

Warszawa, 29.10.2021 r.



MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
T: +48 22 549 51 00
F: +48 22 549 51 01
msd.pl

Szanowny Pan Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przekok 2, 00-032 Warszawa

Dotyczy: ponownego uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych dla produktu leczniczego Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, -, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml 2 igły, kod GTIN: 00191778016130 (numer porządkowy: 124/2021 w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji)

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.4230.19.2021.AKP.12 z dnia 15 października 2021 r. informujące o niezgodnościach analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. 2021 r., poz. 74), przekazuję w imieniu Wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi zawarte w rzeczonym piśmie. Ponadto załączam zaktualizowane wersje analiz farmakoekonomicznych.

Uprzejmie informuję, iż w przedkładanych analizach uwzględniono dane zgodnie z opublikowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Przedstawione uzupełnienia i wyjaśnienia wyczerpują możliwości Wnioskodawcy w zakresie odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

Z wyrazami szacunku,

Rafał Jaworski

Kierownik ds. Farmakoekonomiki i Polityki Zdrowotnej

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o.

Załączniki:

- Zaktualizowane wersje analiz (problemu decyzyjnego, ekonomiczna, wpływu na budżet, racjonalizacyjna) wraz z odpowiednimi arkuszami obliczeniowymi.
- Wersje dokumentów przygotowane do publikacji w Biuletynie Informacji Publicznej zawierające zakresienia informacji stanowiących tajemnice przedsiębiorcy

Odpowiedzi MSD Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4230.19.2021.AKP.12 z dnia 15 października 2021 r.

Uwaga AOTMiT do całości analiz

Populacja uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wniosek dotyczy objęcia refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. (...) Wszystkie analizy wnioskodawcy powinny obejmować całą wnioskowaną populację, tj. populację wymienioną we wniosku refundacyjnym, która jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem i nie zawiera ograniczeń dotyczących płci ani górnej granicy wieku.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Podejście przyjęte przez Wnioskodawcę zyskało akceptację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w maju 2021 r. Rada Przejrzystości wydała wówczas pozytywne stanowisko nr 54/2021 dotyczące finansowania dwuwalentnej szczepionki przeciw wirusowi HPV (Cervarix). Zakres przedłożonych przez Wnioskodawcę dla szczepionki Cervarix analiz, dotyczył populacji znacząco zawężonej w stosunku do wnioskowanej i został uznany za wystarczający dla dokonania oceny wydania pozytywnego Stanowiska Rady Przejrzystości jak również pozytywnej Rekomendacji Prezesa Agencji nr 54/2021 dla szczepionki Cervarix.

Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa Agencji dotyczyły osób od ukończenia 9. roku życia, a więc całego zakresu zarejestrowanych wskazań, pomimo przedłożenia analiz farmakoekonomicznych dla znacznie węższej populacji.

Analizy przedłożone dla szczepionki Gardasil przedstawiają skuteczność kliniczną, efektywność kosztową oraz prognozę wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wielokrotnie szerszej niż miało to miejsce w zaakceptowanych przez AOTMiT analizach dla produktu Cervarix.

Tabela 1. Porównanie głównych założeń analiz: zaakceptowanych przez AOTMiT (SRP 54/2021, RP 54/2021) dla szczepionki Cervarix oraz dla szczepionki Gardasil

Część analizy	Populacja uwzględniona w analizie	
	Cervarix (akceptacja AOTMiT u osób od 9. roku życia)	Gardasil
Analiza kliniczna	dziewczęta i kobiety w wieku od 9 do 25 lat*	dziewczęta i kobiety od 9. roku życia
Analiza ekonomiczna	dziewczęta w wieku 14 lat	dziewczęta i kobiety od 9. roku życia
Analiza wpływu na budżet	dziewczęta w wieku 14 lat	dziewczęta i kobiety od 9. do 26. roku życia

* W rzeczywistości populacja w AKL Cervarix była węższa. Jak wynika z AWA Cervarix, s. 60: *Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest fakt, że nie obejmuje ona całej wnioskowanej populacji, tj. osób od ukończenia 9. roku życia, a skupia się jedynie na kobietach w wieku 15-25 lat.*

