

Warszawa, 02.08.2023

Szanowny Pan  
Roman Topór-Mądry  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

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.423.0.15.2023.7.MR) z dnia 27 lipca br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

w kategorii w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, 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 2012 r., poz. 388).

#### **I. W ramach analizy klinicznej (AKL):**

Ad. 1)

**AOTMiT:** *Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie przedstawiano opisu innych nierefundowanych, dopuszczonych w Polsce szczepionek inaktywowanych czterowalentnych przeciw grypie, w tym m.in. szczepionki Fluarix Tetra, dla której zaprezentowano wyniki w AKL Wnioskodawcy.*

**SP:** W odpowiedzi na uwagę Agencji, uzupełniono wskazane informacje. Znajdują się one w załączniku nr 1 do niniejszego pisma.

Ad. 2)

**AOTMiT:** Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie: Nie przedstawiono opisu procedur, którym zostały poddane osoby badane w postaci tabelarycznej.*

*Dodatkowo Agencja prosi o wskazanie źródeł finansowania włączonych do analizy klinicznej badań wtórnych (wskazanie informacji, iż „podano źródła finansowania przeglądu”, jest niewystarczające) oraz o podanie wyników dla parametru VE z pracy Minozzi 2022.*

**SP:** Odnośnie uwagi AOTMiT dotyczącej opisu procedur, którym zostały poddane badane osoby, przygotowano dodatkowe wyjaśnienia oraz zestawienie w formie tabelarycznej.

Projekt DRIVE zaplanowano na 5 lat między 2017, a 2022 r. W tym czasie przeanalizowano dane umożliwiające ocenę VE dla maksymalnie 13 różnych szczepionek przeciw grypie. W niniejszej analizie uwzględniono 3 rodzaje szczepionek QIV: VaxigripTetra, Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra, dla których dostępne były dane dla docelowej populacji chorych w wieku 18-64 lat w poszczególnych sezonach grypowych projektu DRIVE.

Dane odnośnie odsetka pacjentów stosujących określone leczenie w danym sezonie grypowym podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka procedur, które stosowano u osób uwzględnionych w projekcie DRIVE.

Sezon grypy	Stosowane szczepienie, n (%)
Sezon grypowy 2018/2019 (N = 4467 vs N = 4884, populacja ogólna)	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej VaxigripTetra: 178 (4,0%) Influvac Tetra: 7 (0,2%) Fluarix Tetra: 314 (7,0%) Szpitale: VaxigripTetra: 216 (4,4%) Influvac Tetra: 478 (9,8%) Fluarix Tetra: 68 (1,4%)
Sezon grypowy 2019/2020 (N = 2241 vs N = 1057, osoby w wieku 18-64 lat)	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej VaxigripTetra: 90 (4,0%) Influvac Tetra: 13 (0,6%) Fluarix Tetra: 53 (2,4%) Szpitale:

Sezon grypy	Stosowane szczepienie, n (%)
	VaxigripTetra: 72 (6,8%)
	Influvac Tetra: 37 (3,5%)
	Fluarix Tetra: 19 (1,8%)
Sezon grypowy 2021/2022 (N = 1629 vs N = 833, osoby w wieku 18-64 lat)	Jednostki podstawowej opieki zdrowotnej
	VaxigripTetra: 154 (9,4%)
	Influvac Tetra: 51 (3,1%)
	Fluarix Tetra: 4 (0,2%)
	Szpitale:
	VaxigripTetra: 129 (1,5%)
	Influvac Tetra: 21 (2,4%)
	Fluarix Tetra: 0 (0%)

W sezonie 2018/2019 w populacji ogółem w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 178 (4,0%) osób, Influvac Tetra 7 (0,2%) pacjentów, a Fluarix Tetra 314 (7,0%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 216 (4,4%), 478 (9,8%) i 68 (1,4%) osób.

Natomiast w sezonie 2019/2020 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 90 (4,0%) osób, Influvac Tetra 13 (0,6%) pacjentów, a Fluarix Tetra 53 (2,4%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 72 (6,8%), 37 (3,5%) i 19 (1,8%) osób.

Z kolei w sezonie 2020/2021 w podgrupie osób w wieku 18-64 lat w ramach analizy w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej szczepionkę VaxigripTetra otrzymało 154 (9,4%) osób, Influvac Tetra 51 (3,1%) pacjentów, a Fluarix Tetra 4 (0,2%) osób. W przypadku szpitali liczebności te wyniosły odpowiednio 129 (1,5%), 21 (2,4%) i 0 (0%) osób.

