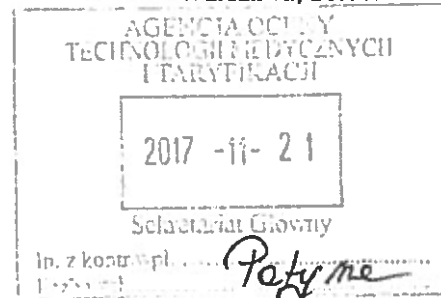


Warszawa, 20.11.2017



Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

Dotyczy: *uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie) względem wymagań minimalnych*

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (znak: OT.4330.1.2017.TT.3) z dnia 27 października br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wiron), inaktywowana zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, kod EAN: 5909991302108**

we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce, poniżej przedstawiamy wyjaśnienia względem zgłoszonych przez Agencję zastrzeżeń dotyczących niezgodności przedłożonych analiz w odniesieniu do rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

Ad. 1)

AOTMiT: Przedstawione analizy nie uwzględniają zapisów art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938) przez co poziom i sposób finansowania technologii wnioskowanej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet oraz analizie ekonomicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet użyteczne byłoby przeanalizowanie wpływu ww. zapisów na rozszerzenie populacji docelowej.

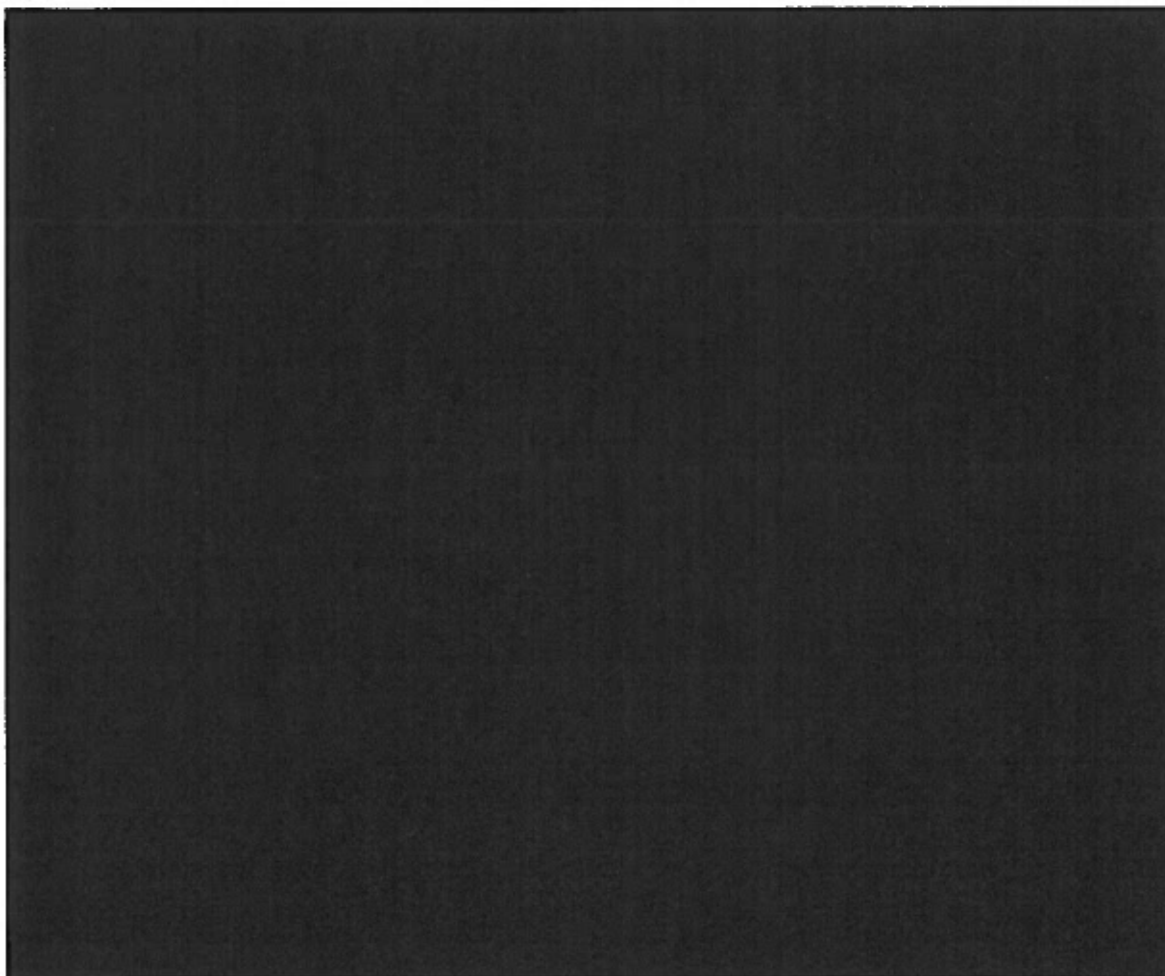
Sanofi Pasteur (SP): Zgadzamy się z sugestią Agencji, że szczepionka przeciwko grypie mogłaby zostać wpisana na listę leków wydawanych bezpłatnie dla osób powyżej 75 roku życia zgodnie z przytoczonym zapisem ustawy (art. 43a ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Jednak zgodnie z punktem drugim powyższego artykułu wyłącznie Minister właściwy do spraw zdrowia może zdecydować, które spośród leków

