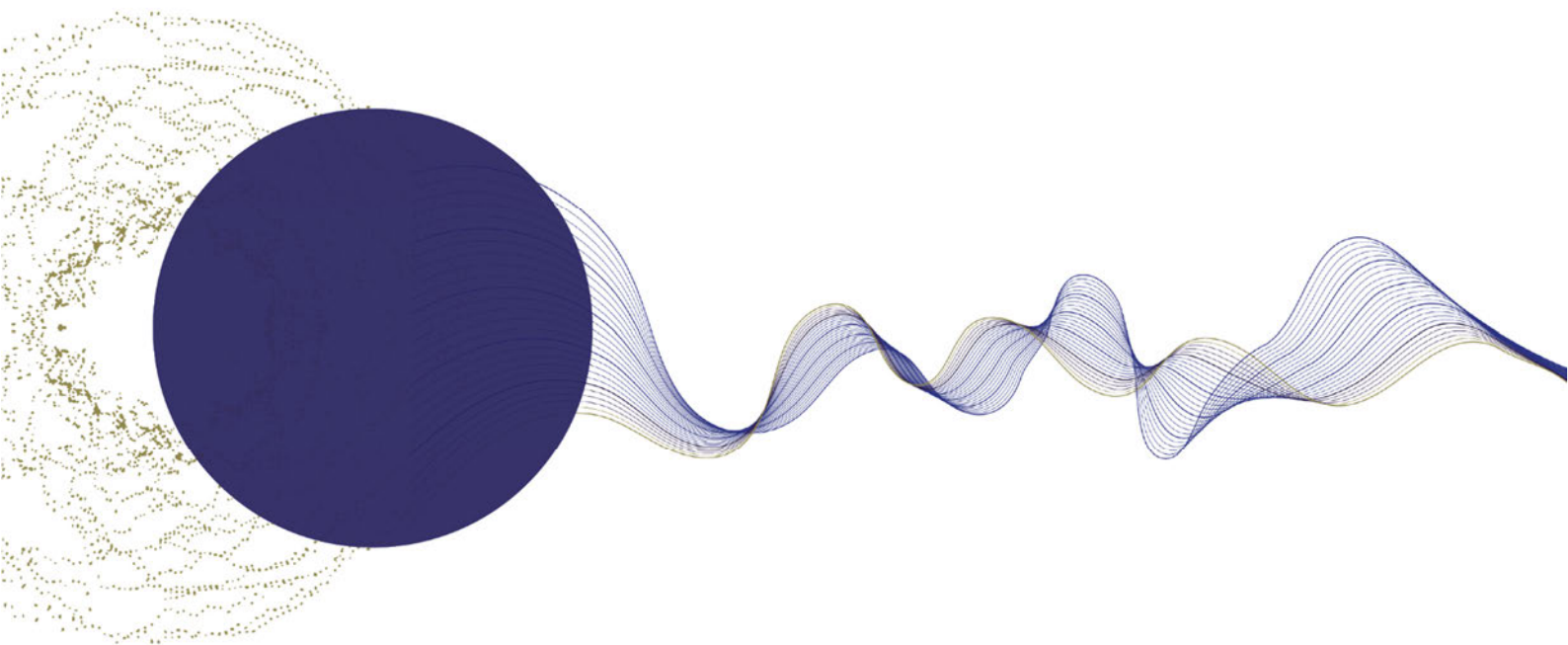




Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO odnoszące się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego:

- *Arexvy, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi dróg oddechowych (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., GTIN: 05909991513610,*

we wskazaniu: czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytym udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby, względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.

KRAKÓW, 14 KWIETNIA 2025

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji**1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia)**

Nie uwzględniono następujących wytycznych opublikowanych przed datą złożenia wniosku: ATAGI 2024¹, AAFP 2024², NEPG 2024³, Wytyczne Konsultantów Krajowych 2024⁴⁵, CDC 2024⁶, PTMR 2023⁷.

Odp.

