

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Numer: | OT.4330.15.2020 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra we wskazaniu: czynne uodpornienie osób do 65. roku życia, dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia oraz bierne uodpornienie niemowląt od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy po szczepieniu kobiet w ciąży |

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 albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:Joanna Pecyna.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

szczepionki VaxigripTetra we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

¹ 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)*,

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)*, 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

Przedstawiciel firmy Sanofi Pasteur, będącej wnioskodawcą w przedmiotowym podstępowaniu refundacyjnym, pełnomocnictwo w aktach sprawy.

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI 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 DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rozdział 4.3., str. 44, Rozdział 11. Str. 72. | <p>Uwaga dotycząca danych klinicznych przedstawionych w analizie:</p> <p>Oceniając technologie medyczne jakimi są szczepionki należy mieć na uwadze ich szczególny – w porównaniu do klasycznych produktów leczniczych – charakter.</p> <p>W przypadku badań klinicznych szczepionek, do oceny ich skuteczności możliwe jest korzystanie z surogatów efektywności klinicznej w postaci pomiaru immunogenności, czyli stężenia swoistych przeciwciał uzyskanych po podaniu szczepienia. Wytworzenie po podaniu szczepionki odpowiedniego poziomu przeciwciał, co do którego przyjmuje się, że jest on wystarczający do ochrony przed zachorowaniem jest zastępczym wskaźnikiem skuteczności i stanowi podstawę dopuszczenia ich do obrotu w celu profilaktyki danej choroby.</p> <p>Pośrednie wnioskowanie o skuteczności szczepień na podstawie oceny ich immunogenności jest więc uznaną na świecie praktyką.</p> <p>Przedstawione w analizie klinicznej badania, które oceniały immunogenność w poszczególnych grupach wiekowych, w tym u kobiet w ciąży, wskazały na wzrost miana przeciwciał po podaniu szczepionki VaxigripTetra oraz wzrost odsetka chorych uzyskujących serokonwersję oraz seroprotekcję, a w większości analizowanych parametrów odnotowany wzrost immunogenności był istotny według kryteriów opracowanych przez EMA oraz FDA.</p> <p>Co więcej, skuteczność kliniczna szczepienia przeciw grypie w całej populacji chorych została już wcześniej udowodniona dla szczepionek trójwalentnych w porównaniu do braku szczepienia, a szczepionki czterowalentne stanowią swego rodzaju ulepszenie produktów trójwalentnych, poprzez zapewnienie lepszego dopasowania względem krążących szczepów wirusa typu B.</p> <p>Włączone do analizy klinicznej jedyne odnalezione badanie z randomizacją (<i>Pepin 2019</i>), które przedstawiało wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w porównaniu do braku leczenia (placebo), przeprowadzono wyłącznie w populacji dzieci w wieku od 6 do 36 miesięcy, natomiast należy wskazać, że wykazanie efektywności szczepienia w populacji małych dzieci jest utrudnione, a więc wyniki z analizowanej próby, wskazujące na korzyści płynące ze szczepienia produktem leczniczym VaxigripTetra, powinny się też utrzymywać u dzieci starszych i osób dorosłych, a prawdopodobnie osiągnąć nawet lepszy efekt terapeutyczny.</p> |
| Rozdział 5.1.2., Str. 47 Rozdział 5.3., | <p>AWA: „Na dzień złożenia wniosku, żadna ze szczepionek przeciw grypie nie była objęta refundacją. Jednakże biorąc pod uwagę, iż w trakcie procedowania wniosku wraz z nowym obwieszczeniem MZ na dzień 1 września zostały objęte refundacją dwie szczepionki przeciw grypie w analizowanej populacji, zdaniem analityków Agencji powinny</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Str. 51, Rozdział 6.3., Str. 61, Rozdział 11., Str. 73-74</p> | <p>one zostać uwzględnione w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca został o tym poinformowany w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, jednak nie przedstawił pełnych uzupełnień.”</p> <p>ODP.: Zgodnie z § 2. Rozporządzenia⁶ „informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie (...) i technologii opcjonalnych”.</p> <p>Ze względu na fakt, że w momencie przygotowywania analiz oraz składania wniosku pozostałe szczepionki przeciwko grypie nie były objęte refundacją, nie zostały uwzględnione jako komparatory. Wnioskodawca podtrzymuje więc swoje stanowisko, że przedłożone analizy są zgodne z § 2. ww. Rozporządzenia, gdyż są aktualne na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Co istotne, brak jest opublikowanych badań klinicznych pozwalających na wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych szczepionek czterowalentnych.</p> <p>Zakładając jednak, że skoro zostały one zarejestrowane i dopuszczone do obrotu, to spełniają kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMAⁱ oraz FDAⁱⁱ w zakresie seroprotekcji, serokonwersji i stosunku GMT przed i po szczepieniu, ewentualne porównanie kosztowe dwóch szczepionek QIV powinno mieć charakter analizy minimalizacji kosztów i takie uproszczone zestawienie zostało przedstawione Agencji na etapie uzupełnień analiz.</p> <p>Porównanie ze sobą kosztów poszczególnych szczepionek na grype wykazało, że [REDACTED]</p> |
| <p>Rozdział 5.3., Str. 51 Rozdział 5.3.4. Str. 53., Rozdział 5.4. Str. 54., Rozdział 12. Str. 77. Rozdział 13. Str. 78.</p> | <p>Uwaga dotycząca przyjętego horyzontu czasowego dla kosztów oraz efektów:</p> <p>Oszacowanie efektów zdrowotnych w modelu przeprowadzono z uwzględnieniem skumulowanych przyszłych lat życia oraz QALY, utraconych w wyniku zgonów występujących w jednym sezonie epidemicznym, „przeniesionych” na analizowany sezon epidemiczny z uwzględnieniem dyskontowania. Jakkolwiek więc wydaje się, że efekt porównywanych strategii mierzony jest w dożywotnim horyzoncie czasowym, to jest on konsekwencją zaszczepienia bądź nie, wyłącznie w jednym sezonie epidemicznym. Osoba, która dzięki zaszczepieniu przeciw grypie uniknie powikłań kończących się zgonem, w wyniku nakładów poniesionych w danym, pojedynczym sezonie (koszt jednego zaszczepienia), zyskuje średnie dożywotnie przeżycie (a nie tylko przeżycie w horyzoncie danego sezonu). Szczególnie widoczne było to w analizie ekonomicznej dla VaxigripTetra, ocenianej przez AOTMiT w populacji osób 65+ (nr</p> |