refundowanych powinny zostać wpisane na tę listę. Wychodząc naprzeciw takiej możliwości i uprzedzając potencjalną decyzję płatnika po uprzednim podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w stosunku do szczepionki VaxigripTetra, w analizie wpływu na budżet uwzględniono – w ramach analizy wrażliwości – możliwość finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach listy 75+, tj. nieodpłatnie dla wszystkich osób w wieku od 75 roku życia (*Analiza wpływu na budżet szczepionki VaxigripTetra*, Rozdział 1.1.13.1, str.50-51).

Założenia analizy z uwzględnieniem finansowania szczepionki z perspektywy, o której mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), omówiono m.in. w rozdziale 1.1.7 (str. 13-14), rozdziale 1.1.8 (str. 15), rozdziale 1.1.8.2 (str. 25). Założono w szczególności, że dostępna w aptece bezpłatna szczepionka VaxigripTetra, zastąpi inne formy dostępności (pełnopłatność w POZ, brak zasadności tworzenia programów samorządowych w tej grupie wiekowej) oraz inne szczepionki nierefundowane. Stąd w scenariuszu nowym tego wariantu cała sprzedaż szczepionek przeciw grypie w populacji 75+ przypada na bezpłatny dla seniorów VaxigripTetra, co oznacza zwiększenie populacji szczepionych w ramach wykazu aptecznego w stosunku do scenariusza podstawowego.

Wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 1.1.13.1 (str.50-51) *Analizy wpływu na budżet szczepionki VaxigripTetra* oraz w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Ad. 2)

AOTMiT: Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, w tym Światowej Organizacji Zdrowia i ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018, ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zaleca się stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki trójwalentnej. Ponadto według wytycznych AOTMiT z 2016 „(...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych).”

W związku z powyższym należałoby rozważyć inaktywowane, czterowalentne szczepionki przeciw grypie, jako technologie opcjonalne do ocenianej dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polski.

Powyższa uwaga odnosi się również do § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia. „Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”.

SP: Przedłożona analiza dotyczy oceny zasadności refundacji szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w porównaniu do aktualnej praktyki w warunkach polskich. Na dzień złożenia wniosku (13.09.2017) wśród dopuszczonych do obrotu szczepionek przeciw grypie w Polsce były szczepionki inaktywowane trójwalentne i czterowalentna VaxigripTetra oraz żywa donosowa szczepionka przeciw grypie dla dzieci i młodzieży Fluenz tetra (dane URPLⁱ). Również z informacji dostępnych na stronie Komisji Europejskiejⁱⁱ wynika, że na dzień złożenia wniosku refundacyjnego nie było innych czterowalentnych szczepionek przeciw grypie zarejestrowanych w procedurze centralnej. Potwierdzają to dane sprzedażowe IMS, które zarówno w sprzedaży detalicznej, jak i szpitalnej od 2013 roku wykazują tylko dwie szczepionki trójwalentne, tj. Vaxigrip i Influvac. Natomiast po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra, tj. w dniu 14 września br. została dopuszczona do obrotu inaktywowana szczepionka czterowalentna Influvac Tetra (dane URPLⁱⁱⁱ). Należy przypuszczać, że będzie dostępna w sprzedaży w Polsce w przyszłym sezonie grypowym. Brak jest jednak opublikowanych badań klinicznych pozwalających na wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa obydwu szczepionek czterowalentnych. Można domniemywać, że skoro obydwie zostały zarejestrowane i dopuszczone do obrotu, to spełniają kryteria istotnej odpowiedzi

immunologicznej wg EMA^{iv} oraz FDA^v w zakresie seroprotekcji, serokonwersji i stosunku GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA) po i przed szczepieniem.