Źródła: AWA Cervarix, analizy dla szczepionki Gardasil, Stanowisko Rady Przejrzystości 54/2021, Rekomendacja Prezesa Agencji 54/2021

Uwaga AOTMiT do całości analiz

Oprócz wskazanej wyżej niespójności przedłożonych analiz w zakresie populacji docelowej, należy także zwrócić uwagę na niespójność AKL, AE i BIA w zakresie uwzględnionych komparatorów – w BIA nie uwzględniono możliwej refundacji szczepionki Cervarix.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Dołączona do niniejszego pisma analiza wpływu na budżet została rozszerzona o refundowaną szczepionkę Cervarix, a założenia dotyczące jej ceny i poziomu finansowania pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Uwaga AOTMiT nr 1 a)

a) Opis problemu zdrowotnego w analizie problemu decyzyjnego (APD) oparto o nieaktualne wytyczne PTG 2011, pomijając inne aktualniejsze wytyczne polskie i międzynarodowe (patrz pkt b).

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Najnowsze dostępne wytyczne polskie i międzynarodowe zostały opisane w zaktualizowanej wersji Analizy Problemu Decyzyjnego.

Uwaga AOTMiT nr 1 b)

b) W analizach nie uwzględniono następujących rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przed datą złożenia wniosku: PBAC 2006, PBAC 2011.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Dokumenty PBAC 2006 oraz PBAC 2011 zostały opisane w zaktualizowanej wersji Analizy Problemu Decyzyjnego.

Uwaga AOTMiT nr 2.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy argumenty uzasadniające wykluczenie spośród komparatorów szczepionki Gardasil 9 są niewystarczające, szczególnie biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Cervarix. Należy zwrócić uwagę, że Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej w opinii przedstawionej w AWA Cervarix wskazał szczepionkę Gardasil 9 jako technologię najskuteczniejszą w ocenianym wskazaniu.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Wnioskodawca pozostaje na stanowisku, że szczepionka Gardasil 9 nie powinna być rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej technologii, albowiem:

- a) aktualną praktykę w Polsce na dzień złożenia wniosku stanowił skryning cytologiczny, tak więc brak szczepień uznano za właściwy jako pierwotny komparator, stanowiący właśnie aktualną praktykę na dzień złożenia wniosku. Potwierdzają to opinie ekspertów przywołane przez AOTMiT w piśmie znak OT.4230.19.2021.AKP.12, z których wynika, że dominującymi aktualnie działaniami w kierunku prewencji HPV w Polsce są działania edukacyjne bądź brak jest takich działań.
- b) Decyzja o wyborze szczepionki Cervarix jako komparatora wydaje się aktualnie tym bardziej słuszna wobec opublikowanego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. Z chwilą objęcia finansowaniem ze środków publicznych, Cervarix jednoznacznie spełnia przesłanki komparatora dla technologii Gardasil, przedstawione w rozdz. 2.4. wytycznych oceny technologii medycznych.
- c) szczepionka Gardasil 9 nie jest refundowana, nie była także – ani nie jest – przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku o objęcie refundacją. Nie stanowi więc komparatora, który powinien być obecnie rozpatrywany, ponieważ wyżej wskazane komparatory czynią zadość wymaganiom formalnym w tym zakresie.

Uwaga AOTMiT nr 3.

Populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest węższa od populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny. (...) Tymczasem według AKL populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie to kobiety (dziewczęta) w wieku od 9 lat (rozdz. 1 AKL).

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Podczas postępowania AOTMiT dla szczepionki Cervarix, przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji węższej niż wskazana we wniosku zostało uznane za wystarczające przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji. Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 54/2021) jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 54/2021) wydali pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania szczepionki Cervarix u osób od ukończenia 9. roku życia, a więc w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Warto dodać, że populacja uwzględniona w AKL Gardasil (kobiety i dziewczęta w wieku od 9 lat) jest dalece szersza niż w AKL Cervarix (kobiety i dziewczęta w wieku 9-25 lat). Dodatkowo, populacja w AKL Cervarix w rzeczywistości była zawężona jeszcze bardziej, na co wskazuje zdanie zamykające kliniczną część AWA: *Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest fakt, że nie obejmuje ona całej wnioskowanej populacji, tj. osób od ukończenia 9. roku życia, a skupia się jedynie na kobietach w wieku 15-25 lat* (AWA Cervarix, s. 60).