W przedłożonej Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) uwzględniono wytyczne NEPG 2024 oraz PTMR 2023. Rekomendacje Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o których mowa w piśmie, zostały także ujęte w analizie w postaci zaleceń Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – komitetu działającego w ramach CDC – jako ACIP-CDC 2024. Z kolei wskazany przez Agencję dokument AAFP (The American Academy of Family Physicians) ma charakter suplementu edukacyjnego, opracowanego na podstawie zaleceń ACIP/CDC.

Niemniej, w odpowiedzi na uwagi Agencji, analiza została uzupełniona o wszystkie wskazane w piśmie dokumenty, tj.: wytyczne CDC, AAFP, Wytyczne Konsultantów Krajowych w zakresie POChP i astmy, a także australijskie wytyczne ATAGI (Australian Technical Advisory Group on Immunisation). Zaktualizowane informacje zostały uwzględnione w rozdziale 3 APD.

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia)

Jednocześnie zwracam się z prośbą o rozszerzenie opisów rekomendacji refundacyjnych o podanie uzasadnienia/warunków dla wydanych decyzji.

Odp.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, rozszerzono opisy rekomendacji refundacyjnych, pogłębiając tym samym prezentację uzasadnień i warunków ich wydania. Dodatkowo, w celu zapewnienia Agencji pełnej informacji i aktualnego kontekstu decyzyjnego, uzupełniono listę uwzględnionych dokumentów o rekomendacje opublikowane po dacie złożenia wniosku (stan na 21.03.2025).

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia)

Należy również dodać, że w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dotyczą 1. i 2. sezonu epidemicznego RSV raportowane w badaniu AReSVi-006. Jednocześnie zgodnie z informacją podaną do wiadomości publicznej przez firmę GSK, dostępne już są wyniki dla 3. sezonu epidemicznego. Należy zauważyć, że także w analizie ekonomicznej uwzględniono skuteczność szczepionki Arexvy dla 3 sezonów epidemicznych. W związku z powyższym proszę o uzupełnienie analizy klinicznej i analizy ekonomicznej o powyższe dane. W przypadku braku publikacji w postaci abstraktu lub innych doniesień, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie zaktualizowanych wyników badania AReSVi-006.

Odp.

Przedłożone analizy uwzględniają wyniki 3. sezonu epidemicznego.

1. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia)*

Ponadto, zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY. Z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności.

Odp.

Przedłożona analiza ekonomiczna zawiera próg opłacalności w wysokości 217 641 PLN/QALY.

1. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia)*

Dodatkowo proszę o aktualizację wyszukiwania i uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku (np. La 20249, Domnich 202510).

Odp.

W przedłożonej analizie klinicznej oraz ekonomicznej uwzględniono wyniki przeszukań systematycznych aktualnych na dzień złożenia wniosku. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w tym zakresie, analizę ekonomiczną uzupełniono o wyniki publikacji La 2024. Dodatkowo, analizę kliniczną uzupełniono o wyniki publikacji Domnich 2025. Choć nie spełnia ona kryteriów włączenia do przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z uwagi na brak ocenianych punktów końcowych, dostarcza istotnych informacji na temat charakterystyki pacjentów poddawanych szczepieniom ochronnym. Z tego względu zdecydowano się na jej uwzględnienie w ramach analizy uzupełniającej, zgodnie z prośbą Agencji (Aneks A.3. AK).

W ramach analizy klinicznej

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

w odniesieniu do oceny szczepionki Arexvy vs Abrysvo w analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie w oparciu o metodę Buchera. Niemniej nie wskazano zakresu wyników (wartość MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych w przypadku których, można wnioskować o równorzędności lub przewadze ocenianych technologii.

Odp.

W analizie klinicznej uzupełniono wartości MCID (ang. *minimally clinically important difference*) dla subiektywnych miar klinicznych, które uwzględniono w analizie.

