



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fluenz Tetra

Nasal spray, suspension 0,2 ml x 1 sprayer (glass) in a tri-fold carton

Influenza vaccine (live attenuated)

Терапевтично показание	за профилактика на грипа при деца и юноши от 24-месечна до 18-годишна възраст
Начало – край на процедурата	09.03.2021 г. – 03.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 3 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за лечение на заболявания, заплащани от бюджета на Министерство на здравеопазването.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Fluenz Tetra**

Здравен проблем

Грипът е силно контагиозна остра респираторна вирусна инфекция. Грипните вируси се класифицират в 3 отделни типа (А, В и С) в зависимост от антигенната си структура. Най-голямо значение имат грип тип А и В, тъй като са причина за сезонните епидемии. Спонтанните мутации, които възникват във всеки един тип водят до различна вирулентност и са причина за възникване на нови доминантни вирусни щамове. Във всеки един момент в света циркулират множество щамове грип тип А и В.

Основният механизъм на трансмисия на грипния вирус е въздушно-капков, но е възможен и контактен механизъм. Заболяването е с висок контагиозен индекс. Инфектираните възрастни са в състояние да предадат вируса 1 ден преди появата на симптомите до 5-7 дни след развитието на клинична картина. Децата в предучилищна възраст и учениците са основните преносители на острите респираторни инфекции, включително и грип. Вирусният товар е по-висок при децата, отколкото при възрастните и те могат да отделят по-голямо количество вируси за същия период от време.

След кратък инкубационен период 24-48 часа, започват симптоми като треска, суха кашлица, главоболие, мигалгии, тежка адинамия, ринит и тонзилофарингит. Повечето болни се възстановяват за 1-2 седмици, без да се изисква хоспитализация, но е възможно инфекцията да доведе до сериозни усложнения. Най-често срещаните усложнения при децата са респираторен дистрес, остър среден отит, ринофарингит, фарингит, пневмония, ларинготрахеобронхит и фебрилни гърчове. Докладвани са усложнения като миозит, миокардит, енцефалит и синдром на Рей.

Целта на годишните ваксинации против грип е да защитят отделните пациенти от непрестанно мутиращите грипни вируси. Международните и националните здравни власти препоръчват ваксинацията, като най-добрата защита срещу грип.

Епидемиологични данни

По данни на Световната здравна организация (СЗО) грипът засяга между 20 и 30% от децата всяка година. Според СЗО, децата на възраст 6 месеца – 5 години са изложени на висок риск от сериозни усложнения (както и бременните жени, хората над 65 години, хронично болните и медицинските специалисти). Систематичен преглед на литературата и метаанализ показва, че през 2008 г. от грип са се разболяли над 90 милиона деца на възраст под 5 години. По данни на СЗО тежките случаи на грип са между 3 и 5 милиона годишно.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Данни за ефикасност

Данните за ефикасност на Fluenz Tetra в педиатричната популация включват 9 контролирани проучвания с над 20 000 кърмачета и малки деца, деца и юноши, проведени през 7 грипни сезона. Четири плацебо-контролирани проучвания включват и втори сезон на реваксиниране. Fluenz Tetra демонстрира превъзходство при 3 проучвания с активна контрола, с инжекционна ваксина срещу грип.

Проучването на Block и колеги оценява неинфериорността на четиривалентната жива, атенюирана ваксина (Q/LAIV; FluenzTM Tetra) спрямо тривалентната жива атенюирана ваксина (T/LAIV; FluenzTM). Съотношенията на средногеометричния титър (GMT) и съотношенията на средно геометрично нарастване (GMFR) (които могат да обяснят разликите в изходните титри) са 1,21 и 1,13, съответно за щама грип B/Yamagata. Съотношението GMFR за грипния щам A / H1N1 е 1,07. Тъй като горните граници на всички доверителни интервали са $\leq 1,5$, всички критерии за не-инфериорност са покрити. Степента на сероконверсия към грип A / H3N2 е ниска при серонегативни субекти, независимо от приложената ваксина. Серонегативните субекти реагират добре на ваксинация с щамове грип тип B, като сероконверсия се наблюдава при 69% до 83% от получателите на Fluenz Tetra. Делът на серочувствителните деца с 4-кратно покачване на антитела към грипния щам A / H1N1 е 17,6% за Fluenz срещу 12,7% Fluenz Tetra.

