

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.0.7.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Influvac Tetra</b> szczepionka przeciw grypie, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

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

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Krzysztof Neumann.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku **Influvac Tetra** szczepionka przeciw grypie, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

dotyczącego: .....

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<sup>1</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561), 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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.

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> 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 4.1.2 strona 35	<p><b>Dotyczy:</b> „Dodatkowo, brak jest informacji w analizie Wnioskodawcy dotyczącej postępowania w przypadku niezgodności między dwoma analitykami dokonującymi selekcji badań na etapie analizy pełnych tekstów”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z wewnętrznymi procedurami, w przypadku niezgodności opinii pomiędzy analitykami w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko ustalane jest z pomocą trzeciego analityka. W przypadku niniejszej analizy, w etapie II selekcji odnalezionych publikacji odnotowano 100% zgodność pomiędzy analitykami, w związku z czym nie było potrzeby rozstrzygnięcia niezgodności.</p>
Rozdział 4.1.2 strona 35  Rozdział 4.2.2.1 Strona 57-58  Strona 60, 90	<p><b>Dotyczy:</b> „W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli pracę opublikowaną przed datą ostatniego wyszukiwania Wnioskodawcy oraz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego: Basu I, Agarwalb M, Shah V, et al. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India – A phase III, active-controlled, randomized clinical study. Hum Vaccin Immunother, 2022 Dec 31;18(1):1-10. Ostatecznie w AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono odnalezionej w wyniku przeglądu weryfikacyjnego Agencji pracy Basu 2022”.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Badanie Basu 2022 zostało odnalezione w ramach wyszukiwania dowodów naukowych – etap I, jednak ostatecznie nie zostało włączone do analizy (patrz Tabela wykluczeń), gdyż nie spełniało przyjętych kryteriów włączenia do analizy – badanie prowadzone było w Indiach, gdzie zgodnie z zaleceniami WHO stosuje się szczepienia dla półkuli południowej (<a href="https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/vaccine-in-tropics-and-subtropics">https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/vaccine-in-tropics-and-subtropics</a>).</p>
Rozdział 4.1.4.1 strona 40  Rozdział 4.1.1 strona 33  Strona 31,90	<p><b>Dotyczy:</b> „Wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest brak odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, które w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. W włączonych do przeglądu Wnioskodawcy opracowaniach pierwotnych i wtórnych wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora (szczegóły wskazano w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę). Tym samym należy podkreślić, że przedstawione w AKL Wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności szczepionki Influvac Tetra są nieadekwatne w kontekście wnioskowanych subpopulacji pacjentów, dlatego wnioskowanie o skuteczności klinicznej szczepionki Influvac tetra na podstawie odnalezionych badań jest ograniczone”</p> <p><b>Dotyczy:</b> „Tym samym włączone badania RCT są nieadekwatne dla oceny skuteczności Influvac Tetra we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów”.</p> <p><b>Dotyczy:</b> „W opinii analityków Agencji właściwsze byłoby szczegółowe uwzględnienie komparatorów w podziale na subpopulacje (szczegóły wskazano w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę)”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W toku prac nad przeglądem systematycznym (etap I) poszukiwano dowodów naukowych oceniających analizowaną interwencję (Influvac Tetra) w porównaniu do PLC, braku interwencji lub innej inaktywowanej szczepionki QIV lub TIV. Zakwalifikowano cztery badania RCT, które nie pozwalały na porównanie interwencji zgodnie ze wskazanymi przez Analityków Agencji parami populacja-interwencja. Tak specyficzna kombinacja par populacja-interwencja wynika bowiem</p>

