

Analiza Problemu Decyzyjnego

VaxigripTetra

czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie
u osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia
bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych

W odniesieniu do uwagi:

1. 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 opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiano opisu innych nierefundowanych, dopuszczonych w Polsce szczepionek inaktywowanych czterowalentnych przeciw grypie, w tym m.in. szczepionki Fluarix Tetra, dla której zaprezentowano wyniki w AKL Wnioskodawcy.

W chwili obecnej dopuszczenie do obrotu na terenie Polski posiadają:

- szczepionki czterowalentne inaktywowane o standardowym dawkowaniu (QIV-SD) Influvac Tetra, Fluarix Tetra, VaxigripTetra,
- szczepionka czterowalentna inaktywowana wysokodawkowa (QIV-HD) Efluelda,
- szczepionka czterowalentna inaktywowana z adiuwantem (aQIV) Fluad Tetra,
- szczepionka czterowalentna żywa, atenuowana, donosowa (QLAIV) Fluenz Tetra (RPL 2023).

Spośród wymienionych powyżej finansowaniem dla osób dorosłych objęta jest, obok będącej przedmiotem analiz szczepionki VaxigripTetra, inna szczepionka QIV-SD Influvac Tetra, natomiast szczepionka Fluenz Tetra finansowana jest w populacji pediatrycznej. Produkt leczniczy Influvac Tetra objęty jest refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. u osób dorosłych i dzieci w wieku od ukończenia 6 miesięcy (MZ 20/06/2023). Populacja wnioskowana dla szczepionki VaxigripTetra obejmuje osoby z grupy wiekowej nieuwzględnionej w aktualnych wskazaniach refundacyjnych tj. osoby w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych (i z wyłączeniem kobiet w ciąży).

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę refundację w tak zdefiniowanej populacji docelowej innej czterowalentnej inaktywowanej (QIV) szczepionki przeciw grypie, jako podstawowy komparator przyjęto refundowaną szczepionkę Influvac Tetra. Ponadto celem rozszerzenia oceny za komparator dodatkowy przyjęto inne dopuszczone na terenie Polski szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) przeciw grypie, nieobjęte refundacją. W praktyce oznacza to szczepionkę Fluarix Tetra, również będącą szczepionką QIV-SD, jak preparaty VaxigripTetra i Influvac Tetra.



1 Załączniki

1.1 Opis komparatora dodatkowego Fluarix Tetra

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fluarix Tetra z dnia 15.07.2023 r. (*ChPL Fluarix Tetra 2023*).

Tabela 1. Opis komparatora dodatkowego Fluarix Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana).

Opis komparatora dodatkowego Fluarix Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgia

Pozwolenie: 24888

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 sierpień 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maj 2019 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 06/2023 (ChPL zamieszczony dnia 15.07.2023 r.)

szczepionka przeciwko grypie

J07 BB 02

Fluarix Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion, inaktywowana), zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,5 ml

Opis komparatora dodatkowego Fluarix Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)