Проведени са три клинични проучвания, които оценяват ефикасността на Fluenz (T / LAIV) в сравнение с TIV. Най-скорошното проучване (MI-CP111) отчита 54% намаление на грипните заболявания (ILI) спрямо TIV за ILI, причинени от какъвто и да е грипен щам, независимо от антигенното съвпадение. LAIV демонстрира статистическо превъзходство по отношение на ефикасността в сравнение с TIV срещу потвърдена ILI, причинено от съвпадащи щамове, с относителна ефикасност от 45%. LAIV също е високо ефикасна в сравнение с TIV при потвърдена ILI, причинена от несъответстващи щамове, с относителна ефикасност от 58%. Отчетено е и значимо намаление в общите нива на остър среден отит и заболяванията на долните дихателни пътища, свързани с положителни грипни култури.

Ефикасността на Fluenz (T/LAIV) спрямо плацебо е изследвана в 6 клинични изпитвания. При всички проучвания ефикасността на ваксината е по-висока за съответстващи щамове, отколкото всички щамове (включително несъответстващи щамове). Освен това две проучвания също оценяват намаляването на честотата на ILI или използването на ресурси. Установено е, че Fluenz значимо намалява честотата на фебрилни заболявания, фебрилен среден отит, пропуснати учебни дни, загубени работни дни от родителите и използването на здравни ресурси спрямо плацебо.

Casparд Н. и колеги в постмаркетингово обсервационно проучване оценяват ефективността на четиривалентната жива атенюирана ваксина (LAIV) при деца на възраст



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



2—17 години в САЩ. LAIV осигурява значима защита срещу грипния щам В/Yamagata, но не и срещу щам А/H1N1PDM09 при деца на възраст 2—17 години по време на грипния сезон 2013—2014, което води до препоръка за промяна на формулата за сезон 2015-2016 с нов, по-термостабилен щам А/H1N1PDM09.

Helmeke С. и колеги оценяват ефективността на тривалентна жива и инактивирана противогрипни ваксини при деца и юноши в Саксония-Анхалт, Германия, сезон 2012/13:случай-контрола проучване с отрицателен тест. Проучването на силния грипен сезон 2012/13 демонстрира висок превантивен ефект на живата атенюирана ваксина срещу грип, особено сред малките деца, какъвто не би могъл да бъде достигнат чрез инактивирани ваксини. Препоръчва се използването на живи атенюирани грипни ваксини при деца, освен ако няма противопоказания.

Ефективността на жива атенюирана и инактивирана противогрипни ваксини при деца през сезон 2014-2015 е оценена от McLean H.Q. и колеги. Клиничното проучване установява, че живата атенюирана грипна ваксина (LAIV) превъзхожда инактивираната грипна ваксина (PIV) срещу мутирал вирус А (H3N2) при деца. Заключение е, че LAIV4 и PIV осигуряват сходна защита срещу новия антигенен вариант А (H3N2). LAIV4 осигурява значимо по-голяма защита спрямо PIV срещу мутирал грипен щам В.

Gerlier L. и колеги оценяват на резултатите за общественото здраве при ваксиниране на белгийски деца, използващи интраназална четиривалентна жива атенюирана противогрипна ваксина (QLAIV), комбинирано с настоящето покритие на лица с висок риск и възрастни хора, използващи тривалентната инактивирана ваксина. Ефикасността на ваксината е 80% (жива атенюирана) и 59-68% (инактивирана). Моделът подчертава пряката и непряка защита при ваксинирането на здрави деца с QLAIV в Белгия. Политиките, насочени само към високорисковите лица или най-малките, осигуряват ограничена защита на популацията, тъй като децата в училищна възраст са важни вектори на грипната инфекция в общността.

