

Warszawa, 17.06.2020

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.4230.10.2021.PZ.2) z dnia 2 czerwca br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: „czynne uodpornienie dzieci od ukończenia 6 miesiąca życia do ukończenia 24 miesiąca życia oraz od ukończenia 60 miesiąca życia do 18 roku życia 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 8 stycznia 2021 roku (Dz. U. z 2021 r., poz. 74).

I. W ramach analizy ekonomicznej:

Ad. 1)

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

Wyjaśnienie:

W analizie kosztów-użyteczności wnioskodawca ocenił koszty i konsekwencje zdrowotne w trakcie jednego sezonu epidemicznego grypy, jednocześnie uwzględniając przy tym skumulowane w przyszłych latach, utracone w wyniku zgonów związanych z grypą, lata życia. Należy zauważyć, iż powyższe założenie nie uwzględnia faktu, iż wyższą śmiertelnością mogą charakteryzować się osoby z grup ryzyka, w przypadku których występuje wyższe ryzyko zgonu również z innych przyczyn. Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów i powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia w ramach analizy podstawowej oszacowań pomijających

założenie o przyszłych utraconych latach życia lub przedstawienie wariantu analizy wrażliwości, który pomijałby powyższe założenie (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

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 horyzontu rocznego umożliwia ocenę różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. 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 grypą, 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.

Odnosnie szacowania efektów zdrowotnych w modelu, to 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 lub QALY, którym udało się zapobiec, 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+ oraz Zlecenia nr. 184/2020, dotyczącego populacji osób od 6. miesiąca do 65. roku życia. W obu przypadkach Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania szczepionki VaxigripTetra ze środków publicznych.

Niemniej jednak, w odpowiedzi na powyższą uwagę przedstawiono uzupełniające obliczenia. Wyniki analizy ekonomicznej w wariantcie z pominięciem założenia przyszłych utraconych lata życia, tj. w horyzoncie krótkookresowym (odpowiadającym czasowi trwania epizodu grypy) zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych, znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza wrażliwości z pominięciem założenia przyszłych utraconych latach życia, PPP+P).

Przedział wiekowy	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na populację szczepionych VaxigripTetra						
< 2 lat	QIV	████████	████	████████	████	████████
	Brak szczepienia	████████	████	████████	████	████████
5-17 lat	QIV	████████	████	████████	████	████████
	Brak szczepienia	████████	████	████████	████	████████

Przedział wiekowy	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
łącznie	QIV	████████	██████	████████	██████	████████
	Brak szczepienia	████████	██████			
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego						
< 2 lat	QIV	██████	██████	████	██████	████████
	Brak szczepienia	██████	██████			
5-17 lat	QIV	██████	██████	██████	██████	████████
	Brak szczepienia	██████	██████			

Tabela. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: QIV vs brak szczepienia (analiza wrażliwości z pominięciem założenia przyszłych utraconych latach życia, PPP).

Przedział wiekowy	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Utracone QALY	Dodatkowy koszt [zł]	Dodatkowy efekt [QALY]	ICUR [zł/QALY]
W przeliczeniu na populację szczepionych VaxigripTetra						
< 2 lat	QIV	████████	██████	████████	██████	████████
	Brak szczepienia	████████	██████			
5-17 lat	QIV	████████	██████	████████	██████	████████
	Brak szczepienia	████████	██████			
łącznie	QIV	████████	██████	████████	██████	████████
	Brak szczepienia	████████	██████			
W przeliczeniu na jednego zaszczepionego						
< 2 lat	QIV	██████	██████	██████	██████	████████
	Brak szczepienia	██████	██████			
5-17 lat	QIV	██████	██████	██████	██████	████████
	Brak szczepienia	██████	██████			

Tabela. Progowa cena zbytu netto produktu VaxigripTetra vs brak szczepienia (analiza wrażliwości z pominięciem założenia przyszłych utraconych latach życia).