<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Fluarix Tetra zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwóm podtypom wirusa A i dwóm liniom wirusa B), wchodzącym w skład tej szczepionki. Szczepionka Fluarix Tetra powoduje wytworzenie przeciwciał przeciwko hemaglutyninom. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. <i>hemagglutination-inhibition</i>, HI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z poziomem ochrony przed zachorowaniem na grypę, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako wskaźnik aktywności szczepionki. W niektórych badaniach prowokacyjnych z udziałem ludzi (<i>challenge study</i>), poziomy mian przeciwciał anty-HA $\geq 1:40$ były związane z występowaniem ochrony przed grypą nawet u 50% osób badanych.</p> <p>Immunogenność u dzieci i osób dorosłych</p> <p>Immunogenność szczepionki Fluarix Tetra była oceniana w teście zahamowania hemaglutynacji (z ang. hemagglutination inhibition test – HI), określającym średnią geometryczną mian przeciwciał (GMT) 28 dni po podaniu ostatniej dawki (u dzieci) oraz w dniu 21. (u dorosłych) oraz poziom serokonwersji określonej również za pomocą testu HI (4-krotny wzrost wykrywalnych mian przeciwciał oraz zmiana z niewykrywalnego [< 10] na wykrywalny poziom przeciwciał ≥ 40). W badaniu D-QIV-004 (dzieci w wieku od 6-35 miesięcy) ocena ta została przeprowadzona na subkohorcie 1 332 badanych (753 w grupie szczepionki Fluarix Tetra oraz 579 w grupie kontrolnej). Wyniki przedstawione zostały w Tabeli 5. Efekt dwudawkowego szczepienia pierwotnego przeprowadzonego w trakcie badania D-QIV-004 był oceniany w badaniu D-QIV-009 poprzez ocenę odpowiedzi immunologicznej po ponownym podaniu po upływie jednego roku pojedynczej dawki szczepionki Fluarix Tetra. To badanie wykazało, że 7 dni po szczepieniu, pamięć immunologiczna u dzieci w wieku 6-35 miesięcy została aktywowana dla wszystkich 4 szczepów wirusa. Równoważność (non-inferiority) szczepionki Fluarix Tetra ze szczepionką Fluarix w zakresie immunogenności oceniono u dzieci w badaniu klinicznym QIV-003 (u około 900 dzieci w wieku 3 do < 18 lat w każdej z badanych grup, z których każde otrzymało jedną lub dwie dawki jednej ze szczepionek) oraz u dorosłych w badaniu D-QIV-008 (u około 1 800 badanych w wieku 18 lat oraz starszych otrzymało jedną dawkę szczepionki Fluarix Tetra, a około 600 badanych otrzymało jedną dawkę szczepionki Fluarix). W obu badaniach, Fluarix Tetra wywołał równoważną odpowiedź immunologiczną przeciwko trzem szczepom wspólnym dla obu szczepionek oraz lepszą odpowiedź immunologiczną w stosunku do dodatkowego szczepu B, wchodzącego w skład szczepionki Fluarix Tetra. Wyniki są przedstawione w Tabeli 5 ChPL.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Fluarix Tetra jest zalecany do czynnego uodparniania osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia w celu zapobiegania zachorowaniu na grypę wywołaną przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwie linie wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce (patrz punkt 5.1 ChPL).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli</u>: 0,5 ml Dzieci i młodzież Dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia: 0,5 ml Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które nie były uprzednio szczepione przeciw grypie, należy podać drugą dawkę po upływie co najmniej 4 tygodni od podania pierwszej dawki.</p> <p><u>Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy</u>: bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki Fluarix Tetra u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Szczepionkę podaje się domięśniowo.</p>

Opis komparatora dodatkowego Fluarix Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana)

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</p> <p>Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. ChPL.</p> <p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w śladowych ilościach, taki jak: pozostałości jaja (albumina jaja kurzego, białko kurze), formaldehyd, gentamycyny siarczan, dezoksycholan sodu.</p> <p>Szczepienie powinno być odroczone u pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką lub infekcją o ostrym przebiegu.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Do elementów dobrej praktyki lekarskiej należy przegląd historii medycznej pacjenta przed szczepieniem (szczególnie pod względem szczepień przyjętych w przeszłości oraz możliwego wystąpienia działań niepożądanych) oraz wykonanie badania lekarskiego. Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie pacjentom możliwości odpowiedniego natychmiastowego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniu. U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub u osób z wrodzonymi zaburzeniami odporności odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być niewystarczająca. Fluarix Tetra nie jest skuteczny w uodpornianiu przeciw wszystkim szczepom wirusa grypy. Fluarix Tetra ma zapewnić ochronę przeciw tym szczepom wirusa na bazie których został przygotowany (oraz przeciw szczepom pokrewnym). Tak jak inne szczepionki, Fluarix Tetra może nie wywołać odpowiedzi immunologicznej u wszystkich zaszczepionych osób. Szczepionki Fluarix Tetra w żadnym przypadku nie wolno podawać donaczyniowo. Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, Fluarix Tetra powinien być podawany ostrożnie osobom z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ może u nich wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym. Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.</p> <p>Wpływ na wynik testów serologicznych</p> <p>Patrz punkt 4.5 ChPL. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, więc może być uznany za wolny od sodu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na dawkę, więc może być uznany za wolny od potasu.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Stosowanie szczepionki Fluarix Tetra powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p>

1.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora dodatkowego

Produkt leczniczy Fluarix Tetra nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych.

1.2 Opis preparatu Efluelda

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Efluelda z dnia 18 sierpnia 2022 r. (*ChPL Efluelda 2022*).

Tabela 2. Opis preparatu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie).

