

**Formularz zgłaszania uwag
do raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Podmiotów Odpowiedzialnych**

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2020 -01- 31

Sekretariat Główny

Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT:	
Numer:	OT.4320.17.2019
Tytuł:	Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej wyboru szczepionki przeciw zakażeniom <i>Streptococcus pneumoniae</i> do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych

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 lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 3 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)¹** – do wypełnienia w przypadku uwag do raportu

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionego raportu:
Krzysztof Kępiński, Członek Zarządu, Dyrektor Relacji Zewnętrznych i Rynku Publicznego Szczepionek GSK Services Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV13 i PCV10 w aspekcie aktualnych badań nad immunogennością obu preparatów, która posłuży do weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczania szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach PSO.

Czego dotyczy DKI²:

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

dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionego raportu OT.4320.17.2019

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

¹ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

² zaznaczyć tylko 1 pole



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 pożyciu³:

- 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 wiązą 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.

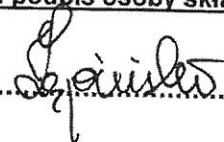
Jestem pracownikiem i pełnomocnikiem firmy GSK Services Sp. z o.o.

³ niepotrzebne skreślić



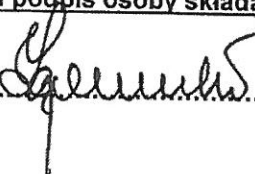
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

31.01.2020 .....

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

31.01.2020 .....

1. Uwagi do raportu AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdział 4.2.1.1 (str.52-56) oraz rozdział 4.3 (str.74)	<p>Dużą część raportu oraz pierwszą część analizy skuteczności (rozdział 4.2.1 raportu AOTMiT) poświęcono ocenie i porównaniu immunogenności obu ocenianych produktów, natomiast, tak jak wskazano również w piśmie MZ znak ZPŚ.078.216.2016.JK (str. 8 raportu AOTMiT) „w obliczu danych dotyczących rzeczywistej skuteczności analizowanych szczepionek przedstawienie oceny ich immunogenności wskazano jako niewymagane, gdyż ma ona znaczenie w czasie rejestracji produktu leczniczego”.</p> <p>Pomimo pewnych różnic zaobserwowanych w immunogenności obu szczepionek, a zwłaszcza w odniesieniu do serotypów specyficznych dla PCV13, należy podkreślić, że uzyskanie odpowiedzi immunologicznej nie zawsze przekłada się na klinicznie istotne punkty końcowe jak np. częstość występowania IChP.</p> <p>Przykładem mogą być wyniki badań oceniających skuteczność praktyczną PCV13 dotyczące serotypu 3, w przypadku którego pomimo wywoływania przez PCV13 odpowiedzi immunologicznej na antygen typu 3 obecny w PCV13, wyniki uzyskane w wielu krajach stosujących PCV13 (w tym w Danii, Francji, Grecji, Niemczech, Portugalii, Szwecji, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii) wskazują, że po podaniu PCV13 ochrona przed IChP wywołaną przez serotyp 3 oraz nosicielstwem tego serotypu jest niewielka lub jej w ogóle brak (Linley E, Bell A, Gritzfeld JF, Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? Vaccines (Basel). 2019 Jan 3;7(1).pii: E4.).</p> <p>Porównanie skuteczności szczepionek powinno się opierać na klinicznie istotnych punktach końcowych a nie surogatach czy na tzw. „teoretycznym pokryciu szczepionkowym”.</p> <p>Szereg dostępnych dowodów naukowych, a także najnowsze stanowisko WHO z 2019 roku (Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. Weekly epidemiological record, 2019; 8: 85–104) wskazuje na podobną skutecznością obu szczepionek wobec wspólnych serotypów szczepionkowych. Aktualne dane naukowe są niewystarczające, aby określić, czy obecność trzech dodatkowych serotypów (3, 6A, 19A) w szczepionce PCV13 zmienia wpływ tej szczepionki na zachorowalność na IChP ogółem. Jednym z powodów podobnego efektu netto stosowania PCV10 lub PCV13, pomimo różnic w składzie antygenowym obu szczepionek, może być, tak jak wskazano wyżej, ograniczona skuteczność PCV13 wobec serotypu 3, a także wobec serotypu 19A.</p> <p>Najnowsze dane z Wielkiej Brytanii przedstawione m.in. w pracy Kandasamy 2019 (Kandasamy R, Voysey M, Collins S, Berbers G, Robinson H, Noel I, Hughes H, Ndimah S, Gould K, Fry N, Sheppard C, Ladhani S, Snape MD, Hinds J, Pollard AJ. Persistent circulation of vaccine serotypes and serotype replacement after five years of UK</p>