Przedział wiekowy	perspektywa płatnika publicznego (PPP)	perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Wariant 1 – Influvac Tetra podstawą limitu w grupie		
wiek < 2 lat	████████	██████
wiek 5-17 lat	████████	██████
łącznie	████████	██████
Wariant 2 – VaxigripTetra podstawą limitu w grupie		
wiek < 2 lat	██████	██████
wiek 5-17 lat	██████	██████
łącznie	██████	██████

* ze względu na limitowanie kwoty refundacji przez cenę hurtową produktu Influvac Tetra, szczepionka VaxigripTetra pozostaje opłacalna (ICUR poniżej progu 155 514 zł/QALY) przy dowolnie wysokiej cenie zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości z pominięciem założenia przyszłych utraconych latach życia nie wpływają na wnioskowanie z analizy podstawowej – szczepionka VaxigripTetra pozostaje kosztowo-efektywna względem strategii braku szczepienia (ICUR równy [REDACTED]), a progowe CZN szczepionki VaxigripTetra są [REDACTED].

II. W ramach analizy wpływu na budżet:

Ad. 1)

AOTMiT: Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. założenia o aktualnej strukturze rynku szczepionek w rozważanej populacji pediatrycznej w podziale na grupy wiekowe (w grupie wiekowej 6-23 mies. oraz w grupie wiekowej 5-17 lat), a także o udziale produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku 5-17 lat w rynku.

Jednocześnie uzasadnione jest przedstawienie wyjaśnienia przyczyny różnic w założeniach dotyczących wyszczepialności w ramach analizy ekonomicznej (średnia z 5 lat) i analizy wpływu na budżet (dane z ostatniego ukończonego sezonu grypowego 2019/2020).

Sanofi Pasteur: Założenia dot. aktualnej struktury rynku szczepionek w rozważanej populacji, w podziale na grupy wiekowe (6-23 mies. oraz 5-17 lat) oraz udziałów produktu VaxigripTetra stosowanego w populacji osób w wieku 5-17 lat w rynku zostały opracowane [REDACTED]


















Wspomniane różnice w założeniach dotyczących wyszczepialności między analizą ekonomiczną (średnia z 5 lat) i analizą wpływu na budżet (dane z ostatniego ukończonego sezonu grypowego 2019/2020) wynikają z różnych horyzontów obu analiz. W analizie ekonomicznej modelowano długofalowe koszty i efekty refundacji szczepionki VaxigripTetra w uśrednionym, jednosezonowym (rocznym) horyzoncie czasowym, zatem ocena tego parametru uwzględniała długookresową zmienność w wyszczepialności, obserwowaną w warunkach rzeczywistych, w okresie 5-letnim. Natomiast w przypadku analizy wpływu na budżet szacunki możliwego wpływu refundacji VaxigripTetra na budżet płatnika należało odnieść do okresu konkretnej decyzji refundacyjnej – tu przyjęto okres obejmujący sezony 2021/2022 i 2022/2023. W związku z tym, prognozowanie oparto na najnowszych dostępnych danych OPZG. Ze względu na dodatkową niepewność dot. tego parametru wynikającą z trwającej pandemii wirusa SARS-CoV-2, uznano, że ostatni obserwowalny przed pandemią poziom wyszczepialności może w dobrym stopniu przybliżać ten parametr dla analizowanego horyzontu czasowego, natomiast trudno jest przewidzieć jego ewentualną zmianę. Z tego względu przyjęto, że w obecnej sytuacji dostępności szczepionek oraz powszechnego wyszczepienia populacji polskiej przeciwko SARS-CoV-2, wyszczepialność przeciwko grypie w populacji dzieci powróci do stanu sprzed pandemii.