W związku z powyższym w przeprowadzonej analizie klinicznej wykonano porównanie szczepionki VaxigripTetra ze szczepionkami trójwartnymi oraz z placebo (brak szczepienia). Jak wynika zarówno z danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH), jak i danych europejskich gromadzonych przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) najczęstszą praktyką w Polsce jest brak wykonywania szczepień profilaktycznych przeciw grypie. Natomiast w ubiegłych latach szczepienia przeciw grypie wykonywano szczepionkami trójwartnymi, czyli jedynymi dostępnymi interwencjami na rynku w Polsce.

Należy także podkreślić, że ocena kliniczna w raporcie HTA obejmowała dowody naukowe dla wszystkich szczepionek czterowalentnych niezależnie od sytuacji ich dostępności na rynku polskim. W raporcie przedstawiono ich porównanie ze szczepionkami trójwartnymi i brakiem szczepienia. Brak jest badań bezpośrednio porównujących VaxigripTetra z innymi szczepionkami czterowalentnymi (analiza kliniczna objęła wszystkie dowody naukowe w docelowej populacji dla VaxigripTetra). Porównanie VaxigripTetra ze szczepionkami trójwartnymi TIV-Victoria i TIV-Yamagata obejmowało ocenę w zakresie poszczególnych szczepów i wskazuje na porównywalną immunogenność w przypadku szczepów nieróżniących (ocena dotyczy wszystkich 4 szczepów). Należy zatem oczekiwać identycznych wyników w przypadku porównania poszczególnych szczepów dla różnych szczepionek czterowalentnych. Należy również zaznaczyć, że przy obecnej niedostępności na polskim rynku innych szczepionek czterowalentnych z wyjątkiem VaxigripTetra ocena ekonomiczna wymagałaby arbitralnego przyjęcia cen dla takich komparatorów, co przy założeniu o podobnej immunogenności (skuteczności) nie stanowiłoby dodatkowych informacji pozwalających na porównanie szczepionek czterowalentnych między sobą.

Celem analizy nie było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych względem siebie, tylko wykazanie czy zasadna jest refundacja szczepionki czterowalentnej, a porównanie czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra z innymi szczepionkami czterowalentnymi nie umożliwiłoby odpowiedzi na tak postawione pytanie. Tylko porównanie szczepionki czterowalentnej ze szczepionką trójwartną albo brakiem szczepienia (praktyką obowiązującą w Polsce) pozwoli ocenić zasadność finansowania produktu VaxigripTetra w założonej populacji docelowej.

Ad. 3)

AOTMiT: Opis metodyki badania GQM11, włączonego do przeglądu nie zawiera informacji dotyczącej kryteriów selekcji pacjentów do badania (kryteria włączenia albo kryteria włączenia/wykluczenia) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).

SP: Zgadamy się z zastrzeżeniem Agencji dotyczącym braków w opisie metodyki badania GQM11, jednak w dniu złożenia wniosku (13.09.2017) badanie to nie było jeszcze opublikowane, a jego wyniki dostępne były jedynie w postaci plakatu konferencyjnego z sierpnia 2016, Sesay 2016. Plakat nie zawierał informacji dotyczącej kryteriów selekcji pacjentów do badania (kryteria włączenia albo kryteria włączenia/wykluczenia), w związku z czym podanie takich danych nie było możliwe na dzień złożenia wniosku.

Aktualnie badanie zostało już opublikowane (baza Pubmed: 2.10.2017, status Epub ahead of print) – Sesay 2017. W badaniu nie przedstawiono zastosowanych kryteriów selekcji uczestników. Do badania włączano osoby dorosłe, które zakwalifikowano do dwóch kategorii wiekowych – osoby „młodsze” w wieku 18-60 lat (younger adults) i osoby „starsze” w wieku >60 lat (older adults), odpowiednio N=1114 i N=1111. Nie podano, czy włączano tylko osoby zdrowe, czy dopuszczano również udział

osób ze schorzeniami towarzyszącymi. Takich informacji nie dostarcza również charakterystyka wyjściowa włączonej populacji (szczegółowo przedstawiona w kolejnym podpunkcie i w Tabela 2).

Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* October 2017;0. doi:10.1080/21645515.2017.1384106.

Ad. 4)

AOTMiT: Opis metodyki badania GQM11, włączonego do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

SP: Analogicznie jak w punkcie powyżej – w momencie składania analiz badanie GQM11 nie było jeszcze opublikowane, a jego wyniki dostępne były jedynie w postaci plakatu konferencyjnego z sierpnia 2016, Sesay 2016. Plakat nie zawierał informacji dotyczącej charakterystyki grupy osób badanych.