W ramach analizy ekonomicznej

3. *Brak wykazania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną w przypadku, którego dopuszczalne jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast wartości ICUR/ICER (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).*

Nie przedstawiono pełnego uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy CMA. W ramach AKL

wskazano, że w porównaniu pośrednim szczepionek Arexvy i Abrysvo w analizie obejmującej 2 sezony RSV raportowano IS różnice między preparatami w zakresie ryzyka wystąpienia LRTD, ARI oraz AE. Natomiast w AE przyjęto, że obie szczepionki są porównywalne zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych podgrupach, w tym ze względu na obecność chorób przewlekłych i na wiek. W związku z powyższym, zwracam się z prośbą uzupełnienie oceny zasadności wykonania analizy minimalizacji kosztów w tym np. o wskazanie informacji potwierdzających ich porównywalną efektywność kliniczną oraz szerszą ocenę niepewności wyników uzyskanych w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego. W przypadku braku wiarygodnych wyników wskazujących na brak różnic między ocenianymi preparatami należy przedstawić wyniki CUA lub analizy kosztów konsekwencji. Analiza CMA może w tym przypadku stanowić scenariusz dodatkowy.

Odp.

[Redacted content]

W analizie przyjęto konserwatywne założenie odnośnie przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (w której przyjmuje się, że efektywność porównywalnych interwencji jest równa). Przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji przy powyższym założeniu nie będzie prowadzić do zmiany wnioskowania w zakresie analizowanego porównania – wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji będą tożsame z wynikami analizy minimalizacji kosztów. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności ze względu na ograniczenia czasowe związane z niniejszym opracowaniem – przeprowadzenie takiej analizy wiązałoby się z koniecznością wprowadzenia obszernych zmian strukturalnych w dostępnym pliku obliczeniowym, jak również ze zwiększoną niepewnością przeprowadzonych oszacowań związaną z koniecznością przyjęcia dodatkowych założeń w celu oszacowania długoterminowych efektów zdrowotnych.

4. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wartości parametrów efektów zdrowotnych raportowanych w badaniu AReSVi-006 względem wartości uwzględnionych w modelu.

Odp.

W modelu ekonomicznym dane dotyczące efektywności klinicznej są wyznaczone na podstawie danych z badania AReSvi-006 zgodnie z metodyką opisaną w dokumencie analizy ekonomicznej. Autorzy globalnego modelu dysponując dokładnymi danymi z badania klinicznego, oszacowali skuteczność szczepionki Arexvy w kolejnych miesiącach od jej podania. Dane wykorzystane w obliczeniach modelu ekonomicznego nie są opublikowane w ramach publikacji do badania AReSvi-006. Natomiast zostały wykorzystane także w innych analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, co zostało przedstawione w dokumencie analizy ekonomicznej w rozdziale dotyczącym walidacji konwergencji.

5. *Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

w modelu uwzględniono założenie, że skuteczność szczepionki będzie niezmienna bez względu na przynależność do grupy ryzyka – nie przedstawiano źródła założenia, nie testowano również alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości;

Odp.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono statystyczną ocenę istotności różnic w skuteczności szczepionki pomiędzy podgrupami wyszczególnionymi w badaniu, tj. ze względu na typ RSV, grupę wiekową oraz obecność czynników ryzyka. W okresie obserwacji obejmującym trzy sezony RSV, wartość p dla interakcji nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($\alpha = 0,05$) w żadnym z analizowanych porównań. W związku z tym brak jest dowodów na istnienie istotnych statystycznie różnic w skuteczności szczepionki pomiędzy podgrupami, w tym także pomiędzy pacjentami należącymi i nienależącymi do grupy ryzyka. Takie wnioskowanie znajduje potwierdzenie w danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie odnotowano porównywalną skuteczność szczepionki niezależnie od przynależności do analizowanych podgrup.

Biorąc pod uwagę wnioski z przeprowadzonej analizy, w obliczeniach analizy ekonomicznej przyjęto łączne dane dotyczące skuteczności szczepionki w analizowanej populacji docelowej bez różnicowania względem zdefiniowanych grup ryzyka.

