Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4330.14.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu szczepionki Influvac Tetra we wskazaniu: profilaktyka grypy u osób w wieku 18-64 lat

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu 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 Konfliktu 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 związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konfliktu 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT[2].

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)[3]** – 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/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI[4]:

☐ ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego~~: .....

---

[1] *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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)*

[2] *zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)*

[3] *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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)*

[4] *zaznaczyć tylko 1 pole*

☑ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

☐ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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[5]:

☑ **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1938 z późn. zm.)*,

☐ **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1938 z późn. zm.)*, 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.

.....

.....

.....

.....

---

[5] *niepotrzebne skreślić*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

13.08.2020

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

13/08/2020

Signed by /
Podpisano przez:

Krzysztof Neumann

Date / Data: 2020-08-14 14:42

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Rozdz. 3.1.2.3, Str. 13, Tabela 37, Wiersz 9	**Uwaga:** *Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:* *1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;* *2. podobnej skuteczności.* *Z uwagi na fakt, że przeznaczeniem obu szczepionek jest zapobieganie zachorowaniom na grypę oraz z uwagi na podobną skuteczność obu szczepionek (oba produkty stanowią szczepionki 4-walentne inaktywowane) zdaniem analityków Agencji bardziej zasadne byłoby umieszczenie obu produktów w jednej grupie limitowej.* *Ponadto w ocenie analityków Agencji w przypadku szczepionek przeciw grypie powołanie się w celu utworzenia osobnych grup limitowych na różnice we wskazaniach refundacyjnych nie jest wystarczające. Wskazania refundacyjne obu szczepionek są arbitralnie ograniczone do różnych przedziałów wieku względem wskazań rejestracyjnych, co nie wynika z różnej skuteczności działania obu produktów w tych populacjach.* **Odpowiedź:** Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych, co potwierdzono także uwagą zawartą w analizie weryfikacyjnej (str. 40), preparat Influvac Tetra **nie posiada** obecnie odpowiednika refundowanego we wnioskowanym wskazaniu (osoby w wieku 18-64 lat), a to wspólne wskazanie refundacyjne uprawnia do utworzenia wspólnej grupy limitowej dla dwóch leków. Na potrzeby opracowanej analizy przeprowadzono analizę historycznych decyzji refundacyjnych MZ dla leków finansowanych w ramach wykazu otwartego. Wynika z niej, że dotychczas przy włączaniu produktów do wspólnej grupy limitowej MZ kierowało się przede wszystkim wskazaniami refundacyjnymi - nieodnaleziono **żadnych** przypadków, w których do danej grupy limitowej dołączono lek z innym wskazaniem niż te finansowane w ramach danej grupy. Jako przykład można podać preparat Cortimex MMX (budesonid) tabl. o przedłużonym uwalnianiu 9 mg, który od 1 stycznia 2016 roku refundowany jest w *„indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające" w ramach nowej* **nowej grupy limitowej** „11.1 Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego" mimo, że przed 2016 rokiem istniała już grupa limitowa: „11.0 Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid", w której finansowany był produkt Entocort (budesonid), ale w innych wskazaniach, tj. w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz w postaci jelitowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i mikroskopowym zapaleniu jelit (off label)". W związku z powyższym postulowane utworzenie nowej grupy limitowej dla preparatu *Influvac Tetra* w przypadku jego refundacji w populacji osób w wieku 18-64 lat wydaje się zasadne i zgodne z dotychczasową praktyką MZ. Warto także dodać, że w świetle braku refundowanego odpowiednika w danym wskazaniu nie zachodzą zapisy o konieczności odnoszenia ceny preparatu *Influvac Tetra* do ceny preparatu refundowanego *Vaxigrip Tetra.*