W publikacji Sesay 2017 przedstawiono wyjściową charakterystykę uczestników badania GQM11 (szczegóły zawiera Tabela 2, poniżej). Średnia wieku, pochodzenie etniczne i proporcja płci były podobne we wszystkich pięciu wyróżnionych grupach. Również w każdym z poprzednich trzech sezonów grypy (2013–2014, 2012–2013 i 2011–2012) około 1/3 uczestników w każdej z grup otrzymała sezonową szczepionkę przeciw grypie i 0,5% do 1,5% osób zachorowało na grypę. Odsetki wyszczepień w poprzednich sezonach były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Dodatkowo autorzy publikacji podają (dane liczbowe nie przedstawione), że odsetek wcześniejszych wyszczepień wśród młodszych osób był istotnie niższy (ok. 20% do 25%) niż u osób starszych (ok. 50%).

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka uczestników badania GQM11, na podstawie publikacji Sesay 2017.

Charakterystyka	QIV, partia 1	QIV, partia 2	QIV, partia 3	TIV-Vic	TIV-Yam	
Populacja ogólna, N	554	555	561	279	276	
Dorośli w wieku 18-60 lat, n	278	277	281	140	138	
Starsi (>60 lat), n	276	278	280	139	138	
Średnia wieku (SD) [lata]	54,5 (18,1)	54,8 (18,2)	54,5 (18,1)	55,6 (16,9)	53,7 (18,6)	
Płeć, n (%)	mężczyźni	244 (44,1%)	251 (45,2%)	276 (49,5%)	126 (45,3%)	124 (45,1%)
	kobiety	309 (55,9%)	304 (54,8%)	282 (50,5%)	152 (54,7%)	151 (54,9%)
Pochodzenie etniczne/rasa, n (%)	biała/kaukaska	551 (99,6%)	548 (98,7%)	555 (99,5%)	275 (98,9%)	271 (98,5%)
	inna	2 (0,4%)	7 (1,3%)	3 (0,5%)	3 (1,1%)	4 (1,5%)
Szczepienie na grypę w sezonie, n (%)	2013–2014	187 (33,8%)	196 (35,3%)	195 (34,9%)	102 (36,7%)	89 (32,4%)
	2012–2013	177 (32,0%)	199 (35,9%)	199 (35,7%)	105 (37,8%)	97 (35,3%)
	2011–2012	179 (32,4%)	209 (37,7%)	197 (35,3%)	104 (37,4%)	94 (34,2%)
	2013–2014	3 (0,5%)	3 (0,5%)	7 (1,3%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)

Charakterystyka		QIV, partia 1	QIV, partia 2	QIV, partia 3	TIV-Vic	TIV-Yam
Diagnoza grypy w sezonie, n (%)	2012–2013	7 (1,3%)	5 (0,9%)	8 (1,4%)	4 (1,4%)	3 (1,1%)
	2011–2012	7 (1,3%)	6 (1,1%)	3 (0,5%)	4 (1,4%)	4 (1,5%)

Ad. 5)

AOTMiT: Opis metodyki badania GQM11, włączonego do przeglądu nie zawiera informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

SP: Analogicznie jak w punktach powyżej – w momencie składania analiz badanie GQM11 nie było jeszcze opublikowane, a jego wyniki dostępne były jedynie w postaci plakatu konferencyjnego z sierpnia 2016, Sesay 2016. Plakat nie zawierał informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem.

W publikacji Seasy 2017 przedstawiono opis przepływu uczestników w badaniu GQM11. (szczegóły zawiera Tabela 3, poniżej). Do badania włączono i poddano randomizacji 2225 pacjentów. Szczepionkę podano prawie wszystkim uczestnikom badania, z wyjątkiem 3 (0,13%) osób. Przed zakończeniem obserwacji z badania wycofano 107 (4,81%) osób: 1 (0,04%) z powodu SAE, 53 (2,38%) z powodu braku compliance, 49 (2,16%) osób wycofało się z własnej woli, ale nie z powodu AEs, a 4 (0,18%) utracono z obserwacji (lost to follow-up). Duża liczba osób w grupie TIV-Vic wycofana z powodu braku compliance po 21 dniu badania (najczęstsza przyczyna przedwczesnego zakończenia badania), a przed 6 miesiącem obserwacji, wynika z faktu, że 47 osobom zaproponowano podanie kolejnego szczepienia komercyjną szczepionką TIV zawierającą szczep Yamagata, w związku z czym osoby te zostały zaszczepione szczepionką taką samą jak w drugiej grupie kontrolnej (TIV-Yam). Ogółem 2113 (94,96%) osób uczestniczyło w badaniu do 12 miesięcy obserwacji.