5. *Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

brak jest informacji na temat poziomu wyszczepialności uwzględnionego w modelu dla poszczególnych grup wiekowych oraz grup ryzyka

Odp.

W obliczeniach analizy ekonomicznej nie różnicowano poziomu wyszczepienia w poszczególnych założeniach – przyjęto pełne wyszczepienie analizowanej kohorty. Zgodnie z metodyką, w analizie ekonomicznej należy porównać koszty i efekty związane ze stosowaniem analizowanej technologii (ramię interwencji) oraz interwencji alternatywnej (ramię komparatora). Poziom wyszczepialności w populacji docelowej analizowano w analizie wpływu na budżet płatnika. W związku z brakiem

różnicowania efektywności i kosztów w grupach ryzyka, nie określono również zróżnicowanego poziomu wyszczepialności, definiując wartość łączną dla analizowanej populacji docelowej.

5. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

brak jest informacji na temat uwzględnienia zmian skuteczności szczepionki w zależności od wieku populacji i grup ryzyka

Odp.

W analizie uwzględniono wspólny efekt w zakresie zmian skuteczności szczepionki w analizowanej populacji docelowej bez różnicowania danych względem wieku i grup ryzyka. Warto nadmienić, że w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności Arexvy względem braku profilaktyki ze względu na podgrupy pacjentów.

• Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. W modelu dostarczonym przez Zamawiającego prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń zostały wyzerowane. W modelu dostosowanym do warunków polskich przyjęto analogicznie. Powyższe założenie wymaga szerszego uzasadnienia m.in. w kontekście danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie występowania np. zespołu Guillaina-Barrégo stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych.

Odp.

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że produkt Arexvy charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Choć u części pacjentów po podaniu szczepionki odnotowano występowanie działań niepożądanych (AE), to w zdecydowanej większości miały one charakter łagodny lub umiarkowany i obejmowały głównie reakcje miejscowe (ból, obrzęk, rumień w miejscu podania) oraz niespecyficzne objawy ogólne (zmęczenie, bóle mięśni i/lub głowy).

W analizie statystycznej wykazano, że w grupie RSVPreF3 OA znamienne częściej niż w ramieniu PLC raportowano AE (RR = 1,85 [1,77; 1,94]) i AE związane z interwencją (RR = 4,26 [3,94; 4,60]), natomiast nie obserwowano wzrostu ryzyka SAE (RR = 1,03 [0,92; 1,17]), SAE związanych z interwencją oraz SAE prowadzących do zgonu u pacjentów. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych – biorąc pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa, uwzględnienie zdarzeń niepożądanych nie prowadziłoby do zmiany wnioskowania płynącego z analizy.

Osobnym przypadkiem jest występowanie zespołu Guillaina-Barrégo (zapalenie nerwów obwodowych), stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych. Przeprowadzona analiza wskazuje co prawda na częstsze występowanie tego powikłania u osób, którym podano RSVPreF3 OA, należy jednak podkreślić, że występowanie zespołu Guillaina-Barrégo jest efektem ekstremalnie rzadkim, z zapadalnością na poziomie 3-10 / 1 milion dawek w grupie

osób, którym podano RSVPreF3 OA. W związku z tym uwzględnienie występowania omawianego zdarzenia niepożądanego nie będzie miało wpływu na wyniki ilościowe i wnioski z przeprowadzonej analizy.

Zgodnie z odnalezioną analizą ekonomiczną dotyczącą stosowania immunoglobulin w leczeniu pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo¹ roczne koszty leczenia pacjenta z zespołem Guillaina-Barrégo wynoszą około 30 tys. zł. Przy określonej zapadalności na zespół Guillaina-Barrégo (dla uproszczenia przyjęto 10 przypadków na 1 mln osób zaszczepionych) oznacza to roczny koszt w wysokości 0,30 zł, co nie stanowi wartości różnicującej.