Uwaga AOTMiT nr 4.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku, nie jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Zgodnie z zapisami ChPL wniosek dotyczy refundacji Gardasilu w zapobieganiu wystąpienia zmian przednowotworowych i brodawek narządów płciowych, a nie w leczeniu nowotworów bądź w leczeniu chorób zakaźnych, dlatego właściwy poziom odpłatności wynosi 50%.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Warto również wskazać, że udowodniona skuteczność szczepionki Gardasil w zakresie zapobieganiu chorobom nowotworowym związanym z zakażeniem onkogennymi typami HPV, jest pochodną zapobiegania występowaniu zmian przednowotworowych, które poprzedzają zawsze wystąpienie zmian nowotworowych.

Doprecyzowując, wniosek refundacyjny dla szczepionki Gardasil dotyczy zakresu zarejestrowanych wskazań, które zgodnie z zapisem ChPL brzmią odmiennie niż wskazano w niniejszej uwadze:

Gardasil jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- a) zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- b) brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w związku z określonym w ChPL wskazaniem zakres zastosowań i przeznaczeń szczepionki Gardasil pozostaje szerszy niż szczepionki Cervarix, ponieważ obejmuje zapobieganie wystąpieniu brodawek narządów płciowych, w przypadku którego skuteczność szczepionki Gardasil udowodniono w badaniach klinicznych, nie udowodniono jej natomiast dla szczepionki Cervarix.

Uwaga AOTMiT nr 5.

Do AE nie załączono odnośnego dokumentu elektronicznego, podczas gdy należy dostarczyć dokument elektroniczny, który będzie umożliwił powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Dostarczenie modelu w formie dokumentu elektronicznego nie jest technicznie możliwe do wykonania co wyjaśniono szczegółowo w piśmie Wnioskodawcy z dnia 12.10.2021 r. oraz na spotkaniu z przedstawicielami Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTMiT.

Charakterystyka, zakres i obszerność modelu dynamicznego sprawiają, że nie posiada on odwzorowania w arkuszu MS Excel, który mógłby zostać przesłany drogą elektroniczną.

Uwaga AOTMiT nr 6

Nie jest jasne, czy parametry skuteczności dla typów HPV 16 i 18 (rozdz. 2.4.7.4 AE) pochodzą z badań włączonych do AKL. Biorąc pod uwagę przeprowadzoną parametryzację, w AE należy wyraźnie wskazać dla każdego parametru skuteczności, w oparciu o jakie dane, pochodzące z jakiej publikacji źródłowej, ten parametr został przyjęty. (...)

Ponadto należy zwrócić uwagę, że wyjaśnienie wnioskodawcy, przedstawione w piśmie z dn. 12.10.2021 r., iż z charakterystyki modelu wynika, że w „modelu wykorzystano parametry skuteczności pochodzące z badań włączonych do AKL (m.in. badania NCT00092521 i NCT00092534)” stoi w sprzeczności z tym, że badanie NCT00092534 nie zostało wymienione w opisie modelu AE ani w bibliografii AE.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Zgodnie z opisem autorów modelu w parametryzacji wykorzystano dane tożsame z danymi wykorzystanymi w parametryzacji modelu opisanego w publikacjach:

- Dasbach E, et al. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent humanpapillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. BJOG 2008;115:947–56.
- Dasbach EJ, et al. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. Expert Rev Pharmacoecon Out-comes Res. 2008 Oct;8(5):491-500.
- Elbasha EH, et al. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. Emerg Infect Dis 2007; 13 (1): 28-41.
- Elbasha EH, et al. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010(28) 6858-6867. Supplementary data in the online version at doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.030 [dostęp 24.07.2013] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10011758>

Skuteczność profilaktyczna szczepienia oraz stopień ochrony są oparte o dane kliniczne z publikacji:

- Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet (London, England). 2007;369(9576):1861-8.
- Garland SM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. The New England journal of medicine. 2007;356(19):1928-43.
- Giuliano AR, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. The New England journal of medicine. 2011;364(5):401-11.
- Joura EA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet (London, England). 2007;369(9574):1693-702.
- Palefsky JM, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. The New England journal of medicine. 2011;365(17):1576-85.
- Joura EA, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. The New England journal of medicine. 2015;372(8):711-23.