Tabela 3. Przepływ uczestników w badaniu GQM11, na podstawie publikacji Sesay 2017.

	QIV, partia 1	QIV, partia 2	QIV, partia 3	TIV-Vic	TIV-Yam
Randomizacja	554	555	561	279	276
Wycofanie			nie z powodu AE: n=2		
Podanie szczepionki, dzień 0	554	555	559	279	276
Wycofanie	utrata z obserwacji: n=1		brak compliance: n=1		brak compliance: n=1
Zakończenie okresu oceny skuteczności, dzień 21	553	555	558	278	275
Wycofanie	SAE: n=1 nie z powodu AE: n=9	utrata z obserwacji: n=1 nie z powodu AE: n=15 brak compliance: n=2	nie z powodu AE: n=11	brak compliance: n=50 utrata z obserwacji: n=1 nie z powodu AE: n=4	brak compliance: n=1 utrata z obserwacji: n=2 nie z powodu AE: n=10

	QIV, partia 1	QIV, partia 2	QIV, partia 3	TIV-Vic	TIV-Yam
Zakończenie okresu obserwacji, miesiąc 6	543	537	547	224	262

Ad. 6)

AOTMiT: Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu VaxigripTetra z inaktywowanymi, czterowalentnymi szczepionkami przeciw grypie dla populacji dorosłych chorych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej na świecie i w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania VaxigripTetra z inaktywowanymi, czterowalentnymi szczepionkami przeciw grypie (§5 Rozporządzenia).

SP: Zgadza się z opinią Agencji, że najwłaściwszym byłoby wykonanie porównania szczepionki VaxigripTetra z innymi szczepionkami czterowalentnymi przeciw grypie. Niemniej jednak, jak przedstawiliśmy w punkcie 2 niniejszego pisma, nie jest to możliwe do przeprowadzenia z następujących przyczyn:

- braku innych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej szczepionek czterowalentnych przeciw grypie, które mogłyby stanowić komparator dla ocenianej interwencji,
- braku informacji o potencjalnych cenach innych produktów wynikających z powyższego punktu,
- braku badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni szczepionkę VaxigripTetra z innymi szczepionkami czterowalentnymi.

Skład szczepionek przeciw grypie jest każdego roku ogłaszany przez WHO na kolejny sezon grypowy, stąd przeprowadzenie porównania pośredniego przez szczepionki trójwalentne dla szczepionki VaxigripTetra i innych szczepionek przeciw grypie dostępnych poza Polską nie jest możliwe, gdyż byłoby obarczone zbyt dużym błędem związanym m.in. z różnicami w szczepach zawartych w poszczególnych produktach.

Ad. 7)

AOTMiT: W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano alternatywnych poziomów odpłatności preparatu VaxigripTetra. Nie uwzględniono możliwości zakwalifikowania leku do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, zgodnie z zapisami art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.).

SP: W przygotowanej analizie w ramach analizy wrażliwości zostały przetestowane wszystkie parametry, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki modelu. Parametr dotyczący poziomu odpłatności preparatu VaxigripTetra nie był analizowany, ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy VaxigripTetra zostanie zakwalifikowany do poziomu odpłatności 50% (Analiza ekonomiczna szczepionki VaxigripTetra, Rozdział 1.3.5, str. 18). Ponieważ

VaxigripTetra nie spełnia kryteriów kwalifikacji do pozostałych poziomów odpłatności, nie było zasadne rozważanie scenariuszy z alternatywnymi poziomami odpłatności (zob. Tabela).

Tabela 4. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – VaxigripTetra.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawą 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
<p><u>bezpłatnie</u> – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego</p> <p>wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo</p>	<p>Nie spełnia kryterium.* Odmienne wskazania.</p> <p>Nie spełnia kryterium. VaxigripTetra jest stosowany jednokrotnie w ciągu sezonu grypowego.</p>
<p><u>Ryczałtowej</u> - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego: zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo</p> <p>wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50 % limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;</p>	<p>Nie spełnia kryterium.</p> <p>Nie spełnia kryterium.** Od dnia 1 stycznia 2017 r. ustala się minimalne wynagrodzenie za pracę w wysokości 2 000 zł. co oznacza, że 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi 600,00 zł. Dopłata świadczeniobiorcy za opakowanie przy odpłatności 50% limitu finansowania wynosi 33,43 zł, a: 33,43 zł < 600,00 zł.</p>
<p><u>50 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni</p>	<p>TAK, produkt leczniczy VaxigripTetra spełnia kryterium kwalifikacji.</p> <p>Nie spełnia kryterium.</p>
<p><u>30 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.</p>	<p>Produkt leczniczy VaxigripTetra został zakwalifikowany do poziomu odpłatności 50%</p>

