

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4330.1.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku VaxigripTetra, 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

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

*Maciej Trybulec- Dyrektor Generalny Sanofi Pasteur Sp. z o. o*

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

*Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, zawieszona do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą, 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*

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

*Nie dotyczy*

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

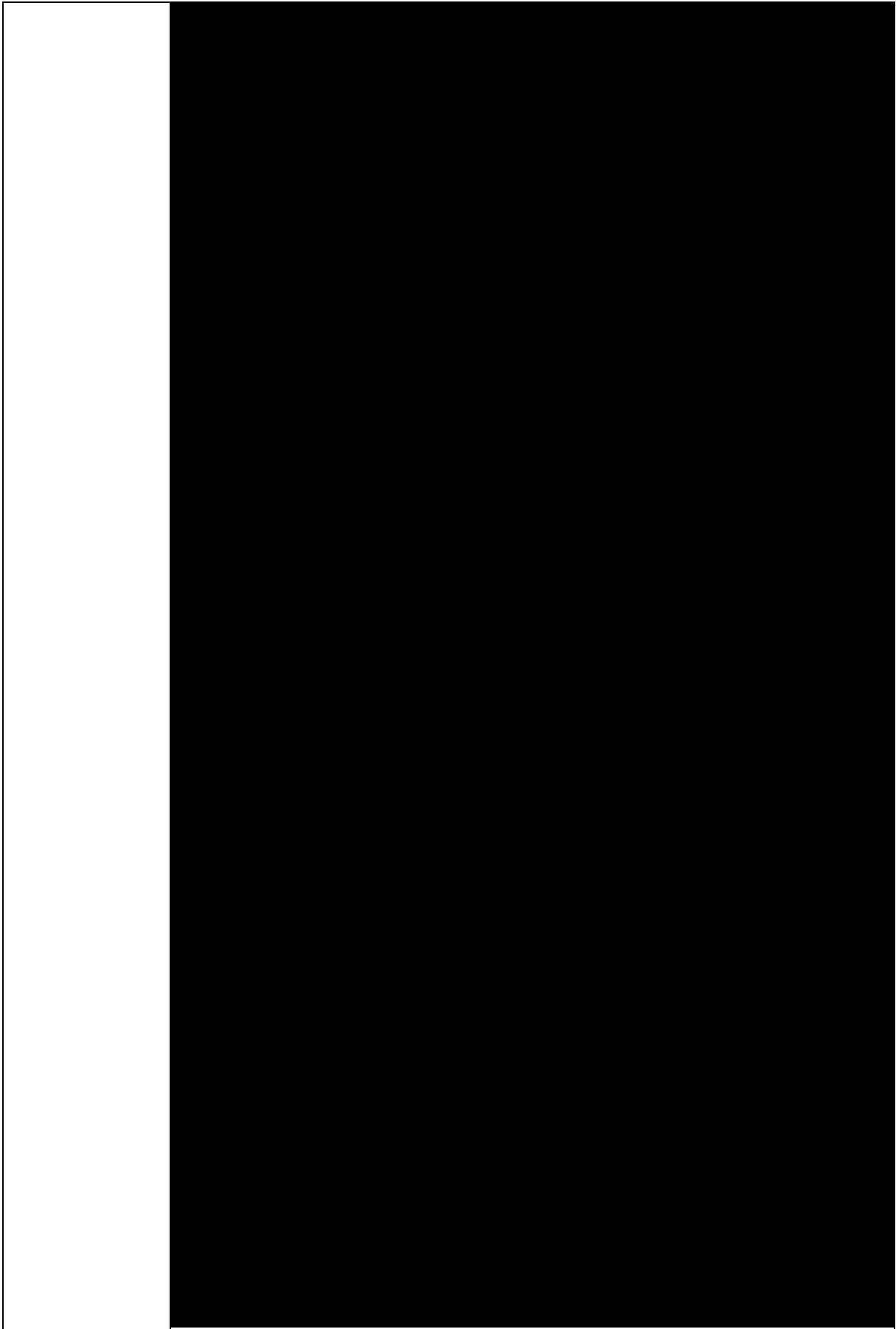
<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 5.3.1 str. 62/93	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><b>Jednakże model Wnioskodawcy nie korzysta bezpośrednio z danych przedstawionych w analizie klinicznej, model korzysta z danych dotyczących skuteczności szczepionek przedstawionych w pracy Belongia 2016.</b></p> <p>Do analizy klinicznej (VaxigripTetra AKL 2017) włączano badania z randomizacją porównujące bezpośrednio szczepionkę czterowalentną (QIV) z brakiem szczepienia lub szczepionkami trójwalentnymi (TIV). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono jednak wyników dla twardych punktów końcowych związanych ze skutecznością szczepionek (wizyty/zachorowania, hospitalizacje, zgony), wymaganych do modelowania efektywności szczepionki QIV w analizie ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania porównujące QIV vs TIV (<i>GQM11, Pepin 2013</i>) przedstawiały wyłącznie ocenę immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek, bez odniesienia do skuteczności klinicznej</li><li>• W badaniach RCT dla porównania QIV z brakiem szczepienia (<i>Govaert 1994</i>) przedstawiono wyniki skuteczności szczepionki QIV w zakresie redukcji ryzyka grypy potwierdzonej laboratoryjnie (VE=58%), nie oceniano jednak skuteczności względem poszczególnych typów i podtypów wirusa (A/H1N1, A/H3N2, B) - według autorów badania, ze względu na niewielką liczbę zaobserwowanych zakażeń szczepami A/H1N1, B/Yamagata i B/Victoria, uzyskane w badaniu wyniki skuteczności klinicznej można odnieść przede wszystkim do dominującego w tym okresie szczepu A/H3N2.</li></ul> <p>Ponadto, optymalna konstrukcja modelu ekonomicznego powinna uwzględniać dane o skuteczności szczepionek w podziale na rodzaje szczepów, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Oceniana interwencja (VaxigripTetra) różni się od szczepionek trójwalentnych zawartością jednej dodatkowej linii wirusa grypy typu B (przy identycznym składzie szczepów wirusa typu A). Oznacza to, że skuteczność QIV i TIV jest jednakowa względem wirusa typu A oraz różna dla wirusa typu B. Precyzyjne oszacowanie dodatkowej skuteczności QIV względem TIV wymagało zatem rozdzielenia skuteczności szczepionek na poszczególne podtypy wirusa,</li><li>• Założenie jednakowej skuteczności szczepionki bez względu na typ wirusa wydaje się mało realistyczne w świetle najnowszych danych wskazujących na różnice skuteczności szczepionki względem poszczególnych szczepów wirusa w ostatnich sezonach, w Europie (<i>Kissling 2017</i>).</li></ul>