Opis preparatu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)	
Zagadnienia rejestracyj-	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Sanofi Pasteur 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon, Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	25997
	Daty
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-09-02 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 18 sierpnia 2022 r
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Szczepionka przeciw grypie
	Kod ATC
	J07BB02
	Dostępne preparaty
	Efluelda, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, 60 mikrogramów HA/szczep. Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.
	Właściwości farmakodynamiczne
	Zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie, ponieważ odporność w ciągu roku po szczepieniu spada a krążące szczepy wirusa grypy zmieniają się z roku na rok.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne
	Efekty farmakodynamiczne
	Immunogenność
	- QHD00013:

Opis preparatu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)

Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III zostało przeprowadzone w USA u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności szczepionki Efluelda względem TIV-HD oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. HAI (hemagglutinin inhibition) geometric mean antibody titer (GMT)) w dniu 28. oraz odsetek serokonwersji. W sumie 2670 osób dorosłych w wieku 65 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej jedną dawkę szczepionki Efluelda lub jedną dawkę TIV-HD (jedną z dwóch szczepionek porównawczych różniących się składem [TIV-HD1 lub TIV- HD2]); w składzie każdej TIV-HD był szczep B, który odpowiadał jednemu z dwóch szczepów B zawartych w szczepionce Efluelda (szczep B linii Yamagata lub szczep B linii Victoria). Szczepionka Efluelda była równie immunogenna jak TIV-HD uwzględniając średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) oraz odsetki serokonwersji dla wspólnych szczepów wirusa grypy. Ponadto szczepionka Efluelda wywołała lepszą odpowiedź immunologiczną wobec dodatkowego szczepu B w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną wywołaną przez TIV-HD, która nie zawierała odpowiadającego szczepu B. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda.

– **QHD00011:**

Randomizowane, aktywnie kontrolowane, zmodyfikowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III przeprowadzono w Europie z udziałem osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w celu wykazania wyższości szczepionki Efluelda nad szczepionką QIV-SD dla wszystkich szczepów, oceniając średnią geometryczną mian przeciwciał anty-HA (ang. hemagglutinin inhibition, HAI, geometric mean antibody titer (GMT)) w 28. dniu u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz w wieku 65 lat i starszych. Łącznie 1539 osób dorosłych (760 osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz 779 dorosłych w wieku 65 lat i starszych) zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących jedną dawkę szczepionki Efluelda albo jedną dawkę QIV-SD. Wnioskuje się zatem o porównywalnych wynikach skuteczności TIV-HD oraz szczepionki Efluelda, biorąc pod uwagę wykazanie statystycznie porównywalnej immunogenności między TIV-HD a szczepionką Efluelda, u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych (QHD00013) oraz zbliżonych odpowiedziach immunologicznych u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u dorosłych w wieku 65 lat i starszych (QHD00011). Ponadto, szczepionka Efluelda wywołała silniejszą odpowiedź immunologiczną, w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez QIV-SD dla wszystkich 4 szczepów wirusa 28 dni po szczepieniu, u osób dorosłych w wieku od 60 do 64 lat oraz u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Właściwości farmakokinetyczne Nie dotyczy.

Wskazanie

Szczepionka Efluelda jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w zapobieganiu grypie.

Dawkowanie

Dorośli w wieku 60 lat i starsi: jedna dawka 0,7 ml.

Dzieci i młodzież Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność szczepionki Efluelda u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Preferowanym sposobem podania tej szczepionki jest podanie domięśniowe, chociaż można ją również podawać podskórnie. Zalecany miejscem podania domięśniowego jest mięsień naramienny. Szczepionki nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladkową ani w miejsca, gdzie mogą przebiegać nerwy obwodowe.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL lub na którykolwiek składnik, który może być obecny w ilościach śladowych, taki jak pozostałość jaja (albumina jaja kurzego, białka kurze) i formaldehyd.

Opis preparatu Efluelda (czterowalentna wysokodawkowa szczepionka przeciw grypie)

<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki Efluelda donaczyniowo.</p> <p>Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki.</p> <p>Jeśli w ciągu 6 tygodni po jakimkolwiek uprzednim szczepieniu przeciw grypie wystąpił zespół Guillain-Barré (GBS), to decyzja o podaniu szczepionki Efluelda powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.</p> <p>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.</p> <p>Omdlenie (zastabnięcie) może wystąpić po, lub nawet przed jakimkolwiek szczepieniem, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Ważne jest aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń a także aby móc kontrolować reakcje omdleniowe.</p> <p>U pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności odpowiedź immunologiczna może być niewystarczająca.</p> <p>Tak jak w przypadku każdej szczepionki, szczepionka ta może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób.</p> <p>Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.</p> <p>Zastosowanie szczepionki Efluelda powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień przeciw grypie.</p>
--	--

1.2.1 Obecny sposób finansowania

Produkt leczniczy Efluelda nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych

1.3 Opis preparatu Fluad Tetra

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fluad Tetra z dnia 22.05.2023 r. (*ChPL Fluad Tetra 2023*).