lu

	<p>infant immunisation with PCV13. J Infect Dis. 2019 Apr 20. pii: jiz178) wskazują, że w okresie 5 lat od rozpoczęcia szczepień niemowląt PCV13 zgodnie ze schematem 2+1 obserwuje się ograniczone korzyści w odniesieniu do zapobiegania zachorowaniom na IChP wywołaną przez typ 3 i 19A. Autorzy sugerują potrzebę zmian w schemacie szczepień w celu wydłużenia utrzymywania się przeciwciał przeciwko serotypom 19A i 3. Dane obejmujące 8-letni okres stosowania PCV13 pokazują, że nie udało się uzyskać pełnej kontroli nad zachorowaniami wywołanymi przez serotyp 19A, ani zmniejszyć jego nosicielstwa (Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. Vaccine. 2019 Jul 26;37(32):4491-4498). Również w USA w ciągu pierwszych 2 lat po zastąpieniu PCV7 przez PCV13 obserwowano znaczne zmniejszenie zapadalności na IChP wywołaną przez ten serotyp, natomiast 7 lat po wprowadzeniu PCV13 do programu szczepień serotyp 19A nadal wywołuje IChP. Ponadto, po 6 latach realizacji programu szczepień dzieci PCV13 serotypy 3 i 19A odpowiadają za największy odsetek zachorowań na IChP pomimo szczepienia, a efekt ten nasila się wraz z upływem czasu od podania PCV13 ((Pilishvili T. Pneumococcal conjugate vaccine effects in the United Kingdom: success of vaccine policy and remaining opportunities for prevention. J Infect Dis. 2019 Apr 20. pii: jiz182.).</p>
str.61 (tekst pod tabelą)	<p>Na chwilę obecną jedynym badaniem, które umożliwia porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej stosowania szczepionki PCV10 i PCV13 pod względem zmniejszania zachorowalności na IChP jest badanie przeprowadzone w Szwecji. Na podstawie danych ze Szwecji (badanie Naucler 2017) wykazano, że ogólny wpływ szczepień PCV10 lub PCV13 na częstość występowania IChP w całej populacji, jak również w poszczególnych grupach wiekowych (w tym dzieci w wieku 0-4 lata), nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy regionami stosującymi PCV10 a regionami stosującymi PCV13.</p> <p>Autorzy AKL dla szczepionki Prevenar przedstawili ograniczenia metodologiczne badania Naucler 2017 zawarte w korespondencji pracowników firmy Pfizer (Theilacker 2018). Warto tu również przytoczyć odpowiedź autorów badania Naucler 2017 na przedstawione zarzuty.</p> <p>Autorzy badania Naucler 2017 nie zgodzili się z obliczeniami zawartymi w pracy Theilacker 2018 i przedstawili inne wyniki. Wskazano, że pomimo uwzględnienia serotypów 3, 6A i 19A jako nieszczepionkowych w regionach stosujących PCV10 i tak obserwuje się 1,23-krotnie większy wzrost IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe w regionach stosujących PCV13 w populacji ogólnej, a w populacji osób starszych obserwuje się 1,39-krotny wzrost w porównaniu z regionami, w których stosuje się PCV10 (Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Reply to Theilacker et al. Clin Infect Dis. 2018 May 2;66(10):1642-1643.).</p>

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

2. Uwagi do analiz Podmiotów Odpowiedzialnych⁴

2.1. Analizy Podmiotu Odpowiedzialnego szczepionki Synflorix

2.1.1. 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.

2.1.2. 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.

2.1.3. 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.

2.2. Analizy Podmiotu Odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13

⁴ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

2.2.1. 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.

2.2.2. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna do założeń modelu AE dla PCV13	<p>W AKL dla szczepionki PCV13 (podobnie jak w AKL dla szczepionki PCV10) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PCV10 a PCV13 w zakresie skuteczności w zapobieganiu IChP wywołanej serotypami wspólnymi dla obu produktów. W Finlandii po 8 latach prowadzenia programu szczepień przeciwko pneumokokom oszacowano skuteczność PCV10 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypami obecnymi w szczepionce na poziomie 93-100%. Nieuprawnione jest zatem założenie w modelu AE nawet niewielkiej różnicy w trendach zapadalności na IChP wywołaną 10 wspólnymi serotypami dla obu szczepionek. (Rinta-Kokko H, Auranen K, Toropainen M et al. Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine estimated with three parallel study designs among vaccine-eligible children in Finland. <i>Vaccine</i> 38 (2020) 1559–1564; https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.049).</p>
str. 17	<p>W raporcie AOTMiT na str. 79 wskazano, że w AE dla PCV13: „w celu zaimplementowania skuteczności porównywanych szczepionek wykorzystano: - w przypadku zapadalności na IChP: linie trendu specyficzne serotypowo i wiekowo wyznaczone na podstawie dopasowania krzywych do zmian zapadalności na IChP obserwowanych w krajach, w których wprowadzono szczepienia ochronne za pomocą PCV-10 (dane z Finlandii) i PCV-13 (dane z Wielkiej Brytanii)”. Dodatkowo w AE dla PCV13 na str. 17 wskazano, że „- dla serotypów 3, 6A, 19A: do oszacowania linii trendów, gdy nie występuje pokrycie szczepionkowe wykorzystano dane sprzed wprowadzenia do powszechnych szczepień szczepionki PCV-13 (tj. z lat 2000-2009), natomiast do oszacowania linii trendów, gdy występuje pokrycie szczepionkowe wykorzystano dane po wprowadzeniu do powszechnych szczepień PCV-13 (tj. z lat 2010-2017)”. <i>W przypadku trzech serotypów różniących oba produkty nie wykorzystano zatem najprawdopodobniej wyników dla populacji fińskiej stosującej PCV10, nie uwzględniając tym samym wpływu</i></p>

u

	<i>ochrony krzyżowej PCV10 wobec serotypów 6A oraz 19A. Natomiast niekonsekwentnie postąpiono w taki sposób w przypadku 3 serotypów wspólnych dla obu szczepionek (1, 5, 7F – niezawartych w PCV7).</i>
--	---

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

2.2.3. 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.

