie 4-walentne szczepionki przeciw grypie z czego jedna podawana była w wysokich dawkach (IIV4-HD, Fluzone), natomiast druga w standardowych dawkach (IIV4-SD, Influvac Tetra). Wyniki badania wskazują, że podanie wysokich dawek w populacji osób starszych 60-64 lat oraz ≥65 lat wywołało większą odpowiedź immunologiczną uzyskując wyższe wartości we wszystkich wynikach GMT.

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych i zgonów we włączonych do przeglądu badaniach RCT wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa Influvac Tetra i odpowiednich komparatorów:

- Raportowane w zidentyfikowanych badaniach ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że w przypadku QIV oraz komparatorów występowały zbliżone odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek AE lub TEAE z możliwością związku przyczynowego. Zbliżone wyniki obserwowano zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo po szczepieniu, przy czym AE występujące długoterminowo po wykonaniu szczepienia były bardzo rzadkie. AE prowadzące do zakończenia udziału w badaniu występowały również bardzo rzadko (pojedyncze przypadki) lub wcale zarówno w fazie immunizacji jak i długoterminowo.
- Rzadko raportowano także SAEs, aczkolwiek wyniki badania de Witte 2018 wykazały, że stosowanie QIV w porównaniu z TIV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia długoterminowych SAE w populacji osób starszych ≥61 r.ż.

- Najczęściej występującym zdarzeniem systemowym występujący u 20 do 30% pacjentów był ból głowy (Pepin 2021, Vesikari 2020), w przypadku van de Witte 2018 były to ból głowy oraz zmęczenie (od 7% do 13%), natomiast w Esposito 2022 była to drażliwość / marudność występująca u ok. 30-34%. Najczęściej występujące miejscowe zdarzenia niepożądane we wszystkich badaniach dotyczyły bólu, w tym bólu w miejscu podania. Ból w miejscu podania szczepionki raportowano u 6-58% osób (van de Witte 2018, Vesikari 2020), natomiast sam ból występował u ok. 18-52% pacjentów (Esposito 2022, Pepin 2021).
- Jeden zgon wystąpił w badaniu van de Witte 2018 podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w grupie badanej, w publikacji nie podano dokładnej przyczyny zgonu. W przypadku pozostałych badań nie zaraportowano żadnych zgonów.

Wyniki 4 opracowań wtórnych dostarczają również spójnych wniosków, w których wskazuje się, że szczepionki przeciwko grypie (w większości prac niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania) mogą pozwolić na zmniejszenie liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy. W publikacji Minozzi 2022 zawarto wyniki dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych, do których należy wnioskowana technologia medyczna Influvac Tetra i wskazano, że szczepionki te pozwoliły na zmniejszenie odsetka osób starszych, dorosłych oraz młodzieży i dzieci, u których dojdzie do rozwoju grypy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Influvac Tetra w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W ramach analizy porównano strategię odpowiadającą zachowaniu aktualnych zasad i zakresów refundacji dostępnych w Polsce preparatów przeciwko grypie (obecnie dostępne 3 refundowane szczepionki przeciw grypie: Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra w populacjach określonych na podstawie Obwieszczenia MZ) ze strategią odpowiadającą wdrożeniu refundacji preparatu Influvac Tetra w całym zakresie wskazań rejestracyjnych.

Analizę ekonomiczną opracowano w sposób uproszczony w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Efektywność szczepionek przeciw grypie określono na podstawie przedstawionych w AKL przeglądów systematycznych. Należy wskazać, że przedłożona przez Wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie pozwala w pełni ocenić konsekwencji zdrowotnych i finansowych objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji docelowej.

W modelu dokonano szeregu konserwatywnych założeń poprzez nieuwzględnienie wpływu szczepień przeciwko grypie na śmiertelność, wywołanym grypą zaostrzeniem chorób współistniejących i długoterminowymi powikłaniami występującymi w następstwie grypy. Jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa), a uwzględnione dane kliniczne oraz dane dot. wartości użyteczności cechuje szereg ograniczeń.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości szczepionki Influvac Tetra nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. szczepionką VaxigripTetra u dzieci i pacjentów powyżej 65 r.ż.) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. We wskazaniach, w których preparat Influvac Tetra nie jest obecnie refundowany, najtańszą dotychczas finansowaną interwencją jest preparat Vaxigrip Tetra, w związku z tym to jego urzędowa cena zbytu stanowi odniesienie dla poszukiwanej wartości (tj. 41,04 PLN).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Influvac Tetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji osób od 6. miesiąca życia w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący sezony grypowe 2023/2024 i 2024/2025 (każdy trwający od 1 września do 31 sierpnia). Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Influvac Tetra ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej (247.0 *Szczepionki przeciw grypie*), w której obecnie refundowany jest Influvac Tetra, w refundacji aptecznej (wykaz A).