Tabela 3. Opis preparatu Fluad Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana, z adjuwantem).

Opis preparatu Fluad Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana, z adjuwantem).	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Kod ATC
	Dostępne preparaty

Opis preparatu Flud Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana, z adjuwantem).

Flud Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, szczepionka przeciw grypie (antygen powierzchniowy), inaktywowana, adsorbowana, 0,5 ml, 10 ampułko strzykawek

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Szczepionka Flud Tetra zapewnia czynną immunizację przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy wirusa typu A i dwa podtypy wirusa typu B), które zawiera szczepionka. Flud Tetra indukuje odpowiedź humoralną w postaci przeciwciał przeciw hemaglutyninom. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy. Żadne określone miana przeciwciał powodujących zahamowanie hemaglutynacji (HI) występujące po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie wykazywały korelacji z ochroną przed wirusem grypy, ale miana przeciwciał HI wykorzystywano jako miarę skuteczności szczepionki. Przeciwciała przeciw jednemu typowi lub podtypowi wirusa grypy stanowią ograniczoną ochronę lub nie stanowią ochrony przeciw innemu typowi wirusa. Ponadto przeciwciała przeciw jednemu wariantowi antygenowemu wirusa grypy mogą nie chronić przed nowym wariantem antygenowym tego samego typu lub podtypu wirusa.

Szczepionka Flud Tetra zawiera adiuwant MF59C.1 (MF59), który jest przeznaczony do zwiększenia i poszerzenia swoistej dla antygenów odpowiedzi immunologicznej oraz do wydłużenia czasu trwania odpowiedzi immunologicznej. Zaleca się coroczne ponowne szczepienie szczepionkami przeciw grypie na bieżący rok, ponieważ odporność zanika w ciągu roku po szczepieniu, a krążące w środowisku szczepy wirusa grypy mogą zmieniać się corocznie.

Działanie farmakodynamiczne

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Immunogenność

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Immunogenność szczepionki Flud Tetra oceniano w badaniu klinicznym V118_20, wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą produkt porównawczy, przeprowadzonym w sezonie grypowym na półkuli północnej 2017- 2018. Osoby w podeszłym wieku 65 lat i starsze przydzielono losowo (2 : 1 : 1) do otrzymania szczepionki Flud Tetra, zatwierdzonej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie (Flud, aTIV-1) lub trójwalentnej szczepionki przeciw grypie z adjuwantem, zawierającej alternatywny szczep B (aTIV-2). Osobami kwalifikującymi się byli mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 65 lat, którzy byli zdrowi lub u których występowały choroby współistniejące zwiększające ryzyko powikłań grypy. Średnia wieku uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Flud Tetra, w momencie włączenia do badania wynosiła 72,4 lata. Osoby płci żeńskiej stanowiły 58,2 % badanej populacji. Punktami końcowymi immunogenności ocenianymi 3 tygodnie po szczepieniu były średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *geometric mean antibody titre*, GMT) powodujących zahamowanie hemaglutynacji (ang. *haemagglutination inhibition*, HI) oraz wskaźnik serokonwersji HI (miano HI przed szczepieniem $< 1 : 10$ i miano HI po szczepieniu $\geq 1 : 40$ lub co najmniej 4-krotne zwiększenie HI od miana HI przed szczepieniem $\geq 1 : 10$). Szczepionka Flud Tetra wykazała niepodrzędność dla wszystkich 4 szczepów grypy i nadrzędność dla alternatywnego szczepu B, niezawartego w produktach porównawczych trójwalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie z adjuwantem (ang. *adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine*, aTIV) Flud. Dane dotyczące niepodrzędności przedstawiono w tabeli 2 ChPL.