	<p>wyłącznie z aktualnego statusu refundacyjnego w Polsce i nie powinno budzić zdziwienia, że nie odnaleziono w ten sposób zaprojektowanych badań pierwotnych.</p> <p>Niemniej – także w opinii Wnioskodawcy - wyniki zgromadzone w ramach etapu I analizy uznano za niewystarczające, choć wskazanym argumentem, było nie tyle niedopasowanie do sytuacji lokalnej, co surogatowy charakter wyników (immunogenność). Za optymalne rozwiązanie uznano wykorzystanie w dalszych rozważaniach wyników aktualnych przeglądów systematycznych badań dot. skuteczności, efektywności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko grypie. Przedstawione w analizie opracowania wtórne zostały odnalezione na drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zgodnie z metodyką <i>umbrella review</i> (etap II).</p> <p>Na tym etapie analiz, przeprowadzenie tak szczegółowej analizy, jak sugerują Analitycy Agencji, uwzględniając komparatory w podziale na poszczególne subpopulacje również nie było możliwe. Analizę kliniczną <b>oparto więc na najlepszych dostępnych dowodach naukowych, co również zostało podkreślone przez analityków Agencji.</b></p> <p>Należy pamiętać, że szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez WHO oraz liczne towarzystwa naukowe, natomiast wybór konkretnego produktu leczniczego jest sprawą drugorzędną.</p>
<p>Rozdział 4.1.4.1 strona 40</p>	<p><b>Dotyczy:</b> „<i>Włączone do przeglądu Wnioskodawcy opracowania wtórne także nie w pełni odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. Uwzględnione w pracach wyniki dotyczą szerszego spektrum interwencji niż oceniana technologia medyczna (wyniki dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych zawarto wyłącznie w publikacji Minozzi 2022)</i>”</p> <p><b>Dotyczy:</b> „<i>Dodatkowo w pracach wtórnych uwzględnione interwencje porównano z nieodpowiednim komparatorem w kontekście par populacja-interwencja opartych o różnice między wskazaniem rejestracyjnym a wskazaniem, w którym obecnie jest finansowana szczepionka Influvac Tetra i wskazania refundacyjne aktywnego komparatora</i>”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Na wstępie raz jeszcze należy podkreślić, iż szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez WHO oraz międzynarodowe i lokalne towarzystwa naukowe. Podkreśla się, że jest to najskuteczniejszy i bezpieczny sposób w walce z grypą. Wybór konkretnego produktu leczniczego jest sprawą drugorzędną i zależy głównie od bieżącej dostępności preparatów na rynku oraz ewentualnych indywidualnych cech pacjenta czy preferencji.</p> <p>Do przedłożonej analizy włączano przeglądy, w których oceniano szczepienie przeciw grypie w stosunku do braku profilaktyki, bez względu na rodzaj zastosowanego preparatu. Podstawą do przyjęcia takiego uogólnienia, na które zwraca uwagę Agencja, był fakt, że poszczególne preparaty dostępne na rynku w danym sezonie zawierają antygeny tych samych 4 szczepów wirusa grypy, rekomendowanych producentom szczepionek przez WHO, zaś sam preparat Influvac Tetra to szczepionka czterowalentna o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, co znajduje swoje potwierdzenie we wskazaniach rejestracyjnych EMA.</p> <p>W związku z powyższym spodziewać się można, że przedstawione w analizie wnioski dla szczepień sezonowych przeciwko grypie w ujęciu ogólnym odpowiadają także pojedynczemu preparatowi (w tym przypadku Influvac Tetra) i jest to podejście o charakterze konserwatywnym. Podobny zabieg i założenia analitycy Agencji zastosowali w analizie „<i>Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej</i>” opracowanej przez AOTMiT w kwietniu 2019 r.</p>