Uwaga AOTMiT nr 7.

Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Ceny progowe zostały zaprezentowane w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej.

Uwaga AOTMiT nr 8 a) i 8 b)

W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu:

a) biorąc pod uwagę, że według założeń przedstawionych w APD wnioskodawcy Cervarix stanowi dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji, analiza wrażliwości powinna uwzględniać:

- refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach wspólnej grupy limitowej w scenariuszu nowym, przy założeniu prawidłowego poziomu odpłatności zgodnego z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4);
- refundację produktu Gardasil oraz Cervarix w ramach odrębnych grup limitowych w scenariuszu nowym, przy założeniu prawidłowego poziomu odpłatności zgodnego z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji (patrz pkt 4);

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Uwaga AOTMiT nr 8 c)

W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu: (...)

b) krótszy horyzont czasowy – bliższy praktyce klinicznej niż przyjęty w modelu horyzont 100-letni.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Jak wyjaśniono w piśmie Wnioskodawcy z dnia 12.10.2021 r., efekty zdrowotne szczepień ujawniają się systematycznie w wieloletniej perspektywie i w takiej powinny być rozpatrywane. Przyjęta długość horyzontu czasowego gwarantuje uchwycenie wszystkich korzyści i kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Gardasil.

Uwaga AOTMiT nr 9.

Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

W ramach zaktualizowanej analizy ekonomicznej uwzględniono wymagane warianty perspektywy tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Uwaga AOTMiT nr 10.

Według BIA Wnioskodawcy s. 10: Populację docelową stanowią kobiety (dziewczęta) między 9 a 26 r.ż., docelowy poziom zaszczepienia wyniesie 28,0%, co przełoży się na zaszczepienie 11% pacjentek w I roku analizy oraz 7% w II roku analizy – przyjęto dane dotyczące docelowego poziomu zaszczepienia dla Grecji wg publikacji Nguyen-Huu 2020.

Należy jednak zwrócić uwagę, że głównym ograniczeniem tych oszacowań jest fakt, że nie obejmują one całej wnioskowanej populacji. Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym nie ogranicza populacji docelowej do dziewcząt i kobiet między 9 a 26 r.ż. Obejmuje także kobiety powyżej 26 r.ż. oraz mężczyzn (chłopców) w wieku od 9 lat.

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

Analiza wpływu na budżet dla szczepionki Gardasil obejmuje 18 roczników dziewcząt i kobiet (od 9 do 26 roku życia), co jest podejściem konserwatywnym, a równocześnie odzwierciedlającym najbardziej prawdopodobny zakres stosowania szczepień przeciwko HPV w praktyce, co nie wyklucza możliwości jej stosowania przez osoby powyżej 26 roku życia i chłopców/mężczyzn, stanowiącej pewne ograniczenie analizy.

Należy równocześnie wskazać, że w przypadku BIA Cervarix analizę BIA oparto o jeden rocznik dziewcząt¹ i została ona uznana przez Radę Przejrzystości i Prezesa Agencji za wystarczającą by zarekomendować refundację u osób od ukończenia 9. roku życia, a więc w całym zakresie wskazań (Stanowisko nr 54/2021, Rekomendacja nr 54/2021).

¹ AWA Cervarix, s. 92: *Natomiast wnioskodawca zawęził populację docelową względem populacji wnioskowanej i złożył szczepienie wyłącznie 14-letnich dziewcząt.*

Uwaga AOTMiT nr 11.

W analizie należy uwzględnić poziom odpłatności wnioskowanego leku zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, tj. 50% (patrz pkt 4).

Odpowiedź MSD Polska Sp. z o.o.