Populację docelową w analizie stanowią osoby z populacji ogólnej Polski w wieku co najmniej 6 miesięcy. Definicja populacji docelowej odpowiada w pełni wskazaniu rejestracyjnemu preparatu Influvac Tetra.

W scenariuszu istniejącym dostępne szczepionki przeciw grypie (Influvac Tetra, VaxigripTetra i Fluenz Tetra) refundowane są w konkretnych populacjach, w tym wnioskowany Influvac Tetra jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w populacji pacjentów od 18. do 64. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. W scenariuszu nowym założono rozszerzenie zakresu refundacji wnioskowanego preparatu Influvac Tetra, gdzie będzie on finansowany ze środków publicznych w całym zakresie wskazań rejestracyjnych, tj. populacji osób w wieku od 6 miesięcy.

Objęcie preparatu Influvac Tetra refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami wiąże się m.in. z udostępnieniem refundowanego preparatu osobom, które dotychczas nie miały dostępu do szczepień refundowanych (populacja osób w wieku 18-64 lat bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, nie w ciąży). W związku z powyższym, w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym założono procentowy wzrost poziomu zaszczepienia w populacji osób w wieku 18-64 lat,

W analizie wpływu na budżet założono

Wyniki analizy wpływu na budżet wiarygodnie przedstawiają konsekwencje finansowe wprowadzenia do refundacji szczepionki Influvac Tetra przy zakładanym poziomie wyszczepienia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.04.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Influvac. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS) w subpopulacjach będących przedmiotem oceny.

W rekomendacji z 2021 roku dot. szczepienia dzieci od 6 miesięcy do 3 lat, u których zaleca się szczepienie zgodnie z oficjalnymi rekomendacjami, HAS wskazuje na korzyści kliniczne, m.in. w zakresie stosunku skuteczności (immunogenności) do działań niepożądanych. Jednocześnie podkreślono, że szczepionka przeciw grypie Influvac Tetra nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej w porównaniu ze szczepionką VaxigripTetra.

W 2019 roku HAS w rekomendacji dot. profilaktyki grypy u dzieci w wieku od 3 do 17 lat, którym zaleca się szczepienie przeciw grypie, uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionki Influvac Tetra jest ważna. Stwierdzono także, że szczepionka Influvac Tetra nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści.

HAS w 2017 roku, w rekomendacji dot. zastosowania szczepionki Influvac Tetra u pacjentów od 18 roku życia w ramach francuskiej strategii szczepień przeciwko grypie sezonowej, wskazał, że rzeczywista korzyść ze stosowania szczepionki jest znaczna. HAS uznał także, że szczepionka Influvac Tetra nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi trójwalentnymi inaktywowanymi szczepionkami wskazanymi w profilaktyce grypy w zalecanych populacjach.