<p>Rozdział 4.1.5 strona 41</p>	<p><b>Dotyczy:</b> „Nie przedstawiono wyników dot. zapobiegania hospitalizacji dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych vs placebo w populacji – dorośli, w tym osoby starsze (<math>\geq 18</math> lat) wskazanych w pracy Minozzi 2022 [RR=0,29 (0,07, 1,06) – wynik nieistotny statystycznie”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Celem analizy była ocena punktów końcowych związanych bezpośrednio z gripą, co jak wskazano w schemacie PICO definiowano m.in. jako „hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem grypy”.</p> <p>Ze względu na fakt, iż w publikacji Minozzi 2022 nie określono charakteru ocenianych hospitalizacji – punkt ten zinterpretowano jako hospitalizacje ogółem i w konsekwencji wykluczono z analizy, poszukując wspomnianego w PICO punktu końcowego w kolejnych opracowaniach wtórnych. W konsekwencji do oceny efektywności szczepień p/grypie w tym zakresie wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego Boddington 2021 – VE dla szczepionek QIV = 50,2% [10,7%; 72,3%] (populacja pediatryczna) oraz Rondy 2017: VE dla szczepionek ogółem = 51% [44%; 58%] w populacji dorosłych do 65 r.ż. i 37% [30%; 44%] w populacji 65+.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, strona 71, część Minozzi 2022, ostatni akapit</p>	<p><b>Dotyczy:</b> „Należy wskazać, że w pracy Minozzi 2022 przedstawiono wyniki dot. zapobiegania hospitalizacji dla szczepionek 4-walentnych inaktywowanych vs placebo [RR= 0.29 (0.07, 1.06) – wynik nieistotny statystycznie]. W analizach Wnioskodawca nie odniósł się do ww. parametru. Dla zachowania spójności źródeł danych należałoby uwzględnić w analizie brak wpływu szczepionek przeciwko grypie na ryzyko hospitalizacji lub przedstawić szczegółowe uzasadnienie odrzucenia wyników wskazanych w pracy Minozzi 2022..”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W przypadku oceny efektywności zapobiegania hospitalizacji w opracowaniu Minozzi 2022 nie określono charakteru hospitalizacji, jakiej dotyczy ocena efektywności, co pozwala interpretować ten parametr jedynie w kontekście zapobiegania hospitalizacji ogółem.</p> <p>W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wyniku klinicznego „hospitalizacja ogółem”, ponieważ zdecydowano się ograniczyć modelowanie wyłącznie do punktów końcowych bezpośrednio związanych z gripą, dla których ocena efektywności szczepień jest najbardziej wiarygodna - w tym w szczególności do punktu końcowego „hospitalizacja z powodu grypy”. Równocześnie zauważyć należy, że brak uwzględnienia w obliczeniach hospitalizacji ogółem oraz wpływu poziomu zaszczepienia na ograniczenie liczby tych hospitalizacji oznacza <i>de facto</i> uwzględnienie w analizie braku wpływu szczepionek na ryzyko hospitalizacji co jest jednym z możliwych wariantów przeprowadzenia analizy wskazanych w analizie weryfikacyjnej.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że w sezonie 2018/2019, w oparciu o który modelowano liczbę hospitalizacji związanych z gripą (17 339 zdarzeń) wg danych NFZ rozliczono 7 milionów hospitalizacji (<a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/raport-dot-hospitalizacji-jgp-lata-2018-2020">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/raport-dot-hospitalizacji-jgp-lata-2018-2020</a>). Zastosowanie w obliczeniach wskazanego efektu zapobiegania hospitalizacjom w modelu przełożyłoby się na zmniejszenie liczby hospitalizacji o co najmniej kilka tysięcy rocznie (vs. redukcja liczby hospitalizacji związanych z gripą o &lt;20 rocznie uwzględnione w modelu), co pozwoliłoby zdecydowanie poprawić ocenę efektywności kosztowej szczepienia przeciwko grypie, jednak w ocenie autorów znacznie ograniczyłoby wiarygodność przeprowadzonych obliczeń.</p>