Z powyższych względów, zasadnym wydaje się oddzielne szacowanie odsetka zaszczepionych na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

Ad. 2)

AOTMiT: *Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Oszacowania rocznej liczebności populacji w analizie zostały oparte m.in. na informacji dotyczącej deklaracji dostaw produktu VaxigripTetra i uwzględniają stały udział w rynku wnioskowanej technologii, podczas gdy oszacowania liczebności populacji w analizie podstawowej powinny opierać się na danych epidemiologicznych. Nie przedstawiono szczegółów oszacowań i prognoz prowadzących do uzyskania liczby 30 tys. i 36 tys. opakowań (odpowiednio w I i II roku horyzontu analizy). W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że refundacja produktu VaxigripTetra, nie spowoduje zmiany ogólnego poziomu wyszczepialności przeciwko grypie w rozważanej populacji, gdyż nie wpływa na deklarowaną przez wnioskodawcę wielkość dostaw szczepionki VaxigripTetra na rynek apteczny. Niemniej dostęp do refundowanej szczepionki może wpłynąć na większą niż przyjęta przez wnioskodawcę sprzedaż w kanale aptecznym (wyższe przejęcie udziału od sprzedaży w przychodniach przez sprzedaż apteczną). W powyższej sytuacji zasadnym wydaje się przedstawienie propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, zapewniającej, że wydatki płatnika nie przekroczą kosztu deklarowanej liczby dawek szczepionki.

Sanofi Pasteur: Przyjęta w analizach liczba opakowań szczepionki VaxigripTetra 

















Kryterium	Cadorna-Carlos 2015*	Lu 2016	Ojeda 2019*	Pepin 2016	Gandhi-Banga 2019	Serradell 2020	Chabanon 2021
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	+	-	+	-	-	-	+
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+	+	+	+	+	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	+	-	+	+	+	+	+
Łączna ocena	8/8	6/8	8/8	7/8	7/8	7/8	8/8

*Skalę zastosowano tylko do jednego z ramion włączonych badań RCT.

AOTMiT: (...) proszę o korektę oszacowań analizy wpływu na budżet, tak aby uwzględniała perspektywę wspólną.

Sanofi Pasteur: Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej stanowią sumę wyników przedstawionych w rozdziałach 6 i 7 analizy. W poniższej tabeli zestawiono wyniki BIA w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym dla szczepionki VaxigripTetra w ujęciu wszystkich 3 perspektyw: płatnika publicznego, świadczeniobiorców oraz wspólnej.

Wariant podstawowy	Rok 1 (sezon 2021/2022)			Rok 2 (sezon 2022/2023)		
	<2 lat	5-17 lat	Razem	<2 lat	5-17 lat	Razem
Perspektywa: płatnik publiczny						
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Wpływ na budżet	■	■	■	■	■	■
wydatki na VGT (inkr.)	■	■	■	■	■	■
Perspektywa: świadczeniobiorca						
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Wpływ na budżet	■	■	■	■	■	■
wydatki na VGT (inkr.)	■	■	■	■	■	■

W wariantcie minimalnym, w przypadku perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, prognozowana zmiana wydatków jest niższa, niż przy uwzględnieniu wyłącznie perspektywy płatnika publicznego i wyniesie ██████████ zł oraz ██████████ zł odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Wariant maksymalny	Rok 1 (sezon 2021/2022)			Rok 2 (sezon 2022/2023)		
	<2 lat	5-17 lat	Razem	<2 lat	5-17 lat	Razem
Perspektywa: płatnik publiczny						
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wpływ na budżet	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wydatki na VGT (inkr.)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa: świadczeniobiorca						
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wpływ na budżet	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wydatki na VGT (inkr.)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa: wspólna						
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wpływ na budżet	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wydatki na VGT (inkr.)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W przypadku perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, prognozowana zmiana wydatków jest niższa, niż w wariantcie maksymalnym przy uwzględnieniu wyłącznie perspektywy płatnika publicznego i wyniesie ██████████ zł oraz ██████████ zł odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji.

Powyższe obliczenia znajdują się również w modelu elektronicznym opracowanym w programie MS Excel, stanowiącym **załącznik nr 1** do niniejszego pisma (także w wariantcie minimalnym i maksymalnym).

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,

Ewa Kamińska
Pełnomocnik Sanofi Pasteur

Załączniki:

1. Model ekonomiczny/BIA uzupełniony o możliwość wyświetlenia wyników z perspektywy wspólnej (VaxigripTetra AE BIA AR dzieci v_1.02.xlsm)