Odnośnie uwagi dotyczącej źródeł finansowania włączonych do analizy klinicznej badań wtórnych, uzupełniające informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 2. Źródło finansowania uwzględnionych przeglądów systematycznych.

Oceniany przegląd	Źródło finansowania
<i>Liang 2021</i>	Medical Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences [2020-I2M-2-014]
	Medical Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences [2016-I2M-3-026]
	Innovation Team in Yunnan Province [2015HC027]
<i>Minozzi 2022</i>	Rządowy oddział odpowiedzialny za opiekę społeczną i służbę zdrowia w regionie Lombardii, Włochy (ang. <i>Directorate general of welfare, Lombardy region</i> )

W kolejnej tabeli podano wyniki dla parametru VE z pracy *Minozzi 2022*.

Tabela 3. Efektywność szczepienia (VE) obliczona dla najważniejszych wyników oceny skuteczności w przeglądzie *Minozzi 2022*.

<b>Punkt końcowy oceny skuteczności szczepienia</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>VE (95% CI)<sup>^</sup></b>
<b>QIV vs PBO</b>		
Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy	<b>0,56 (0,36; 0,86)</b>	<b>44% (14%; 64%)</b>
Hospitalizacje	0,29 (0,07; 1,10)	71% (-10%; 93%)
Zgony bez względu na przyczynę	<b>0,31 (0,11; 0,75)</b>	<b>69% (25%; 89%)</b>
Częstość występowania choroby grypopodobnej	0,74 (0,50; 1,10)	26% (-10%; 50%)
<b>QIV vs TIV</b>		
Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonej grypy	1,40 (0,90; 2,10)	-40% (-110%; 10%)
Hospitalizacje	1,00 (0,28; 3,20)	0% (-220%; 72%)
Zgony bez względu na przyczynę	0,85 (0,42; 1,40)	15% (-40%; 58%)
Częstość występowania choroby grypopodobnej	0,93 (0,61; 1,14)	7% (-14%; 39%)

<sup>^</sup> obliczenia własne, przyjęto VE = 100 x (1-RR).

## II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Ad. 1)

**AOTMiT:** Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

**Wyjaśnienie:** Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w bazie informacji medycznych Pubmed. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT zalecane jest przeszukanie dodatkowo Biblioteki Cochrane.

**SP:** Zgodnie z uwagą Agencji wykonano dodatkowe wyszukiwanie opracowań ekonomicznych w bazie Cochrane Library. Szczegółowy opis tego wyszukiwania i jego wyników znajduje się w **załączniku nr 2** do niniejszego pisma.

### III. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

Ad. 1)

**AOTMiT:** Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§6 ust. 6 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie:* W ramach AWB nie odniesiono się do ww. treści art. 15 ustawy o refundacji.

*Dodatkowo:* W analizie wpływu na budżet przyjęto, że wprowadzenie refundacji VaxigripTetra w rozszerzonych wskazaniach nie zwiększy poziomu wyszczepienia populacji docelowej w porównaniu ze scenariuszem istniejącym. Agencja prosi o przedstawienie wariantu analizy, w którym uwzględniony zostanie wzrost poziomu wyszczepienia populacji docelowej, po objęciu finansowaniem szczepionki VaxigripTetra (założenie braku działań Wnioskodawcy mających na celu zwiększenie poziomu rozpowszechnienia stosowania szczepionki jest mało prawdopodobne).

**SP:** W przedłożonej analizie wpływu na budżet i analizie ekonomicznej przedstawiono wyjaśnienie dotyczące wyboru grupy limitowej dla szczepionki Vaxigrip Tetra. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją zakłada się, że [REDACTED]

[REDACTED] (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.). W związku z powyższym zakłada się, że proponowane rozszerzenie zakresu refundacji produktu VaxigripTetra [REDACTED]

Zgodnie z art. 15. [REDACTED]

Odnosnie uwagi dodatkowej Agencji, dotyczącej przygotowania dodatkowego wariantu obliczeniowego w analizie wpływu na budżet, zakładającego wzrost wyszczepialności w sytuacji, gdy w zakresie wnioskowanych wskazań refundacją objęta zostanie szczepionka VaxigripTetra.