<p>Rozdział 5.3.2, strona 72, część Użyteczność</p>	<p><b>Dotyczy:</b> W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności z pracy Hollmann 2013. W pracy przedstawiono wyniki pacjentów nie w pełni odpowiadające populacji pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych.</p> <p>Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania u 71,1% pacjentów wymagających hospitalizacji występowały choroby współistniejące (w tym u 44,75% choroby układu oddechowego; u 18,3% otyłość; u 17,5% stany obniżonej odporności) oraz 27,9% kobiet w wieku rozrodczym było w ciąży. Podczas gdy, u 37,3% pacjentów leczonych ambulatoryjnie występowały choroby współistniejące (w tym u 18,3% choroby układu oddechowego; u 13,1% otyłość; u 7,1% stany obniżonej odporności) oraz 23,5% kobiet w wieku rozrodczym było w ciąży. Dodatkowo pacjenci w wieku od 8 lat do 18 lat stanowili ok. 15% ocenianej populacji.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W modelu dla analizy ekonomicznej spadek użyteczności w związku z wystąpieniem grypy uwzględniono dla wszystkich pacjentów, nie tylko dla pacjentów od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, więc fakt, że do badania Hollman 2013 włączono pacjentów w różnym wieku i stanie zdrowia nie wydaje się być rozwiązaniem niepożądanym.</p> <p>Ponieważ jednak uwzględniona w modelu różnica w poziomie zaszczepienia dotyczy wyłącznie populacji osób w wieku 18-65 lat, faktycznie precyzja oszacowań w tej konkretnej grupie wiekowej ma kluczowe znaczenie dla wyników. W kontekście przedstawionych wątpliwości odnośnie charakterystyki pacjentów należy zwrócić uwagę, że w opracowaniu Hollman 2013 przeprowadzono analizę statystyczną w zakresie zależności spadku jakości życia od charakterystyki populacji. W analizie tej wykazano, że</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany wskaźnika EQ-5D u kobiet hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie nie różniły się w zależności od grupy wiekowej, chorób współistniejących czy ciąży.</li> <li>• W przypadku mężczyzn leczonych ambulatoryjnie, strata użyteczności związana z grypą różniła się istotnie statystycznie w zależności od wieku: w grupie wiekowej 65+ była mniejsza niż w grupie wiekowej 35-49. W przypadku mężczyzn hospitalizowanych straty użyteczności nie zależały od ocenianych cech pacjentów.</li> <li>• Spadek użyteczności związany z grypą w łącznej populacji kobiet i mężczyzn nie różnił się istotnie statystycznie w zależności od wieku i występowania chorób współistniejących – zarówno wśród osób hospitalizowanych, jak i osób leczonych ambulatoryjnie.</li> </ul> <p>Choć niepewność dotycząca oceny jakości życia u osób z grypą jest realnym ograniczeniem każdej analizy efektywności kosztowej związanej z grypą, wnioski z opisanego badania statystycznego z badania Hollman 2013 pozwalają wierzyć, że akurat konkretna charakterystyka wejściowa pacjentów z tego badania nie wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.</p>
<p>Rozdz. 5.4, str. 73, Rozdz. 11, str. 91 Rozdz. 12, tabela 58</p>	<p><b>Dotyczy:</b> W modelu nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych (w AKL wskazano na istotne statystyczne różnice w zakresie bezpieczeństwa).</p> <p><b>Odpowiedź:</b> W AKL wykazano, że po zaszczepieniu wzrasta ryzyko wystąpienia zdarzeń ogólnoustrojowych oraz stanów miejscu podania, takich jak tkliwość i zaczerwienienie w miejscu wkłucia, zmęczenie czy gorączka i złe samopoczucie – jednak stany te mają charakter przemijający i łagodny. Nie stwierdzono, aby szczepienia prowadziły do wystąpienia SAE wśród szczepionych w tym aktywacji chorób autoimmunologicznych. W kontekście niewielkiej intensywności zdarzeń niepożądanych przypisanych do szczepienia na grypę i krótkiego okresu, jakiego one dotyczą, w analizie uznano, że uwzględnienie spadku użyteczności w związku z działaniami niepożądanymi szczepień jest niecelowe. W szczególności wśród zidentyfikowanych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu</p>

przeprowadzonego w analizie ekonomicznej tylko w jednym opracowaniu – Raviotta 2017 uwzględniono spadek użyteczności powiązany ze szczepieniem, jednocześnie – zarówno w odniesieniu do częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jak i w odniesieniu do spadku użyteczności przyjęto w tej pracy arbitralne założenia.