⁶ Rozporządzenie 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

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>zlecenia w BIP 137/2017). Przy zastosowaniu podejścia analogicznego jak w aktualnej analizie, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>co świadczy o tym, że model jednosezonowy był bardzo dobrym przybliżeniem modelu pełnego. Należy przypuszczać, że podobna sytuacja miałaby miejsce również w aktualnie rozważanym wskazaniu. Pełny dożywotni horyzont czasowy powinien uwzględnić analogiczny efekt w postaci utraconych lat życia lub QALY, którym udało się zapobiec, w każdym kolejnym roku takiej analizy.</p> <p>Wykonany i przedstawiony przez Agencję w rozdziale 5.3.4 AWA dodatkowy wariant obliczeniowy, zakładający, że efekty kliniczne naliczane są jedynie w okresie 1 roku (sezonu epidemicznego) nie jest prawidłowy, ponieważ pomija długoterminowe korzyści wynikające już z pojedynczego zaszczepienia. Jedno zaszczepienie, dzięki któremu chory uniknie powikłań i zgonu powoduje bowiem, że unikamy utraty wieloletniego przeżycia.</p> <p>Wariant przedstawiony przez Agencję oznacza, że poza horyzontem 1 roku, różnica w efektach nie występuje, a więc nie ma znaczenia, czy w wyniku zaszczepienia chory uniknął powikłań lub zgonu czy nie.</p> <p>Z powyższych względów, zastosowane przez nas w analizie podejście do modelowania efektów klinicznych szczepienia przeciw grypie wydaje się być prawidłowe i powinno być wzięte pod uwagę przez Agencję w ocenie kosztów-efektywności tej szczepionki w warunkach polskich.</p> |
| <p>Rozdział 6.3.1, Str. 62 Rozdział 11., Str. 75</p> | <p>Uwaga dotycząca planowanego wzrostu wyszczepialności w populacji:</p> <p>Należy podkreślić, że podnoszenie poziomu wyszczepialności w populacji jest procesem złożonym i długotrwałym, uzależnionym od wielu czynników.</p> <p>Zgodnie z danymi OPZG 2020, w ostatnich latach w Polsce 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. Jednym z czynników prowadzących do tak niskiego poziomu wyszczepialności jest niska świadomość potrzeby szczepień, nawet u osób znajdujących się w grupie ryzyka.</p> <p>Pandemia wirusa SARS-CoV-2 wraz z ewentualnym wprowadzeniem refundacji na szczepionkę VaxigripTetra, jako jedne z czynników mogą przyczynić się do większej skłonności do szczepień przeciwko grypie,</p> <p>[REDACTED]</p> |

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

⁷ 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

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

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

ⁱⁱ

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