Wydaje się, że przedstawianie powyższego wariantu nie znajduje uzasadnienia. W scenariuszu istniejącym analizie uwzględniono prawdopodobny wzrost wyszczepialności w podgrupie osób od 18. roku życia do 65. roku życia bez zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, który jest uzasadniony zwiększeniem dostępności szczepionek przeciw grypie (Influvac Tetra). Jednakże nie wydaje się prawdopodobne, że objęcie refundacją kolejnej szczepionki (VaxigripTetra) w tym samym wskazaniu spowoduje dodatkowy wzrost liczby zaszczepionych w scenariuszu nowym. W scenariuszu istniejącym analizie założono, że obserwowany wzrost odsetka zaszczepionych (do 2%) następuje skokowo (od razu w 1 roku analizy), co należy rozumieć jako docelowy (średni) poziom

wyszczepialności. W rzeczywistości jego osiągnięcie może nastąpić dopiero po kilku sezonach, ale może też zmieniać się bez widocznego trendu (np. rosnąć i maleć w kolejnych latach, co miało miejsce w przeszłości w obrębie innych populacji), co znacząco utrudnia prognozowanie tego parametru. Co istotne jednak, ponieważ obie dostępne w Polsce szczepionki (VaxigripTetra i Influvac Tetra) zbliżone są pod względem skuteczności oraz kosztów, należy oczekiwać, że Influvac Tetra, jako refundowany dłużej, będzie realizował pełne zapotrzebowanie na szczepionki w tej grupie osób, a VaxigripTetra z konieczności konkurował będzie ze szczepionką Influvac Tetra wyłącznie u pacjentów, którzy i tak zdecydowaliby się na szczepienie. Nie ma podstaw, aby sądzić, że refundacja VaxigripTetra spowoduje, że pacjenci, którzy w przeciwnym przypadku nie zdecydowali się na szczepienie, nagle zmienią zdanie, ponieważ będzie refundowana szczepionka VaxigripTetra. Należy zaznaczyć, że wskazane przez Agencję działania Wnioskodawcy mające na celu zwiększenie poziomu rozpowszechnienia stosowania szczepionki, najpewniej będą (już są) podejmowane przez podmiot odpowiedzialny dla szczepionki Influvac Tetra, więc można przyjąć, że efekty tych działań równoważą się.

#### IV. W ramach wskazania źródeł danych:

Ad. 1)

**AOTMiT:** *Analizy, o których mowa w § 1, zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 ust. 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach AE nie podano źródeł odnalezionych analiz ekonomicznych i uwzględnionych komunikatów DGL.*

**SP:** W uzupełnieniu poniżej przedstawiono listę brakujących referencji.

- Choi 2020** Choi MJ, Shin G, Kang D, Lim JO, Kim YK, Choi WS, Yun JW, Noh JY, Song JY, Kim WJ, Choi SE, Cheong HJ. Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination Strategies in Adults: Older Adults Aged ≥65 Years, Adults Aged 50-64 Years, and At-Risk Adults Aged 19-64 Years. *Vaccines* (Basel). 2022 Mar 14;10(3):445. doi: 10.3390/vaccines10030445.
- Raviotta 2017** Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, Wateska A, France GS, Zimmerman RK. Cost-effectiveness and public health impact of alternative influenza vaccination strategies in high-risk adults. *Vaccine*. 2017 Oct 9;35(42):5708-5713. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.069. Epub 2017 Sep 7.
- Trucchi 2021** Trucchi C, D'Amelio M, Amicizia D, Orsi A, Loiacono I, Tosatto R, Piazza MF, Paganino C, Pitrelli A, Icardi G, Ansaldi F. Lowering the recommended age for the free and active offer of influenza vaccination in Italy: clinical and economic impact analysis in the Liguria region. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 May 4;17(5):1387-1395. doi: 10.1080/21645515.2020.1810494. Epub 2020 Oct 29.
- DGL 02/06/2023** Raport refundacyjny z dnia 02.06.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–marzec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8407.html>
- DGL 05/06/2023** Raport refundacyjny z dnia 05.06.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8408.html>
- DGL 02/11/2022** Raport refundacyjny z dnia 02.11.2022. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8281.html>

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,

Anna Radziwilska - Muc  
Market Access Lead  
Pełnomocnik Sanofi Pasteur

Załączniki:

1. Załącznik nr 1. VaxigripTetra 2023 APD (uzupełnienie)
2. Załącznik nr 2. VaxigripTetra 2023 AE (uzupełnienie)