Rozdz. 4.1.2. Str. 29	**Uwaga**: *Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie własne w celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących porównania różnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie sezonowej (...) Odnaleziono jedynie przegląd systematyczny Moa 2016 wraz z metaanalizą obejmującą 5 randomizowanych badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo inaktywowanych szczepionek czterowalentnych z inaktywowanymi szczepionkami trójwalentnymi u dorosłych pacjentów.* **Odpowiedź:** Przegląd systematyczny Moa 2016 został odnaleziony również w ramach poszukiwania badań porównawczych dla technologii *Influvac Tetra*, jednak ostatecznie nie został włączony do analizy (patrz Tabela wykluczeń), gdyż żadne z uwzględnionych w nim badań nie dotyczyło przedmiotowej interwencji. Niemniej, opracowanie to kilkakrotnie cytowano w przedłożonej analizie podkreślając, że potwierdza ono wnioski z zaprezentowanego badania RCT: INFQ3001.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Rozdz. 4.1.2. Str. 29 Rozdz. 4.2.3.2. Str. 31 Rozdz. 4.3. Str. 36	**Uwaga:** *W przypadku wyszukiwania badań wtórnych przyjęte kryteria włączenia rozszerzają interwencję o inne szczepionki przeciw grypie oraz ograniczają komparator do placebo/braku szczepienia. Tak przeprowadzony przegląd systematyczny nie odpowiadana na pytanie kliniczne, na które powinna dać odpowiedź analiza kliniczna wnioskodawcy.* **Uwaga**: *W opinii analityków Agencji jednym z ograniczeń włączonego badania RCT INFQ3001 jest brak klinicznie istotnych punktów końcowych ocenionych w badaniu.* **Uwaga**: *Ograniczeniem przedstawionych przez wnioskodawcę danych jest brak wyników dotyczących skuteczności szczepionki Influvac Tetra względem placebo oraz innych szczepionek inaktywowanych w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych* **Odpowiedź:** W toku prac nad przeglądem systematycznym (etap I) odnaleziono wyłącznie jedno badanie porównawcze dotyczące przedmiotowej interwencji i aktywnego komparatora. W ramach zakwalifikowanego opracowania (badanie RCT: INFQ3001) ocenie poddano aktywność szczepionki (immunogenność) oraz jej bezpieczeństwo względem innego dostępnego na rynku preparatu. Innych badań, umożliwiających porównanie ocenianej interwencji (w tym też z placebo) w szczególności w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, nieodnaleziono. Wyniki zgromadzone w ramach etapu I analizy uznano tym samym za niewystarczające do oceny skuteczności klinicznej przedmiotowej szczepionki, gdyż poziom stężenia przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie nie został skorelowany z ochroną przed zachorowaniem na grypę. W związku z powyższym, jak przedstawiono w metodyce przeglądu, za optymalne rozwiązanie uznano wykorzystanie w dalszych rozważaniach wyników aktualnych przeglądów systematycznych badań dot. skuteczności, efektywności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw grypie. Przedstawione w analizie opracowania wtórne zostały odnalezione na drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zgodnie z metodyką *umbrella review* (etap II). Wyszukiwanie zostało ukierunkowane na ocenę wyłącznie twardych punktów końcowych. 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 3 lub 4 różnych szczepów wirusa grypy, rekomendowanych producentom szczepionek przez WHO, zaś sam preparat *Influvac Tetra* to szczepionka czterowalentna o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. 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 „*Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej*" opracowanej przez AOTMiT w kwietniu 2019 r. Dodatkowo, o ograniczeniu wyboru komparatorów wyłącznie do placebo/braku działań zdecydowano, gdyż poziom wyszczepialności na grypę w sezonie 2019/2020 w przedmiotowej populacji w Polsce wyniósł 2%, co wskazuje, że realną praktyką kliniczną w odniesieniu do zapobiegania zarażeniu wirusem grypy w Polsce jest brak profilaktyki. Co warte zaznaczenia, strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w przedłożonej analizie nie wykluczała odnalezienia prac porównawczych szczepionek przeciw grypie (tj. z aktywnym komparatorem i/lub tylko dla szczepionek czterowalentnych), jednak jak zaznaczają również analitycy Agencji – takich opracowań nie odnaleziono. Tym samym należy przyjąć, że **analizę kliniczną oparto na najlepszych dostępnych dowodach naukowych**. Należy dodatkowo pamiętać, że specyfika rozpatrywanego problem zdrowotnego prowadzi do licznych ograniczeń dotyczących możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych dla szczepionek w ramach badań eksperymentalnych – na co wskazuje m.in. cytowany przez analityków Agencji dokument EMA. Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest natomiast działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe, wybór konkretnego produktu leczniczego jest z kolei sprawą drugorzędną i zależy