*Po umieszczeniu szczepionki VaxigripTetra na liście leków refundowanych, dostępnych w aptece, istnieje możliwość zakwalifikowania jej do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów, o których mowa w art. 43a ust. 1 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.) – od dnia 75. urodzin.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono scenariusza możliwości zakwalifikowania leku do grupy produktów dostępnych bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia, gdyż celem raportu była ocena zasadności finansowania szczepionki w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę wydawanych z częściową (50%) odpłatnością (część A1 obwieszczenia refundacyjnego), a decyzja o objęciu refundacją w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę nie jest równoznaczna z automatycznym umieszczeniem leku na liście 75+ (część D obwieszczenia refundacyjnego).

Ad. 8)

AOTMiT: Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w wariantcie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5. ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie uwzględnił finansowania świadczeń z perspektywy, o której mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.). Niniejsza uwaga odnosi się również do analizy wpływu na budżet.

SP: Jak podkreśliliśmy w punkcie pierwszym niniejszego pisma, zgadzamy się z sugestią Agencji, aby po uzyskaniu refundacji szczepionka VaxigripTetra została wpisana na listę leków dostępnych bezpłatnie dla osób powyżej 75 roku życia. Jednak taką decyzję może podjąć wyłącznie Minister właściwy do spraw zdrowia. Natomiast przedstawiona analiza ekonomiczna została przeprowadzona zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Analiza ekonomiczna szczepionki VaxigripTetra, Rozdział 1.5.2, str.64) zgodnie z obowiązującymi przepisami.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono – w ramach analizy wrażliwości – możliwość finansowania szczepionki VaxigripTetra w ramach listy 75+, tj. nieodpłatnie dla wszystkich osób w wieku od 75 roku życia (Analiza wpływu na budżet szczepionki VaxigripTetra, Rozdział 1.1.13.1, str.50-51).

Wyniki analizy przedstawiono w odpowiedzi na punkt 1) uwag o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra.

Wariant z uwzględnieniem dostępności szczepionki VaxigripTetra na liście 75+ rozważano wyłącznie jako analizę dodatkową (wariant analizy wrażliwości), gdyż celem raportu była ocena zasadności finansowania szczepionki w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę wydawanych z częściową (50%) odpłatnością (część A1 obwieszczenia refundacyjnego). Decyzja o objęciu refundacją w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę nie jest równoznaczna z automatycznym umieszczeniem leku na liście 75+ (część D obwieszczenia refundacyjnego), w związku z czym scenariusz ten należy traktować jako dodatkowy.

Ad. 9)

AOTMiT: Oszacowania nie są dokonane w horyzoncie właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia). Zgodnie z treścią ChPL VaxigripTetra „zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie”. Dodatkowo w szeregu odnalezionych przez Wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych, horyzont czasowy poszczególnych analiz był dłuższy niż jednoroczny. W związku z powyższym zasadne wydaje się oszacowanie ocenianych kosztów i wyników zdrowotnych w dożywnym horyzoncie czasowym, obejmującym rekomendowane coroczne stosownie leku.

SP: Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Grypa sezonowa z natury nie stanowi choroby o charakterze przewlekłym, a koszty jej leczenia są ponoszone w horyzoncie jednego roku (pojedynczego sezonu). W związku z powyższym należy uznać, że przyjęcie horyzontu rocznego umożliwia ocenę różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Dodatkową argumentację przedstawiono w Analizie ekonomicznej szczepionki VaxigripTetra (Rozdział 1.4.4, str. 22).

Należy również zauważyć, że zalecenia i rekomendacje dotyczące profilaktyki grypy obejmują pojedynczy (najbliższy) sezon epidemiczny i są corocznie aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych epidemiologicznych. Fakt konieczności corocznej aktualizacji zaleceń dotyczących profilaktyki grypy wskazuje, że rozważany problem zdrowotny należy traktować w odniesieniu do jednego sezonu epidemicznego. W związku z powyższym, w ramach analizy HTA zasadna wydaje się przede wszystkim ocena efektywności szczepienia w trakcie jednego sezonu grypowego, a nie ocena efektywności cyklu wieloletniej (dożywotniej) profilaktyki grypy.