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 ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: w AKL nie przedstawiono opublikowanych przeglądów systematycznych zgodnych kryteriami selekcji badań pierwotnych tj. zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia – „etap I” (Tabela 33. APD i AKL Wnioskodawcy).</p>	NIE	Komentarz dot. prac włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdz.4.1.2. „Ocena strategii wyszukiwania
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...) w modelu nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa).</p>	NIE	Wnioskodawca argumentuje, że w <i>kontekście niewielkiej intensywności zdarzeń niepożądanych przypisanych do szczepienia na grypę i krótkiego okresu, jakiego one dotyczą, w analizie uznano, że uwzględnienie spadku użyteczności w związku z działaniami niepożądanymi szczepień jest niecelowe.</i>
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w ramach AWB i AE niektóre parametry określono na podstawie „danych dostarczonych przez Zamawiającego”, Agencja prosi o przekazanie ww. danych celem weryfikacji.</p>	NIE	Agencji nie dostarczono pozycji w bibliografii określonej jako: „Materiały przekazane przez Zamawiającego.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Basu 2022** Basu I, Agarwa b M, Shah V, et al. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India - A phase III, active-controlled, randomized clinical study. *Hum Vaccin Immunother*, 2022 Dec 31;18(1):1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957854/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Boddington 2021** Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. (2021) Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 73(9):1722–1732. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772586/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Demicheli 2018** Demicheli V., Jefferson T., Al-Ansary L.A., Ferroni E., Rivetti A., Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 2018(2): CD001269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388196/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Esposito 2022** Esposito S, Fling J, Chokephaibu kit K, et al. Immunogenicity and Safety of an MF59-adjuvanted Quadrivalent Seasonal Influenza Vaccine in Young Children at High Risk of Influenza-associated Complications: A Phase III, Randomized, Observer-blind, Multicenter Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Aug;39(8): 185-191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404782/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Minozzi 2022** Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, Cereda D, Bonovas S, Pariani E, Moja L. (2022) Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 46:101331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360146/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Pepin 2021** Pepin S, Nicolas J-F, Szymański H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother*, 2021 Dec 2;17(12):5475-5486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714720/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Rondy 2017** Rondy M., El Omeiri N., Thompson M.G., Levêque A., Moren A., Sullivan S.G. (2017) Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J. Infect.* 75(5):381–394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935236/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- van de Witte 2018** van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. (2018) A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 36(40):6030–6038. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709447/> [dostęp: 11.04.2023 r.]
- Vesikari 2020** Ves kari T, Nauta J, Lapini G, Montomoli E, Van de Witte S. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in children and adolescents: A phase III randomized study. *Int J Infect Dis*, 2020 Mar;92:29-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838217/> [dostęp: 11.04.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2022/2023** AAP Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2022–2023. *Pediatrics*. 2022;150(4):e2022059274
- ACIP 2022/ 23** Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2022;71, No.1.
- ATAGI 2023** Australian Technical Advisory Group On Immunisation (ATAGI) Clinical Advice. Issue date: March 2023. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2023
- GIS 2022** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023. GIS
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. INFLUVAC TETRA, tetravalent vaccine against seasonal influenza. Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. November 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/influvactetra_summary_ct16544.pdf [dostęp: 05.04.2023 r.]
Haute Autorité de Santé. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Commission de la Transparence. Avis 22 novembre 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16544_INFLUVAC_TETRA_PIC_INS_Avis2_CT16544.pdf [dostęp: 05.04.2023 r.]
- HAS 2019** Haute Autorité De Santé. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Commission de la Transparence. Avis 10 Juillet 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17681_INFLUVAC_TETRA_PIC_EI_Avis2_CT17681.pdf [dostęp: 05.04.2023 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. Influenza vaccine, surface antigen, inactivated INFLUVAC TETRA, suspension for injection in pre-filled syringe. New indication. Transparency Committee Summary. 1 December 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/influvac_tetra_011221_summary_ct19440.pdf [dostęp: 05.04.2023 r.]
- JCVI 2022/23** Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2023/24. Nov 2022
- KLPwP 2019** Makowiec-Dyrda M, Tomasz k T, Windak A et al. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Wytyczne zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

NACI 2018/2019	Public Health Agency of Canada. Summary Of National Advisory Committeeon Immunization (NACI) Statement. Recommendation on repeated seasonal influenza vaccination. Feb 2023
PPTMR/ PTWOPZG 2020	Mastalerz-Migas A, Kuchar E, Nitsch-Osuch A, eta al. Rekomendacje profilaktyki, diagnostyki i leczenia grypy u dorosłych dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej: FLU KOMPAS POZ – ADULTS. Fam Med Prim Care Rev 2020; 22(1).
WHO 2022	World Health Organisation. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. No 19, 2022, 97, 185–208.

Pozostałe publikacje

ChPL Influvac Tetra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maj 2022 r. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 31.03.2023 r.]
Cromer 2014	Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. J Infect. 2014 Apr;68(4):363-71. https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2813%2900373-3 [dostęp: 03.04.2023 r.]
GIS 2022	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023.
GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny. Warszawa 2022. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-ki-statystyczne/roczn-k-demograficzny-2022,3,16.html [dostęp: 03.04.2023 r.]
Hollmann 2013	Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. PLoS One. 2013;8(3):e60477. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610925/pdf/pone.0060477.pdf [dostęp: 06.04.2023 r.]
NIZP 2022	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2021 roku Warszawa 2022 http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/Ch_2021.pdf [dostęp: 31.03.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu zdrowotnego. Influvac Tetra® – czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie w populacji dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku od szóstego miesiąca. [REDACTED]

Wersja 1.0. Kraków, marzec 2023.

Załącznik 2. Analiza wpływu na budżet z elementami analizy ekonomicznej. Influvac Tetra - czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 miesięcy. [REDACTED]

Wersja 1.0. Kraków, marzec 2023.