Immunogenność aTIV

Immunogenność szczepionki Flud (postać trójwalentna) odnosi się do szczepionki Flud Tetra, ponieważ obie szczepionki są wytwarzane w takim samym procesie, a ich skład częściowo się pokrywa. Badanie V70_27 było dużym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną i metodą ślepej próby wobec obserwatora, wielośrodkowym badaniem fazy III do oceny immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Flud w porównaniu ze szczepionką bez adiuwanta oraz było przeprowadzane w sezonie 2010-2011. Uczestników badania przydzielono losowo w proporcjach 1 : 1 do otrzymania jednej dawki 0,5 ml szczepionki Flud oraz jednej dawki szczepionki przeciw grypie bez adiuwanta. Wszystkich uczestników obserwowano przez około jeden rok po szczepieniu. Łącznie 7082 osób poddano randomizacji

Opis preparatu Flud Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana, z adjuwantem).

	<p>i zaszczepiono, w tym po 3541 osób w każdej z połączonych grup otrzymujących szczepionkę Flud i szczepionkę bez adjuwanta. Łącznie 2573 osób (1300 w grupie otrzymującej szczepionkę Flud i 1273 w grupie otrzymującej szczepionkę bez adjuwanta) uznano za osoby „wysokiego ryzyka” (współistniejące choroby przewlekłe, w tym zastoinowa niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, choroba wątroby, niewydolność nerek i (lub) choroby neurologiczne/nerwowo-mięśniowe lub metaboliczne, w tym cukrzyca). Pierwszorzędowy cel nadrzędności szczepionki Flud w porównaniu ze szczepionką bez adjuwanta nie został osiągnięty dla wszystkich szczepów homologicznych. Stosunki GMT były w zakresie 1,15 do 1,61 z najniższą granicą 95% CI wynoszącą 1,08, a różnice wskaźników serokonwersji były w zakresie 3,2%-13,9% z najniższą granicą 95% CI wynoszącą 1,1 %. Szczepionka Flud wywołała większe miana przeciwciał dla A/H3N2, które utrzymywały się przez okres do 12 miesięcy po szczepieniu. Rezultaty były podobne dla osób wysokiego ryzyka ze wstępnie określonymi chorobami współistniejącymi.</p>
Wskazanie	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Profilaktyka grypy u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych).</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Flud Tetra u dzieci od narodzin do poniżej 18 lat. Aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 6 lat przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Wyłącznie do podawania we wstrzyknięciu domięśniowym. Preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny w górnej części ramienia. Szczepionki nie wolno wstrzykiwać dożylnie, podskórnym ani śródskórnym i nie wolno jej mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którykolwiek ze składników adjuwanta, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na potencjalnie występujące śladowe pozostałości substancji, takich jak albumina jaja kurzego, siarczan kanamycyny i neomycyny, formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy (CTAB) i hydrokortyzon.</p> <p>Ciężka reakcja alergiczna (np. anafilaksja) na uprzednie szczepienie przeciw grypie.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Na wypadek reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki należy zapewnić natychmiastową dostępność odpowiedniego leczenia i opieki lekarskiej. Szczepienie należy odroczyć u pacjentów z chorobą przebiegającą z gorączką do czasu ustąpienia gorączki. Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, produkt leczniczy Flud Tetra należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia krwi, ponieważ po podaniu domięśniowym może wystąpić krwawienie. 4 Omdlenie (zemdlenie) może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako reakcja psychogenna na wkłucie igły. Może temu towarzyszyć kilka objawów neurologicznych, takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Ważne jest, aby istniały procedury mające na celu uniknięcie urazów w skutek omdlenia.</p>

Opis preparatu Flud Tetra (czterowalentna szczepionka przeciwko grypie, inaktywowana, z adjuwantem).

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

U pacjentów z wrodzonym lub jatrogennym upośledzeniem odporności odpowiedź na szczepienie może być niewystarczająca, aby zapobiec wystąpieniu grypy. Ochronna odpowiedź immunologiczna może nie zostać wywołana u wszystkich osób otrzymujących szczepionkę.

Flud Tetra należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

1.3.1 Obecny sposób finansowania

Produkt leczniczy Flud Tetra nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych.

Piśmiennictwo

- ChPL Efluelda 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Efluelda. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2023 r.
- ChPL Fluad Tetra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluad Tetra. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluad-tetra>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2023 r.
- ChPL Fluarix Tetra 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluarix Tetra. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2023 r.
- MZ 20/06/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
- RPL 2023** Rejestr Produktów Leczniczych. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2023 r.