

Warszawa, 07.09.2020

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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.4330.15.2020.AW.4) z dnia 4 września br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: „czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, w tym kobiet w ciąży, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży, a także grup ryzyka (osoby przewlekle chore i personel medyczny) w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które są zawarte 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: *Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.*

Z uwagi na objęcie refundacją od dnia 1 września 2020 r. szczepionki przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) Fluenz Tetra w populacji dzieci w wieku od ukończonego 24 miesiąca życia do ukończonego 60 miesiąca życia oraz czterowalentnej szczepionki przeciw grypie, antygen powierzchniowy,

inaktywowanej Influvac Tetra w populacji osób w wieku od 18. roku życia do 65. roku życia o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych tj.: 1) po transplantacji narządów, 2) chorujących na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową, niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne (w tym cukrzycę), choroby neurologiczne i neurorozwojowe; 3) w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) oraz u kobiet w ciąży, powinny one stanowić refundowane komparatory dla wnioskowanej interwencji.

Ponadto należy zaznaczyć, że w momencie składania wniosku refundacyjnego dla szczepionki VaxigripTetra dostępne były na rynku inne szczepionki przeciw grypie zarejestrowane do stosowania w populacji dzieci oraz osób dorosłych, które część osób kupowało z własnych środków alternatywnie dla VaxigripTetra. Ze względu na powyższe szczepionki inaktywowane 3 i 4-walentne oraz szczepionkę donosową należałoby uwzględnić jako komparatory w analizach.

Sanofi Pasteur: Przedłożona analiza dotyczy oceny zasadności refundacji szczepionki czterowalentnej VaxigripTetra w porównaniu do aktualnej praktyki w warunkach polskich. Na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra, we wnioskowanym wskazaniu, tj. u osób poniżej 65. roku życia, nie były refundowane żadne szczepionki przeciw grypie. Ze względu na fakt, że w ostatnich latach obserwuje się znikomą, względnie stałą wyszczepialność na poziomie ok. 1% w grupach wiekowych 0-4 i 5-14 lat oraz ok. 2% w grupie 15-64 lat (OPZG 2020), uznano, że dominującą strategią w Polsce – aktualną praktyką - jest de facto brak szczepień. Na tej podstawie uznano, że właściwym komparatorem w warunkach polskich jest brak szczepienia przeciw grypie/placebo. Niemniej jednak, ze względu na dostępność szczepionki Influvac Tetra w momencie składania wniosku refundacyjnego, uwzględniono jej obecność na rynku, a także refundację w takim samym wskazaniu, jak dla VaxigripTetra – w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet.

Zgodnie z informacją Państwowego Zakładu Higieny w sezonie 2020/2021 wśród dostępnych na rynku szczepionek przeciw grypie dostępne w Polsce są wyłącznie szczepionki czterowalentne: Influvac Tetra, VaxigripTetra, Fluarix Tetra oraz donosowa szczepionka przeciw grypie dla dzieci i młodzieży Fluenz tetra (PZHⁱ). Z kolei dane sprzedażowe IMS wskazują, że na dzień złożenia wniosku (07.08.2020) zarówno w sprzedaży detalicznej, jak i szpitalnej dostępne były wyłącznie szczepionki Influvac Tetra i VaxigripTetra. Natomiast po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra, obok Influvac Tetra, refundację uzyskiwała także szczepionka Fluenz Tetra, stąd można mieć pewność, że ona również będzie dostępna w sprzedaży w Polsce w tym sezonie grypowym. Sytuacja w przypadku Fluarix Tetra nie jest jasna.

Co istotne, brak jest opublikowanych badań klinicznych pozwalających na wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek 4-walentnych. Można domniemywać, że skoro zostały one zarejestrowane i dopuszczone do obrotu, to spełniają kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMAⁱⁱ oraz FDAⁱⁱⁱ w zakresie seroprotekcji, serokonwersji i stosunku GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA) po i przed szczepieniem. Stąd, ewentualne porównanie kosztowe dwóch szczepionek QIV powinno mieć charakter analizy minimalizacji kosztów. Porównanie ze szczepionką QLAIV (Fluenz Tetra) jest bardziej problematyczne, gdyż wydaje się, że szczepionka ta będzie zdecydowanie preferowana u małych dzieci z racji swojego nieinwazyjnego sposobu podania.

Biorąc pod uwagę obecne warunki refundacji szczepionek przeciw grypie (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24. sierpnia 2020 r.), w którym szczepionki VaxigripTetra i Influvac Tetra objęte są

refundacją w ramach tej samej grupy limitowej, a limit refundacyjny wyznacza pierwsza z nich, z perspektywy płatnika publicznego koszt refundacji obu produktów jest identyczny. Zatem w przypadku hipotetycznego zastępowania szczepionki Influvac Tetra przez VaxigripTetra w obrębie populacji poniżej 65. roku życia, koszty dla płatnika nie ulegną zmianie, natomiast koszt z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy będzie niższy o 2,07 zł/dawkę. W przypadku zastępowania szczepionki Fluenz Tetra, oszczędność z perspektywy płatnika wyniesie prawie 25 zł/dawkę, a przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej – prawie 50 zł.

Oznacza to, że rozszerzenie refundacji szczepionki VaxigripTetra będzie bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego, gdyż jej koszt nie przewyższa kosztów obecnie refundowanych szczepionek, a w porównaniu do Fluenz Tetra, jest wyraźnie niższy.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji i NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Różnica VaxigripTetra vs:
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	33,18 zł	45,76 zł	45,76 zł	22,88 zł	22,88 zł	-
Influvac Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka	35,00 zł	47,83 zł	45,76 zł	22,88 zł	24,95 zł	PPP: 0,00 zł PPP+P: -2,07 zł
Fluenz Tetra, aerozol do nosa, zawiesina, 1 dawka	73,26 zł	95,73 zł	95,73 zł	47,86 zł	47,87 zł	PPP: -24,98 zł PPP+P: -49,97 zł

Ad. 2.