Ponadto, ze względu na obserwowaną dużą zmienność sezonową wirusa grypy, długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów epidemicznych jest niewiarygodna. Przykładowo, występowanie szczepów typu B oraz poszczególnych linii genetycznych (Yamagata/Victoria) wirusa, tj. wskaźników ściśle związanych z poziomem skuteczności szczepionek czterowalentnych, jest zmienne i na chwilę obecną nieprzewidywalne nawet w skali najbliższych sezonów epidemicznych. Modelowanie skuteczności szczepienia w horyzoncie dożywotnim wymagałoby zatem przyjęcia bardzo upraszczających założeń, sprowadzających się w praktyce do założenia stałego w czasie, „przeciętnego” rozpowszechnienia choroby i struktury występowania szczepów. Podejście to nie zwiększałoby wiarygodności analizy ekonomicznej względem analizy przedstawionej we wniosku o refundację VaxigripTetra, tym bardziej, że wykonana analiza w horyzoncie jednorocznym również opiera się na „uśrednionych” z poprzednich sezonów wskaźnikach epidemiologicznych. W konsekwencji, analiza w horyzoncie dożywotnim sprowadzałaby się w praktyce do serii powtórzeń modelu jednorocznego (z dodatkowym uwzględnieniem umieralności ogólnej i zmiennym w czasie dyskontowaniem). Poniżej przedstawiono uzyskane w ten sposób oszacowania analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 5. Wyniki analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim (perspektywa płatnika publicznego).



Wykonanie analizy w horyzoncie dożywotnim mogłoby być zasadne w określonych sytuacjach, np. w przypadku występowania zjawiska odporności gromadnej (herd immunity). W rozważanej grupie spodziewany jest jednak głównie bezpośredni efekt odporności, gdyż zgodnie z szacunkami WHO, wystąpienie odporności gromadnej przeciwko grypie w populacji ogólnej wymagałoby co najmniej 75% odsetka zaszczepień u osób starszych, znacznie wyższego od poziomu zaszczepień osiągalnego w warunkach polskich. Podobnie, analiza w horyzoncie dożywotnim byłaby wskazana w przypadku, gdyby skuteczność szczepionek czterowalentnych istotnie zależała od statusu zaszczepienia w poprzednich sezonach – na chwilę obecną brak jednak wiarygodnych dowodów potwierdzających ww. hipotezę. Podsumowując, w świetle dużej zmienności sezonowej występowania grypy i nieprzewidywalności występowania linii genetycznych wirusa grypy typu B, ekstrapolacja danych epidemiologicznych na horyzont dożywotni nie zwiększyłaby precyzji oszacowań w analizie ekonomicznej.

Ad. 10)

AOTMiT: *Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorem.*

SP: W rozdziale 1.1.3 (str. 10) Analizy wpływu na budżet szczepionki VaxigripTetra stwierdzono, że zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji leków, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności (Ustawa 2011). Obecnie w Polsce żadna z dostępnych szczepionek przeciw grypie nie jest finansowana w ramach wykazu leków refundowanych, nie jest zatem możliwe włączenie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie do żadnej z istniejących grup limitowych. W związku z powyższym zakłada się, że w przypadku wydania decyzji o objęciu szczepionki VaxigripTetra refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca wnioskowany produkt leczniczy.

Wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, tj.:

3. Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;

3) odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

dotyczy sytuacji, w której w danym wskazaniu są już finansowane inne produkty lecznicze. W przypadku szczepionki VaxigripTetra nie ma możliwości zakwalifikowania do wspólnej grupy z innymi produktami leczniczymi, gdyż na wykazie leków dostępnych w aptece na receptę nie są obecne inne leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.

W przypadku gdy – równolegle lub w przyszłości – byłyby procedowane wnioski o objęcie refundacją innych czterowalentnych szczepionek przeciwko grypie w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (część A I obwieszczenia refundacyjnego), zasadne byłoby zakwalifikowanie ich do wspólnej grupy limitowej ze szczepionką VaxigripTetra. Art. 15 Ustawy o refundacji wymaga jednak odniesienia się do obecnego statusu refundacyjnego, zgodnie z którym żadna szczepionka przeciw grypie nie jest finansowana w ramach wykazu aptecznego.

AOTMiT: *Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, w ramach przeglądu wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, „zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane”. Natomiast przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w przedłożonej analizie, przeprowadzono poprzez bazę informacji medycznych Embase oraz Pubmed, pomijając bazę Cochrane.*

SP: Przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania w bazie Cochrane wskazanej przez Agencję nie wnosi nowych dowodów w stosunku do już odnalezionych dowodów naukowych na podstawie wyszukiwani przeprowadzonych w bazach Embase oraz Pubmed. Jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMIT, przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie analiz ekonomicznych szczepionek czterowalentnych w bazie Cochrane. Należy przy tym zaznaczyć, że rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. nie nakładają obowiązku wyboru określonych baz medycznych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych, w związku z czym brak wyszukiwania analiz w bazie Cochrane nie stanowi niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r. poz. 388).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0, z 2016 roku) w ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy. W ramach przeglądu systematycznego zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane.