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
	głównie od bieżącej dostępności preparatów na rynku. Jednocześnie, ze względu na wyższą ochronę przed krążącymi wirusami grypy, zaleca się stosowanie preparatów czterowalentnych.
Str. 31	**Uwaga**: *Ograniczeniem włączonego badania jest populacja szersza niż wnioskowana (w badaniu brały udział również osoby w wieku 65+) oraz krótki czas obserwacji (7 i 22 dni który posłużył do oceny immunogenności szczepionek)* **Odpowiedź:** Do badania INFQ3001 kwalifikowano pacjentów ≥18 roku życia (bez górnej granicy wieku). W przedłożonym dokumencie zaprezentowano jednak wyniki dla grupy 18-60 r.ż. w każdym przypadku, w którym było to możliwe. W analizie dla średnich geometrycznych mian przeciwciał (miara wykorzystywana w ocenie kluczowych punktów końcowych) odstąpiono od przeliczania wartości dla przedmiotowej populacji, ze względu na ograniczenia metodologiczne takiego postępowania. Nie ma jednak podstaw żeby sądzić, iż immunogenność szczepionki byłaby niższa w grupie pacjentów ≤60 r.ż. względem ogólnej populacji badanej biorąc pod uwagę, że to u osób starszych wywołanie odpowiedzi immunologicznej jest trudniejsze, co potwierdzają pozostałe wyniki zaprezentowane w ramach badania INFQ3001. Populacja osób w wieku 18- 60 r.ż. stanowiła połowę populacji badanej.
Tabela 26, Wiersz 2	**Uwaga:** *W analizie porównującej szczepionkę Influvac Tetra z brakiem szczepień w wariancie populacyjnym nie ograniczono się do populacji docelowej, tj. osób w wieku 18-64 lat, lecz rozpatrywano populację ogólną, czyli wszystkie grupy wiekowe.* **Odpowiedź:** Mimo że w opisie i pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej przedstawiono także dane dla grup wiekowych spoza rozważanego zakresu, a wybrane założenia analizy oparto na danych dla grupy wiekowej 65+, opracowana analiza oraz jej wyniki we wszystkich rozważanych wariantach dotyczą **wyłącznie** populacji docelowej.
Tabela 26, Wiersz 4; Rozdz. 5.3.1	**Uwaga:** *Wątpliwości odnośnie wskazanych szczepionek nierefundowanych dostępnych na rynku opisano w rozdziale 5.3.1.* **Uwaga:** *W ramach potencjalnych technologii alternatywnych wnioskodawca rozpatrywał inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie nieobjęte refundacją. Z nieznanych przyczyn w analizach ograniczono się jedynie do wskazania szczepionki trójwalentnej Influvac oraz dwóch szczepionek czterowalentych (poza szczepionką Influvac Tetra): Vaxigrip Tetra i Fluarix Tetra, podczas gdy do obrotu w Polsce dopuszczona jest również szczepionka czterowalentna Flucelvax Tetra.* *Wątpliwości analityków Agencji budzi również sposób określenia dostępności innych szczepionek na rynku polskim. Powołując się na informację opublikowaną na stronie MZ we wrześniu 2018 r., wnioskodawca stwierdził, że szczepionki Influvac i Fluarix Tetra praktycznie nie są dostępne na rynku. Tymczasem na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wskazano szczepionki dostępne w Polsce w sezonie grypowym 2019/2020, w tym Fluarix Tetra i Influvac. Analitycy Agencji nie odnaleźli danych dotyczących dostępności szczepionek przeciw grypie w nadchodzącym sezonie 2020/2021. Niemniej należy zauważyć, że zgodnie z aktualnym ChPL Fluarix Tetra, szczepionka ta została już zaktualizowana o szczepy wirusa grypy zgodne z zaleceniami WHO i Unii Europejskiej na sezon 2020/2021 – na tej podstawie nie można jednak stwierdzić, czy szczepionka ta będzie dostępna w Polsce.* **Odpowiedź:** Listę szczepionek przeciw grypie określono w analizach na podstawie danych podanych na stronie PZH [1]. Informacje te dotyczą sezonu 2019/2020, a zatem są to najnowsze dostępne dane (obecnie nie są jeszcze dostępne informacje dla sezonu 2020/2021). Jednocześnie zidentyfikowane doniesienia prasowe z lipca 2020 roku wskazują, że preparat Flucelvax Tetra dotychczas nie pojawił się na rynku polskim [2]. Należy podkreślić, że uwzględnienie innych niż zastosowane udziały poszczególnych szczepionek przeciw grypie w Polsce mogłoby mieć wpływ wyłącznie na koszty szczepionek wyznaczone z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (uzasadnienie sposobu wyznaczenia realnego kosztu nierefundowanej szczepionki przeciw grypie w analizie z tej perspektywy przedstawiono w odpowiedzi na uwagę zawartą wierszach 3 i 5 Tabeli 37 – patrz niżej). Z perspektywy płatnika wszystkie te preparaty kosztują 0 zł. **Bibliografia:** 1. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (grudzień 2019). Szczepionka przeciwko grypie. Jakie szczepionki przeciw grypie są dostępne w Polsce w