Należy zwrócić uwagę, że pominięcie efektu działań niepożądanych ze względu na ich niewielką intensywność i krótki czas trwania nie wynika wyłącznie z arbitralnego uznania, że mają one niewielkie znaczenie, ale przede wszystkim z przekonania, że uzasadnienie i opracowanie jakiegokolwiek kwantyfikacji wpływu tych działań niepożądanych na jakość życia jest skrajnie trudne do przeprowadzenia i niepewność związana z taką kwantyfikacją przewyższa wartość uwzględnienia tego aspektu w analizie. Zauważyć należy także, że uwzględniona w modelu strata użyteczności związana z epizodem laboratoryjnie potwierdzonej grypy to 0,009 QALY. Można oczekiwać, że spadek użyteczności przypisany działaniom niepożądanym, które przeciętnie wiążą się ze mniejszym obciążeniem zdrowotnym i trwają znacznie krócej niż infekcja grypowa, stanowić będzie jedynie ułamek tej wartości, a zatem mógłby on osiągnąć maksymalnie poziom dziesięciotysięcznych części QALY. Tym samym wiarygodny pomiar takiego spadku, w kontekście bardzo ograniczonej czułości instrumentów oceny jakości życia wydaje się niemal niemożliwy.

W ramach uzupełniających przeszukań przeprowadzonych w celu ponownej weryfikacji możliwości oceny spadku jakości życia pacjentów po szczepieniu zidentyfikowano pracę Standaert 2019 dotyczącą spadku jakości życia u pacjentów zaszczepionych przeciwko grypie typu A/H5N1 (grypa ptasia). Pacjenci w tym badaniu codziennie uzupełniali kwestionariusz jakości życia (SF-36) przez tydzień po szczepieniu i na podstawie uzyskanych wyników oceniono, że średni spadek jakości życia związany z poddaniem się immunizacji wyrażony w jednostkach QALY to 0,00011 (co odpowiada niespełna godzinie życia w pełnym zdrowiu). Równocześnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych po szczepieniu przeciwko wirusowi ptasiej grypy raportowane w tym opracowaniu była dla wszystkich raportowanych zdarzeń numerycznie kilkukrotnie wyższa niż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach dotyczących szczepienia przeciwko grypie sezonowej (dla ustalenia uwagi i dla maksymalnej zgodności populacji pomiędzy badaniem Standaert 2019 i pracą referencyjną odniesiono się do wyników dla populacji osób dorosłych poniżej 60 roku życia z badania Van de Witte 2018, uwzględnionego w analizie klinicznej). Wyniki tego porównania zamieszczono w tabeli poniżej.

Zdarzenie niepożądane	Standaert 2019, szczepienie przeciwko ptasiej grypie	Van de Witte 2018, szczepienie przeciwko grypie sezonowej
Ból w miejscu podania	92%	24,9%
Zaczerwienienie	12%	2,7%
Obrzęk	14%	5,1%
Zmęczenie	54%	12,9%
Ból głowy	40%	12,4%
Ból stawów	28%	4,8%
Ból mięśni	66%	7,4%
Dreszcze	20%	3,1%
Pocenie się	14%	4,2%
Gorączka	2%	<1%

Mając na uwadze powyższe uproszczone porównanie profilu bezpieczeństwa obu typów szczepień można oczekiwać, że spadek jakości życia związany ze zdarzeniami niepożądanymi po szczepieniu przeciwko grypie sezonowej będzie mniejszy niż 0,00011 QALY na osobę, co potwierdza przekonanie o braku możliwości rozsądnej kwantyfikacji tego spadku.

**Bibliografia:**

1. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Wateska A, France GS, Zimmerman RK. (2017) Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine* 35(42):5708–5713.).



	2. Standaert B, Dort T, Linden J, Madan A, Bart S, Chu L, Hayney MS, Kosinski M, Kroll R, Malak J, Meier G, Segall N, Schuind A. (2019) Usability of daily SF36 questionnaires to capture the QALD variation experienced after vaccination with AS03A-adjuvanted monovalent influenza A (H5N1) vaccine in a safety and tolerability study. Health Qual. Life Outcomes 17(1):80.
--	---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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*	Uwagi

<sup>6</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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