W ramach analizy ekonomicznej dla leku VaxigripTetra przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed (wyszukiwanie z dnia 24 sierpnia 2017 roku).

Zgodnie z sugestią z pisma OT.4330.1.2-017.TT.3 wykonano uzupełniające wyszukiwania badań ekonomicznych w bazie informacji medycznych Cochrane Library (Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database oraz Cochrane Library Health Technology Assessment Database) w dniu 6 listopada 2017 roku. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych były zgodnie z kryteriami przedstawionymi w Analizie ekonomicznej szczepionki VaxigripTetra w Rozdziale 3.2.1.4 (str. 111).

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla VaxigripTetra – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	influenza	5 116
#2	quadrivalent	372
#3	Vaccine OR vaccination OR vaccinations OR vaccines	16 661
#4	#1 AND #2 AND #3 in Technology Assessments and Economic Evaluations	5

Data przeszukania: 6 listopad 2017 rok

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 publikacji - cztery spośród nich zostały odnalezione już wcześniej w ramach wyszukiwania baz informacji medycznych Embase i Pubmed (Clements 2014, Lee 2012, You 2014, Van Bellinghen 2014), natomiast praca Ting 2015 nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

Tabela 7. Podsumowanie wyszukiwania badań ekonomicznych dla leku VaxigripTetra w Cochrane Library.

Publikacja	Uwagi
Clements KM, Meier G, McGarry LJ, Pruthivarasin N, Misurski DA. Cost-effectiveness analysis of universal influenza vaccination with quadrivalent inactivated vaccine in the United States. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2014;10(5):1171-80.	Publikacja włączona do przeglądu badań ekonomicznych wykonanego w dniu 24 sierpnia 2017 roku w bazach Embase i Pubmed, którego wyniki przedstawiono w AE VaxigripTetra 2017.
Lee BY, Bartsch SM, Willig AM. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. <i>Vaccine</i> 2012; 30(52):7443-7446	Publikacja włączona do przeglądu badań ekonomicznych wykonanego w dniu 24 sierpnia 2017 roku w bazach Embase i Pubmed, którego wyniki przedstawiono w AE VaxigripTetra 2017.
You JH, Ming WK, Chan PK. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong. <i>BMC Infect Dis.</i> 2014 Nov 25;14:618. doi: 10.1186/s12879-014-0618-9.	Publikacja włączona do przeglądu badań ekonomicznych wykonanego w dniu 24 sierpnia 2017 roku w bazach Embase i Pubmed, którego wyniki przedstawiono w AE VaxigripTetra 2017.
Van Bellinghen L-A, Meier G, Van Vlaenderen I. The potential cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in elderly people and clinical risk groups in the UK: A lifetime multi-cohort model. <i>PLoS ONE</i> 2014; 9(6)	Publikacja włączona do przeglądu badań ekonomicznych wykonanego w dniu 24 sierpnia 2017 roku w bazach Embase i Pubmed, którego wyniki przedstawiono w AE VaxigripTetra 2017.
Ting E., Ungar WJ. Systematic review of the cost-effectiveness of influenza immunization programs: a Canadian perspective. 2015	Nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych - nieprawidłowa interwencja

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący odpowiadają na Państwa wątpliwości w kontekście przygotowywanej analizy weryfikacyjnej oraz, w dalszej kolejności, rekomendacji refundacyjnej dla szczepionki VaxigripTetra. W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,



Maciej Trybulec
Dyrektor Generalny
Sanofi Pasteur

Załączniki:

1. Model ekonomiczny uzupełniony o kalkulacje w horyzoncie dożywotnim (płyta CD z plikiem *VaxigripTetra - horyzont dożywotni.xlsx*)
2. *Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Astruc B, Szymanski H, Toursarkission N, Vandermeulen C, Kowalska E, Van Damme P, Salamand C, Pepin S. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial. Hum Vaccin Immunother. October 2017:0. doi:10.1080/21645515.2017.1384106.*

¹ <http://pub.rejestrmedyczne.esioz.gov.pl/>

² <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/allregister.htm>

³ <http://pub.rejestrmedyczne.esioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37540>

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211324.pdf

⁵ <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm074794.htm>