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
	sezonie 2019/2020? Dostęp: https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/7/#jakie-szczepionki-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-polsce-w-sezonie-2019/2020 2. Aptekarz polski (lipiec 2020) – 05.2020 UE – nowe rejestracje. Dostęp: https://www.aptekarzpolski.pl/nowe-rejestracje/052020-ue-nowe-rejestracje/
Tabela 26, Wiersz 5; Rozdz. 5.3.1	**Uwaga:** *Analizę ekonomiczną w porównaniu do braku szczepień przeprowadzono w formie zbliżonej do techniki kosztów użyteczności (CUA).* **Uwaga:** *Wnioskodawca przedłożył uproszczoną analizę opłacalności objęcia refundacją szczepionki Influvac Tetra w populacji osób w wieku 18-64 lat. Analiza ta nie zawiera elementów modelowania, a efekty kliniczne i koszty pochodzą z założeń przyjętych na potrzeby analizy wpływu na budżet. W obliczu rozpatrywanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze wielkość populacji docelowej oraz charakter zagadnienia, tj. profilaktyka choroby zakaźnej, należy uznać zaproponowane przez wnioskodawcę uproszczenie za nieadekwatne. W przypadku oceny opłacalności stosowania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym działająca przy ISPOR grupa robocza ISPOR's Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practice Task Force [ISPOR 2018] zaleca stosowanie modeli dynamicznych, które pozwalają przewidzieć wpływ szczepień również na osoby niezaszczepione (herd immunity – odporność zbiorowiskowa), jak również zmianę w charakterystyce (np. strukturze wiekowej osób) zapadających na daną chorobę. Model dynamiczny jest również preferowany w analizach ekonomicznych dla szczepień przeciwko grypie przez WHO [Newall 2018].* **Odpowiedź:** Refundacja szczepień przeciw grypie w Polsce – mimo że częściowo była już rozważana w poprzednich latach, co skutkowało jej wprowadzeniem w populacji osób w wieku 65+ - stała się szczególnie istotna w dobie epidemii wirusa SARS-CoV-2. Wraz z upływem kolejnych miesięcy trwania pandemii COVID-19 coraz bardziej naglącą kwestią stało się odciążenie systemu opieki zdrowotnej, co jest możliwe i zasadne zwłaszcza w obszarze chorób, których wystąpieniu można zapobiec, jak ma to miejsce w przypadku grypy sezonowej. W ostatnim czasie pojawiły się także doniesienia o możliwym korzystnym wpływie szczepienia przeciw grypie na przebieg choroby COVID-19, co dodatkowo przemawia za poszerzeniem dostępu do szczepień przeciw grypie w Polsce. W tych warunkach podjęto próbę wprowadzenia refundacji szczepień przeciw grypie w populacji osób w wieku 18-64 lat, tak aby móc z niej skorzystać już od początku najbliższego sezonu grypowego, tj. od września/października. Z uwagi na wyraźne ograniczenia czasowe wynikające z opisanych uwarunkowań analiza ekonomiczna została opracowana w sposób uproszczony, niemniej zawiera wyniki modelowania kosztów i efektów zdrowotnych częściowo oparte na założeniach modelu opracowanego w 2017 roku dla preparatu Vaxigrip Tetra w populacji osób w wieku 65+. Przyjęte w obliczeniach założenia należy w zdecydowanej większości uznać za konserwatywne, a uzyskany wynik za oszacowanie od góry poziomu opłacalności ocenianej interwencji względem braku refundacji szczepień przeciw grypie w populacji docelowej. W szczególności, biorąc pod uwagę wpływ założonego w analizie wzrostu poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji docelowej na stopień transmisji grypy na inne osoby z populacji ogólnej, brak uwzględnienia modelu dynamicznego wydaje się być zgodny z podejściem konserwatywnym. Także brak uwzględnienia długoterminowych skutków grypy w modelu prowadzi do zaniżenia korzyści płynących z wprowadzenia szczepienia przeciw grypie w populacji docelowej analizy zarówno w aspekcie zdrowotnym, jak i ekonomicznym.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