AOTMiT: Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej przyjęto rozkład częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy zgodnie z częstością występowania szczepów wirusa grypy A i B w sezonie 2019/2020 na podstawie danych NIZP-PZH. Biorąc pod uwagę sezonową zmienność występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy, o czym wspomina sam wnioskodawca, przyjęcie do oszacowań częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa grypy na podstawie jednego sezonu epidemicznego budzi wiele wątpliwości. Ponadto uwzględnienie w analizie ekonomicznej skuteczności szczepionki VaxigripTetra z podziałem na poszczególne szczepy wirusa grypy w przypadku niepewności częstości występowania poszczególnych szczepów wirusa w kolejnych sezonach epidemicznych również budzi wątpliwości i prowadzi do mało wiarygodnych oszacowań. Zdaniem Agencji zasadne byłoby uwzględnienie w wariancie podstawowym analizie ekonomicznej skuteczności szczepionki VaxigripTetra jednakowej dla wszystkich szczepów wirusa grypy, zgodnej z wynikami badania Pepin 2019.

Sanofi Pasteur: Wypadkowa skuteczność szczepionki przeciw grypie zależy oczywiście od występowania poszczególnych szczepów krążących wirusa. Jednakże, biorąc pod uwagę szczególny charakter technologii medycznych do jakich należą szczepionki, będące produktami zmieniającymi się z sezonu na sezon, wszelkie prognozowanie dotyczące tego parametru jest bardzo utrudnione. Z tego względu, w analizie podstawowej przyjęto najbardziej aktualną dostępną wartość (z poprzedniego sezonu), natomiast odrębne założenie testowano w ramach analizy wrażliwości, w której posłużono się średnią skutecznością szczepionki, bez względu na rozkład poszczególnych szczepów, zgodnie z badaniem Pepin 2019. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant,

w którym przyjęto wyższą częstość występowania szczepu typu B wirusa grypy (nieco niższa skuteczność szczepionki). Zarówno w pierwszym, jak i w drugim wariantcie, zaobserwowano wzrost wartości wskaźnika ICUR, jednakże był on na tyle ograniczony, że w obu testowanych przypadkach wynik analizy ekonomicznej nadal wskazywał na wysoką kosztową efektywność szczepionki VaxigripTetra, przy założeniu perspektywy płatnika publicznego.

Ad. 3.

AOTMiT: *Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej szacowanie kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono w różnych horyzontach czasowych. Koszty szacowano dla jednego sezonu epidemicznego, natomiast w ramach szacowania efektów uwzględniono skumulowane z kolejnych lat, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia. Przeprowadzone w powyższy sposób oszacowania są niezgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, zgodnie z którymi horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Proszę o przeprowadzenie obliczeń w horyzoncie czasowym jednakowym dla szacowania efektów i kosztów.

Sanofi Pasteur: 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 i konsekwencje zdrowotne są ponoszone w horyzoncie jednego roku (pojedynczego sezonu). W związku z powyższym należy uznać, że przyjęcie rocznego horyzontu umożliwia ocenę różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów, odzwierciedlając specyfikę choroby jaką jest grypa sezonowa. W modelu oceniono koszty i konsekwencje zdrowotne występujące w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy (trwającego od początku września do końca sierpnia następnego roku kalendarzowego), uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z gripą, lata życia. Przyjęcie horyzontu rocznego pozwoliło na odzwierciedlenie sezonowości grypy. Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy, długookresowa prognoza przebiegu kolejnych sezonów epidemicznych jest mało wiarygodna, w związku z czym założenie dłuższego horyzontu niż roczny nie zwiększałoby wiarygodności oszacowań w analizie ekonomicznej.

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 i klinicznych, w tym prognozowanego rozpowszechnienia grypy oraz struktury występowania poszczególnych szczepów i typów wirusa. 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.

W odniesieniu do szacowania efektów zdrowotnych w modelu, uwzględniono skumulowane przyszłe lata życia oraz QALY, utracone w wyniku zgonów występujących w jednym sezonie epidemiologicznym, „przeniesione” na analizowany sezon epidemiczny z uwzględnieniem dyskontowania. Jakkolwiek więc wydaje się, że efekt porównywanych strategii mierzony jest w dożywotnym horyzoncie czasowym, to jednak jest on konsekwencją zaszczepienia, bądź nie, wyłącznie w jednym sezonie epidemicznym. Pełny dożywotni horyzont czasowy powinien uwzględnić analogiczny efekt w postaci utraconych lat życia, którym udało się zapobiec lub QALY, w każdym

kolejnym roku takiej analizy. Z tego względu w analizie ekonomicznej można jednak mówić o zgodności horyzontu czasowego dla pomiaru zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych szczepienia przeciw grypie. Dodatkowo, takie samo podejście zastosowano w modelu ocenianym przez AOTMiT w ramach Zlecenia Ministra Zdrowia nr 137/2017, gdzie wnioskowano o refundację szczepionki VaxigripTetra w populacji 65+. W ramach uzupełnień złożonych analiz przedstawiono wariant analizy z horyzontem dożywotnim, którego wyniki różniły się od modelu podstawowego w niewielkim stopniu. Należy przypuszczać, że podobna sytuacja miałaby miejsce również w aktualnie rozważanym wskazaniu.

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący rozwieją 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
Joanna Pecyna
Pełnomocnik Sanofi Pasteur

ⁱ <https://szczepienia.pzh.gov.pl>

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

ⁱⁱⁱ

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