	<p>Wyniki skuteczności przedstawione w badaniach RCT uznano za niewystarczające do oceny efektywności szczepienia przeciwko grypie u osób starszych, w związku z czym optymalnym rozwiązaniem było wykorzystanie aktualnego systematycznego przeglądu badań dot. skuteczności szczepionek przeciw grypie. W celu odnalezienia danych dotyczących skuteczności szczepionek przeciw szczepom wirusa grypy typu A (podtypy A/H1N1 i A/H3N2) i typu B, wykonano przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na badania wtórne o najwyższej wiarygodności (przeglądy systematyczne z metaanalizą). Odnaleziono 8 publikacji opisujących przeglądy systematyczne z metaanalizą skuteczności szczepionki przeciw grypie w populacji osób starszych (≥60-65 lat). Spośród nich do analizy podstawowej wybrano badanie <i>Belongia 2016</i>, którego mocną stroną jest aktualność przeglądu (uwzględniono badania pierwotne opublikowane do marca 2015 roku) oraz włączenie jednorodnych metodologicznie badań pierwotnych typu <i>test-negative design</i> (TND), nowoczesnego modelu badania kliniczno-kontrolnego, które w ostatnich latach stało się preferowaną metodą oceny skuteczności szczepionek przeciw grypie (<i>De Serres 2013, Jackson 2013</i>). W świetle braku wysokiej jakości badań RCT, dowody z metaanalizy badań TND należy uznać za najbardziej wiarygodne źródło oszacowania skuteczności szczepionek przeciw grypie. Wykorzystane badanie <i>Belongia 2016</i> dostarczyło danych o skuteczności w podziale na podtypy wirusa (A/H1N1, A/H3N2, B), pochodzących ze dużej próby badanych (56 włączonych publikacji) oraz obejmujących – w odróżnieniu od badań RCT – szeroki zakres sezonów epidemicznych. Specyfika rozpatrywanego problemu zdrowotnego powoduje, że wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej nie mogą być bezpośrednio wykorzystane w analizie ekonomicznej, jednakże zastosowane podejście pozostaje w zgodności z obowiązującymi Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, gdzie w odniesieniu do kluczowych parametrów modelu ekonomicznego, jako źródło wskazuje się wykorzystanie przeglądu systematycznego, co też wykonano w tym przypadku.</p>
<p>Rozdział 13 str.89</p>	<p>Uwaga AOTMiT: <b>Populacja w badaniach klinicznych niecałkowicie odpowiada populacji docelowej z wniosku. Analizę zaplanowano w populacji chorych w wieku 65 lat lub więcej, jednak specyfika odnalezionych badań (częste raportowanie podgrupy &gt; 60. r.ż.) wymagała poszerzenia tej populacji do osób &gt; 60. roku życia</b></p> <p>Uwzględnienie nieopublikowanych danych dla dodatkowych podgrup wiekowych (od 66 roku życia) w badaniu GQM11 (Sesay 2017) potwierdza wnioskowanie całej analizy. Wyniki uzyskane dla populacji w wieku 66 lat lub więcej są zbieżne z wynikami uzyskanymi w populacji osób w wieku powyżej 60 roku życia dla każdego z punktów końcowych (uzyskanie seroprotekcji, serokonwersji, średnia geometryczna miana przeciwciał). Uwzględnienie w analizie populacji osób starszych w wieku 66 lat lub więcej nie zmienia również wnioskowania na temat</p>