Tabela 26, Wiersz 7	**Uwaga:** *Zastosowane w analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z przeglądów systematycznych przeprowadzonych dla porównania zastosowania szczepionek przeciw grypie vs brak szczepienia, w których nie określono typu stosowanej szczepionki.* **Odpowiedź:** Do analizy klinicznej włączono badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio szczepionkę Influvac Tetra ze szczepionką trójwalentną (Influvac). W badaniu tym nie przedstawiono jednak wyników dla twardych punktów końcowych związanych ze skutecznością szczepienia (wizyty/zachorowania, hospitalizacje, zgony). W związku z tym dane kliniczne w analizie ekonomicznej zaczerpnięto z przeglądów systematycznych odnalezionych w ramach drugiego etapu analizy klinicznej. Podejście takie zastosowano także w analizie ekonomicznej dla preparatu Vaxigrip Tetra, co zostało zaakceptowane przez analityków Agencji. W świetle braku danych dla szczepionek czterowalentnych przyjęto jednakową skuteczność szczepionek czterowalentnych i trójwalentnych, co wydaje się być założeniem konserwatywnym.
Tabela 26, Wiersz 11; Rozdz. 5.3.2, 5.4	**Uwaga:** *Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.* **Odpowiedź:** W analizie wykorzystano wyniki przeglądu przeprowadzonego w sierpniu 2017 r. w ramach analizy ekonomicznej dla szczepionki *Vaxigrip Tetra* i pozytywnie ocenionego przez Agencję w trakcie oceny wniosku refundacyjnego dla tego preparatu. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w analizie ekonomicznej można odstąpić od wykonania wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności, jeżeli odnaleziono przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Uznano, że przegląd dla preparatu *Vaxigrip Tetra* spełnia te warunki. W związku z tym oraz biorąc pod uwagę wyraźne ograniczenia czasowe związane z opracowaniem analiz dla preparatu *Influvac Tetra* odstąpiono od wykonania nowego przeglądu w rozważanym zakresie.
Rozdz. 5.4	**Uwaga:** *W przypadku nieuwzględnienia efektu odporności zbiorowiskowej i innych aspektów specyficznych dla modeli ekonomicznych dla szczepionek przeciw chorobom zakaźnym, wariant populacyjny analizy w zaproponowanym przez wnioskodawcę kształcie wydaje się nieuzasadniony.* **Odpowiedź:** Wariant populacyjny został uwzględniony w analizie w związku z zakładanym wzrostem poziomu zaszczepienia przeciw grypie w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu *Influvac Tetra*. Analiza w rozważanym wariancie obejmuje zarówno osoby szczepione przeciw grypie niezależnie od refundacji tego preparatu, jak i te, które zostaną zaszczepione jedynie w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu *Influvac Tetra* ze środków publicznych. Wyniki analizy w tym wariancie należy zatem traktować jako wypadkową ocenę opłacalności rozważanej decyzji refundacyjnej w obu tych grupach osób, co możliwe było do uzyskania właśnie dzięki zastosowaniu podejścia populacyjnego.
Tabela 37, Wiersz 1 i 7	**Uwaga:** *Rozpowszechnienie preparatu Influvac Tetra dla scenariusza nowego wnioskodawca przyjął zgodnie z rozpowszechnieniem refundowanej szczepionki przeciw grypie (preparatu Vaxigrip Tetra) w grupie wiekowej 65-79 lat w roku 2018 na poziomie 24%. Parametr ten był testowany w ramach AW (30%).* *Należy jednak wziąć pod uwagę, że nadchodzącym sezonie więcej osób niż zwykle może wykazać chęć zaszczepienia przeciw grypie ze względu na panującą pandemię wirusa SARS-CoV-2. Tym samym może wzrosnąć odsetek osób szczepionych ogółem, ale także odsetek osób szczepionych refundowaną szczepionką Influvac Tetra.* **Uwaga:** *Zaproponowane przez wnioskodawcę dostawy szczepionek przedstawione we wniosku są bliskie pokrycia zapotrzebowania oszacowanego w AWB. Jednakże w opinii analityków Agencji oszacowane w AWB zapotrzebowanie na szczepionkę Influvac Tetra jest znacznie niedoszacowane.* **Odpowiedź:** Liczba osób zaszczepionych przeciw grypie na danym obszarze, jest pochodną odsetka osób wykazujących chęć zaszczepienia, ale także dostępności szczepionek przeciw