- *Analiza wrażliwości AE nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

W analizie nie testowano alternatywnych długości horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę 2-3-letni okres utrzymywania się efektywności szczepienia przetestowanie krótszych niż dożywotni horyzontów czasowych analizy wydaje się być uzasadnione.

Odp.

Analizę uzupełniono w omawianym zakresie.

W ramach wskazania źródeł:

- *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

W przedłożonym modelu występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: dane niepublikowane wnioskodawcy (data on file).

Odp.

W modelu ekonomicznym oglądanym przez analityka Agencji na arkuszu 'References' dla 4 pozycji źródło danych określono jako 'data on file'. Dotyczyły one kolejno: 1) danych klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki Arexvy ([2], [7]), które zostały opracowane przez autorów modelu globalnego na podstawie danych z badania klinicznego ARe-Svi-006. Warto zaznaczyć, że pomimo iż dane te nie pochodzą bezpośrednio z publikacji do badania, to są wykorzystywane również w innych opublikowanych analizach ekonomicznych, co zostało zaznaczone w dokumencie analizy m.in. w rozdziale dotyczącym walidacji konwergencji. 2) pozycja nr [8] powinna dotyczyć publikacji Korsten 2021 (rejestr RESCUE, tylko część europejska), więc referencja w modelu nie była poprawnie uzupełniona; 3) dane dla założeń cenowych szczepionki Arexvy (poz. [18]) – proponowana cena leku w ramach wnioskowanego wskazania.

W zaktualizowanej wersji modelu obliczeniowego arkusz 'References' został ukryty, zaś wszystkie referencje są opisane w dokumencie analizy oraz zaznaczone na arkuszach danych modelu (oznaczone kolorem zielonym).

¹ Źródło: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/229/AW/AW_IgVena_AE.pdf

Uwagi dodatkowe

Ponadto, należy zauważyć, że oceniane wskazanie dotyczy pacjentów w wieku powyżej 65 lat obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak choroby przewlekłe: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytych udarach, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby. Niemniej biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące profilaktyki RSV w grupach ryzyka, proszę o odniesienie do możliwości stosowania szczepienia w innych grupach ryzyka np.: u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Odp.

Biorąc pod uwagę, że od momentu złożenia wniosku uległy zmianie warunki refundacyjne, w tym dla głównego komparatora (produkt leczniczy Abrysvo®), podjęto decyzję o modyfikacji wnioskowanej populacji, co czyni powyższą uwagę nieaktualną.

Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że w badaniu klinicznym wykazano skuteczność wnioskowanej technologii w populacji ogólnej pacjentów w wieku 60 lat i starszych, obejmującej również osoby należące do grup ryzyka – w tym pacjentów z chorobami układu krążenia, układu oddechowego oraz schorzeniami endokrynologicznymi i metabolicznymi. Ze względu na ograniczenia charakterystyczne dla badań klinicznych, nie było możliwe uwzględnienie wszystkich potencjalnych grup ryzyka. Dlatego też informacji na temat stosowania szczepionki u pacjentów nieuwzględnionych w badaniu należy poszukiwać w doniesieniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, w której nie obowiązują restrykcyjne kryteria włączenia.

Dane z rzeczywistej praktyki (RWD), przedstawione w analizie klinicznej, potwierdzają, że szczepionki przeciwko RSV – w tym preparat Arexvy® – mogą być skutecznie i bezpiecznie stosowane również u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym na przykład osób poddawanych leczeniu onkologicznemu lub immunosupresyjnemu czy po transplantacjach narządowych, a także pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o przekazanie uzupełnionych dokumentów z analizami (w formacie .docx) w wersji zawierających wskazanie informacji objętych tajemnicą przedsiębiorcy, wraz z wersją czarną właściwą do publikacji w biuletynie AOTMiT.

Odp.

Wskazane informacje przekazano jako załączniki do analiz.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień składania uzupełnień Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL.

Odp.

Analizy uzupełniono o dane aktualnie dostępne ze źródeł wymienionych powyżej.