Baum U и колеги оценяват ефективността на ваксините при двугодишни деца за трите сезона от 2015/16 до 2017/18 г. във Финландия, за да се установи колко добре ваксинирането с всеки тип ваксина защитава децата срещу грип в реални условия. Ефективността на ваксината е определена като 1 минус рисковото съотношение, сравняващо ваксинираните с неваксинирани деца. Резултатите показват, че от 2015/16 до 2017/18 ефективността на LAIV4 срещу грип за всякакъв тип вирус се оценява на 54,2%, 20,3% и 30,5%; съответната ефективност на PIV3 е 77,2%, 24,5% и -20,1%. Нито една от противогрипните ваксини не демонстрира отчетливо превъзходство при защитата на децата. Ефективността на LAIV4 срещу тип В е по-голяма от тази срещу тип А и по-голяма от ефективността на PIV3 спрямо тип В.

Rebody R и съавт. оценяват ефективността на противогрипната ваксина при възрастни и деца в Обединеното Кралство за сезон 2016/17. Наблюдаваните резултати



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



подкрепят провеждането на ваксинална програма при педиатричната популация с необходимост от продължителна оценка.

Данни за безопасност

Въз основа на прегледа на данни за качество, безопасност и ефикасност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Европейската агенция по лекарствата счита, че съотношението полза/риск за Fluenz Tetra при профилактика на грипа при деца и юноши от 24-месечна до 18-годишна възраст е положително. Въз основа на прегледа на клинични, неклинични, епидемиологични и постмаркетингови данни, както и медицинска/научна литература, няма промяна в потенциалните или важни идентифицирани рискове за Fluenz Tetra.

Данни за сравнителни алтернативи

Към месец юни 2021г. в България са налични следните ваксини против грип:

- Vaxigrip Tetra – показан за възрастни и деца от 6-месечна възраст; прилага се интрамускулно или подкожно
- Influvac Tetra – показан за възрастни и деца над 3-годишна възраст; прилага се инжекционно интрамускулно или дълбоко подкожно

Нито една от двете алтернативи не се заплаща с публични средства при деца под 18 години.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Проведена е оценка на здравната технология от HAS, Франция. Оценката е положителна.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономически анализ от типа разход-ползност, като измерител на резултатите са спечелени години живот, съобразени с качеството. Перспективата на анализа е тази на обществото. Времевият хоризонт е 1 година. Не са приложени дисконтиране и моделиране. За сравнителна алтернатива са избрани плацебо (без ваксинация). При прилагане на две дози здравната технология не е разходно-ефективна. При прилагане на една доза стойността на ICUR е под прага на разходна-ефективност от 3 пъти БВП на България.

Анализи на подгрупи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Разглежданата подгрупа са деца, които са били ваксинирани преди това.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия, за медицински услуги, индиректни разходи.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 5000, а за петата е 7 500. Резултатите от анализа показват, че включването на FLUENZ TETRA в Позитивния лекарствен списък ще доведе до положително бюджетно въздействие за петгодишен период.

Заклучение

Fluenz Tetra е жива, атенюирана, назална ваксина срещу грип. Показана е за профилактика при деца и юноши от 24-месечна до 18-годишна възраст. Ефективността на Fluenz е доказана в 9 проучвания от клиничната програма, които обхващат над 20000 кърмачета и малки деца. Резултатите от други 9 real-world проучвания потвърждават ползата от употребата на Fluenz Tetra за профилактика на грипните инфекции при деца и юноши. Включването на Fluenz Tetra в Приложение 3 на Позитивния лекарствен списък ще доведе до намаляване на общата заболяемост от грип.

При прилагане на две дози здравната технология не е разходно-ефективна. При прилагане на една доза стойността на ICUR е под прага на разходно-ефективност от 3 пъти БВП на България. Включването на FLUENZ TETRA в Позитивния лекарствен списък ще доведе до положително бюджетно въздействие за петгодишен период.