spełnienia kryteriów immunogenności szczepionki VaxigripTetra wg EMA. Podobnie jak w populacji osób > 60 roku życia, szczepionka VaxigripTetra jest skuteczna u osób w wieku przynajmniej 66 lat. W obrębie tej podgrupy spełnione są kryteria efektywności szczepionki według EMA dla osób w wieku > 60 roku życia dla każdego z ocenianych punktów końcowych – odsetka seroprotekcji, serokonwersji oraz dla przyrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące dodatkowej analizy wyników w podgrupie osób starszych (66-80 rok życia oraz powyżej 80 roku życia) w badaniu GQM11 (Sesay 2017), umożliwiające ocenę immunogenności VaxigripTetra i zgodność z kryteriami EMA w populacji maksymalnie zbliżonej do wnioskowanej. W przypadku serokonwersji i seroprotekcji (parametry dychotomiczne) możliwe było połączenie dwóch wyróżnionych podgrup (celem oceny w łącznej podgrupie od 66 roku życia), ocena GMTR konieczna była w obrębie oddzielnych podgrup.

*Tabela 1. Uzyskanie seroprotekcji (SPR); QIV vs TIV – analiza podgrup wiekowych GQM11 (Sesay 2017).*



\*\* - w badaniu przedstawiono łączne wyniki dla szczepów powtarzających się; na zielono zaznaczono dane dla TIV-Yam.

Tabela 4. Kryteria efektywności szczepionki według EMA dla populacji osób starszych spełnione/niespełnione w poszczególnych badaniach, szczepionka QIV – analiza podgrup wiekowych GQM11 (Sesay 2017).

Punkt końcowy	Kryteria	GQM11 (Sesay 2017; > 60 lat)				GQM11 (≥ 66 lat)			
		A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2
SPR	EMA >60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
SCR	EMA >60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
GMTR	EMA >60	tak	tak	tak	tak	tak*	tak*	tak*	tak*

A1 – A/H1N1; A2 – A/H3N2; B1 – B/Victoria; B2 – B/Yamagata.

\* - potwierdzono oddzielnie w podgrupie 66-80 i powyżej 80 rż

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
---------------------------------------------------	-------

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)


\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Maciej Trybulec  
Dyrektor Generalny Sanofi Pasteur Sp. z o. o