

2019 -05- 3 1

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

ip. z kontr.wpt. ....  
liczba zał. ....

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	OT.4330.10.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fluenz Tetra we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”.

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. Przeskok 2, 00-032 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:** KRZYSZTOF KORNAS

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Fluenz Tetra we wskazaniu: „Zapobieganie grypie u dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia”.

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.~~

~~przewodzenie 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 wiąże Panią/Pana (małżonka/malżonkę, 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.

.....

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
.....  
.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKl**

31.05.2019 

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKl których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Data składania i podpis osoby składającej DKl**

31.05.2019 

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 21. Tabela 9	<p><i>Dotyczy opisu wytycznych klinicznych American Academy of Pediatrics (AAP) na sezon 2018/2019 (USA).</i></p> <p>W oparciu o najnowsze dane dotyczące efektywności żywych, atenuowanych szczepionek w ramach rzeczywistej praktyki (Real World Evidence – RWE), The American Academy of Pediatrics poinformowało, że w przyszłym sezonie szczepień, tj. 2019/2020 rekomendowane będzie szczepienie przeciwko grypie obejmujące osoby <math>\geq 6</math> m.ż. Wszystkie zarejestrowane szczepionki przeciw grypie – zarówno LAIV, jak i IIV – rekomendowane będą w równym stopniu i żaden z preparatów nie będzie preferowany (<i>American Academy of Pediatrics. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger. United States 2019. Dostęp on-line pod adresem: <a href="https://redbook.solutions.aap.org/selfserve/ssPage.aspx?SelfServeContentId=Immunization_Schedules">https://redbook.solutions.aap.org/selfserve/ssPage.aspx?SelfServeContentId=Immunization_Schedules</a></i>).</p>
str. 28-29, Rozdział 3.6; str. 48, Rozdział 4.1.4; str. 97, Rozdział 4.3; Rozdział 13; str. 138	<p><i>Przy braku bezpośrednich/pośrednich dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania QLAIV w porównaniu do placebo/braku szczepienia, stwierdzenie „Analiza kliniczna (AKL Fluenz Tetra® 2019) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra®, a brakiem szczepienia (...)” jest wątpliwe.</i></p> <p><i>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA: Według AOTMiT biorąc pod uwagę aktualne wytyczne oraz standardy postępowania zasadnym byłoby dokonanie porównania pośredniego porównującego QLAIV z QIV.</i></p> <p>Przedstawione przez Wnioskodawcę dowody na skuteczność szczepionki Fluenz Tetra są zgodne z przyjętym i uznawanym przez EMA i FDA standardem oceny skuteczności szczepionek. Należy podkreślić, że wątpliwości Agencji wynikają głównie z literalnej interpretacji polskich Wytycznych HTA, które dotyczą przede wszystkim technologii lekowych i nie uwzględniają specyfiki i odmienności oceny szczepionek. <b>Wskazane niezgodności mają zatem charakter formalny i nie powinny prowadzić do stwierdzenia o wątpliwościach dotyczących skuteczności szczepionek QLAIV w porównaniu z brakiem szczepienia.</b></p> <p>Analitycy Agencji podnoszą kwestię dostępności i jakości dowodów dla szczepionki Fluenz Tetra®, ale jednocześnie w tym samym miejscu akceptują przekazane na etapie oceny zgodności z rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych wyjaśnienia Wnioskodawcy, które odwołują się do metodyki</p>



oceny szczepionek przyjętej przez EMA i FDA. Dodatkowo, dane wykazujące skuteczność szczepionki QLAIV zostały przyjęte w analizie ekonomicznej. Jak wskazują zapisy charakterystyki produktu leczniczego, dane kliniczne uzyskane dla produktu Fluenz (TLAIV, trójwalentna, żywa atenuowana szczepionka) odnoszą się również do produktu Fluenz Tetra®, ponieważ proces wytwarzania obu szczepionek jest identyczny, a ich skład w dużej mierze się pokrywa. W związku z tym, w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki czterowalentnej dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie szczepionek trójwalentnych, które mają udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych ogranicza się do porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek cztero- i trójwalentnych – podejście takie jest zaaprobowane przez organy rejestracyjne (EMA i FDA). Warto również przy tym zaznaczyć, że ocena istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek jest ograniczona m.in. trudnością w oszacowaniu *a priori* liczby sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji, a dodatkowo FDA zaznacza, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności. Zgodnie z tą metodologią, a co za tym idzie brakiem konieczności przeprowadzania badań bezpośrednio porównujących skuteczność QLAIV z brakiem szczepienia, wnioskowanie o istotnych różnicach w efektywności pomiędzy czterowalentną żywą atenuowaną szczepionką Fluenz Tetra® a brakiem szczepienia przeprowadzono dwuetapowo: 1) wykazując, że szczepionka QLAIV Fluenz Tetra® jest interwencją nie gorszą od szczepionek TLAIV, a następnie 2) poprzez wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami TLAIV a brakiem szczepienia. Dodatkowa ocena objęła także porównanie TLAIV ze szczepionkami inaktywowanymi.

Najbardziej aktualne, opublikowane ostatnio wyniki gromadzone w ramach sieci Eurosurveillance potwierdzają efektywność szczepionek QLAIV w obecnym sezonie grypowym 2018/19 (Kissling 2019; DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121) – w grupie dzieci od 2 do 17 roku życia wyniosła ona 80% względem szczepów grypy typu A ogółem oraz 87% względem podtypu A(H1N1)pdm09, który był szczepem dominującym w tym sezonie w zarówno w Wielkiej Brytanii, jak również w Polsce.

W związku z nowymi wynikami potwierdzającymi skuteczność praktyczną szczepionki Fluenz Tetra oraz uwzględniając specyfikę oceny technologii szczepionkowych, niezasadnym jest podważanie i uznawanie za wątpliwą efektywność szczepionek QLAIV w odniesieniu do braku szczepienia, szczególnie w kontekście problemów epidemiologicznych oraz w zakresie zdrowia publicznego wynikających z ruchów podważających skuteczność i bezpieczeństwo szczepień.

str. 97 Rozdział 4.3	<p><i>Nie odnaleziono badań RCT prowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia).</i></p> <p>Należy zauważyć, że powyższa uwaga ma charakter formalny i dotyczy jedynie braku badań idealnie zgodnych w swoim zakresie z wnioskowaną populacją. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania z randomizacją oraz dotyczące rzeczywistej efektywności szczepionek obejmujące szerszą wiekowo populację niż wskazana we wniosku refundacyjnym. Należy jednak podkreślić, że dostępne dowody kliniczne obejmują zgodną z wnioskiem refundacyjnym populację dzieci w wieku od ukończonych 24 miesięcy życia do ukończenia 60 miesięcy życia, i nie obserwowano różnic w efektywności szczepionek w zależności od wieku dzieci. Zatem ocena szerszej wiekowo populacji, obejmującej docelową grupę dzieci, nie powoduje istotnego ograniczenia wnioskowania z wykonanych analiz.</p>
-------------------------	---

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

## 2. Uwagi do analiz Wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

\* 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

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

<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.