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**
	grypie na tym obszarze. Należy mieć na uwadze, że proces wytwarzania szczepionek jest skomplikowany, długotrwały i wymagający, przez co przeprowadzić go mogą jedynie wysoce wyspecjalizowane jednostki, co rzutowało na dostępność szczepionek w poprzednich sezonach, a tym bardziej będzie miało wpływ na ich dostępność w najbliższym sezonie, w którym przewidywany jest ogólnoświatowy wzrost zapotrzebowania na szczepionki przeciw grypie. Prognozowana w analizie liczba refundowanych szczepionek *Influvac Tetra* jest wypadkową przewidywanego wzrostu zapotrzebowania na ten preparat w przypadku objęcia go refundacją w rozważanej populacji oraz możliwego do zagwarantowania przez Producenta poziomu dostępności szczepionek na rynku polskim. Tym samym faktycznie nie jest możliwe przekroczenie oszacowanego w analizie poziomu wydatków płatnika publicznego w związku z rozważaną decyzją refundacyjną.
Tabela 37, Wiersz 3 i 5	**Uwaga:** *Wnioskodawca jako koszt szczepienia bez refundacji aptecznej w populacji docelowej przyjął koszt rynkowy preparatu Influvac Tetra w sprzedaży aptecznej. Nie był w stanie wycenić realnej średniej wartości tego kosztu ze względu na fakt, iż „nie jest znany rozkład zużycia pomiędzy poszczególne opcje dostępu do tego świadczenia oraz preparaty".* **Uwaga:** *W AWB porównano koszty i efekty zdrowotne związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Influvac Tetra w zdefiniowanej populacji docelowej z brakiem finansowania przez NFZ szczepień przeciw grypie w tej populacji. Wśród komparatorów nierefundowanych analizowanych z perspektywy wspólnej nie uwzględniono kosztów i udziałów szczepionek 3 i 4-walentnych inaktywowanych przeciw grypie, stosowanych przez pacjentów poza systemem refundacji płatnika publicznego. Uwzględniono natomiast koszt rynkowy nierefundowanej szczepionki Influvac Tetra i zastosowano go do całej grupy szczepionek nierefundowanych.* **Odpowiedź:** Na potrzeby obliczeń analizy opracowanych z perspektywy wspólnej rozważono szereg form dystrybucji szczepionek przeciw grypie funkcjonujących na terenie Polski. Dokonano przy tym wyszukania cen aptecznych szczepionek i kosztów szczepienia bezpośrednio w ośrodkach zdrowia. Z uwagi na wysoką niepewność informacji zidentyfikowanych w rozważanym zakresie i rozrzut odnalezionych wycen, wynikający przede wszystkim z rynkowych zasad kształtowania cen na szczepionki poza refundacją, odstąpiono od precyzyjnego wyznaczenia wartości średniej realnego kosztu szczepienia przeciw grypie w populacji docelowej (bez refundacji aptecznej). Biorąc pod uwagę, że im niższy jest ten koszt w obliczeniach analizy, tym wyższe (na niekorzyść ocenianej interwencji) są uzyskiwane koszty inkrementalne, zdecydowano się oszacować jego wartość od dołu. Uznano przy tym, że skala dostępności darmowych szczepień przeciw grypie w populacji docelowej (w ramach samorządowych programów profilaktycznych, prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych lub świadczeń finansowanych przez pracodawców) jest na tyle ograniczona, a ceny szczepionek w aptekach i ośrodkach zdrowia są na tyle zróżnicowane, że realny średni koszt szczepienia przeciw grypie w populacji docelowej (bez refundacji aptecznej) jest **nie niższy** od najniższego z odnalezionych kosztów szczepionek przeciw grypie płaconych w aptece (koszt preparatu *Influvac* pominięto z uwagi na informacje o wycofaniu tego produktu z rynku polskiego [1]) lub bezpośrednio w ośrodku zdrowia. Wartość tę (odpowiadającą cenie aptecznej Influvac Tetra) przyjęto w analizie jako cenę za szczepienie nierefundowane. W świetle opisanego wpływu zaniżenia kosztu nierefundowanego szczepienia na wyniki analizy przyjęte podejście jest zgodne z podejściem konserwatywnym. **Bibliografia:** 1. Komunikat Ministerstwa Zdrowia. Cena refundowanej w Polsce szczepionki na grypę jest najniższa spośród krajów UE (wrzesień 2018). Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/cena-refundowanej-w-polsce-szczepionki-na-grype-jest-najnizsza-sposrod-krajow-ue

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy[6]

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* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	**Uwagi**

[6] 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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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