

Załącznik nr 1

Fluenz Tetra[®] (żywa atenuowana
szczepionka przeciw grypie)

w zapobieganiu grypie

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

1. W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych danych dotyczących skuteczności QLAIV na podstawie wyników z analizy klinicznej, np. według badania *Mallory 2018-1/2*. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.: „Dane dotyczące względnej efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej.”.

Badanie *Mallory 2012-1/2* nie zostało uwzględnione w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej ze względu na swoją specyfikę. Jak piszą w dyskusji jego autorzy, zostało ono przeprowadzone w Japonii, w sezonie grypowym 2014-2015, w którym to zastosowana w badaniu szczepionka QLAIV była praktycznie zupełnie niedopasowana do krążących szczepów wirusa grypy – w znaczącej większości stwierdzono zachorowania wywołane przez nieobecny w szczepionce szczep A/H3N2), a tylko jeden przypadek infekcji dopasowanym szczepem B/Yamagata w grupie placebo. Stąd w badaniu podano, że skuteczność względem szczepów dopasowanych wyniosła 100%, ale jest to wynik nieistotny statystycznie. Natomiast, co istotne, skuteczność względem zachorowań na szczep nieobecny w szczepionce QLAIV wyniosła 27,5% i była istotna statystycznie. Oznacza to, że nawet w przypadku całkowitego niedopasowania 4 szczepów obecnych w szczepionce, względem szczepów krążących, szczepionka QLAIV nadal wykazuje pewien poziom skuteczności. Jednakże należy mieć na uwadze, że taki skrajny przypadek niedopasowania szczepionki jest mało prawdopodobny. Przede wszystkim jednak analiza ekonomiczna miała na celu długofalową ocenę szczepionki Fluenz Tetra, w związku z czym modelowanie obejmowało „uśredniony” sezon grypowy i uzyskane wyniki pozwalają na wnioskowanie z analizy w dłuższym, wielosezonowym horyzoncie czasowym. W obliczu ograniczonych źródeł danych dot. efektywności szczepionek QLAIV, wykorzystanie opracowania wtórnego Cochrane (*Jefferson 2018*) wydaje się zasadne, ponieważ mimo pewnych ograniczeń samej metaanalizy, obejmuje ono aż 7 badań RCT dotyczących oceny skuteczności szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dzieci (w wieku poniżej 16 lat) w porównaniu do placebo lub braku interwencji. Średnia skuteczność szczepionki QLAIV oszacowana w oparciu o kilka badań przeprowadzonych w różnych sezonach epidemicznych (i w różnych wariantach dopasowania szczepionki do krążących szczepów) wydaje się więc adekwatna, w przeciwieństwie do skuteczności pochodzącej z badania, w którym *de facto* oceniano szczepionkę w skrajnym przypadku całkowitego niedopasowania. Z tego względu odstąpiono od wykonania obliczeń uwzględniających wyniki badania *Mallory 2018-1/2*.

2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia).

W analizie przedstawione zostały dane sprzedażowe dotyczące liczby dawek produktu Fluenz Tetra zrefundowanych przez NFZ w 2020 r. Zasadne jest przedstawienie danych w postaci liczby pacjentów. Ponadto zdaniem Agencji należy uwzględnić także oszacowanie liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia poza refundacją.

Liczbę pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę Fluenz Tetra w 2020 roku oszacowano w analizie wpływu na budżet na potrzeby przygotowania scenariusza istniejącego, przedstawiającego obecną oraz prognozowaną w przypadku braku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla szczepionki Fluenz Tetra sytuację rynkową dotyczącą profilaktycznych przeciw wirusowi grypy. W szczególności, w Tabeli 5 (str. 24 dokumentu analizy wpływu na budżet) przedstawiono wspomniane przez Agencję szacunki dotyczące liczby pacjentów zaszczepionych w grupie objętej refundacją, a także otrzymujących szczepienie poza zakresem wskazań refundacyjnych.

Tabela 1. Opracowanie danych dotyczących sprzedaży Fluenz Tetra w 2020 roku.

Rodzaj odpłatności	Liczba dawek	Przypisana grupa wiekowa	Udział grupy pacjentów podwójnie szczepionej	Zaszczepionych pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerzego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.: „Analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłoniionymi w analizie problemu decyzyjnego (...) w zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna powinna być spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną.”

W analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej jako komparator obok braku szczepień wskazano szczepionki czterowalentne inaktywowane QIV, które są zarejestrowane do stosowania we wnioskowanej populacji oraz są dostępne na rynku. W związku z tym należałoby uwzględnić porównanie ze szczepionkami QIV także w pozostałych analizach.

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Szczepionki czterowalentne inaktywowane (QIV) zostały uwzględnione jako komparator dla wnioskowanej interwencji we wszystkich przedstawionych analizach, w tym również w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. Ze względu na strukturę wykorzystywanego w ramach analizy ekonomicznej modelu epidemiologicznego, dokonuje się w nim porównania dwóch alternatywnych strategii profilaktyki grypy sezonowej w Polsce – istniejącej, w której zakłada się brak rozszerzeń wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji oraz nowej, [REDAKTOWANE]

W ramach wariantu podstawowego (dotyczy to zarówno analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet) faktycznie założono, że wprowadzenie refundacji szczepionki Fluenz Tetra [REDAKTOWANE] nie wpłynie na odsetek osób szczepionych preparatami QIV. Założenie takie podyktowane jest między innymi [REDAKTOWANE] odsetkiem zaszczepialności w tej grupie wiekowej (oszacowanym na [REDAKTOWANE]), przez co w przypadku refundacji szczepionki Fluenz Tetra w tej populacji prognozuje się w najbliższych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy raczej wzrost odsetka zaszczepialności, aniżeli konkurencję rynkową dostępnych technologii medycznych. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusze, w ramach których szczepionka Fluenz Tetra w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych będzie [REDAKTOWANE] szczepionki QIV (zob. Tabela 21, str. 52 dokumentu analizy ekonomicznej, a także wariant maksymalny analizy wpływu na budżet – Rozdział 7.6.3, str. 28). Jednak w świetle dostępnych danych wydaje się, że niski poziom wyszczepialności znacząco ograniczy bezpośrednią konkurencję Fluenz Tetra i szczepionek QIV we wnioskowanym wskazaniu, dlatego bardziej zasadne jest przyjęcie na tę chwilę wyłącznie komparatora w postaci braku szczepienia. Ponieważ więc we wszystkich przedstawionych analizach jako potencjalne komparatory uwzględniono zarówno brak szczepienia, jak i szczepionki czterowalentne inaktywowane, uwaga Agencji o niespełnieniu wymagań minimalnych w tym aspekcie wydaje się niesłuszna.

Piśmiennictwo

- Mallory 2018-1/2** Mallory R M, Yu J, Kameo S, Tanaka M, Rito K, Itoh Y, Dubovsky F. The safety and efficacy of quadrivalent live attenuated influenza vaccine in Japanese children aged 2-18 years: results of two phase 3 studies. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2018; 12(4):438-445