

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.6.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 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 Kępiński

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

o objęcie refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych

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 2021 r. poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398, 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. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)

przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia.

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398, 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 wiąże 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.

Członek Zarządu GSK

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

13.05.2021 r.

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. z2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

13.05.2021 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi dotyczące wyboru populacji objętej szczepieniem (m.in. rozdz. 3.1.1.6; str. 14-15)	<p>Tak jak AOTMiT wskazała w AWA (str. 15): „organem odpowiedzialnym za wprowadzenie działań wskazanych w NSO w zakresie szczepień przeciwko HPV jest Minister Zdrowia. Zgodnie z Harmonogram wdrażania Narodowej Strategii Onkologicznej na rok 2020 pierwszym zadaniem związanym z wprowadzeniem szczepień przeciwko HPV było: Przygotowanie rozwiązań legislacyjnych celem rozpoczęcia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV). Na chwilę obecną nie zostały jednak opublikowane założenia procesu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego”.</p> <p>Z tego względu konieczne było przyjęcie pewnych założeń przez autorów analiz HTA m.in. w zakresie populacji objętej szczepieniem po wprowadzeniu finansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko HPV.</p> <p>W ramach analizy AE oraz BIA założono, że objęta szczepieniami zostanie kohorta 14-letnich dziewcząt (podawanie szczepionki Cervarix razem z dawką przypominającą szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, co pozwoli na wysoką wyszczepialność). Choć powiązanie szczepień przeciwko HPV z kalendarzem szczepień obowiązkowych nie jest jedynym z rozwiązań, w opinii autorów analiz był najlepszym z możliwych. Dodatkowo w AE przedstawiono, w ramach analizy wrażliwości, wyniki z uwzględnieniem innych założeń co do populacji dziewcząt w wieku dojrzewania objętej szczepieniem (wiek dziewcząt od 9 do 13 lat).</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż przyjęte w analizach AE i BIA podejście (wybór jednego rocznika) jest zbieżne z dotychczasowymi założeniami programów polityki zdrowotnej, które uwzględniały szczepienia przeciwko HPV (jak wskazano również w AWA, rozdz. 3.1.1.3, str. 12, w dotychczasowych projektach programów polityki zdrowotnej opracowywanych przez jednostki samorządu terytorialnego populacja docelowa wskazywana w projektach programów obejmowała najczęściej jeden rocznik dziewcząt).</p> <p>Wybór jednej kohorty jest również najczęściej wybieranym scenariuszem szczepień przeciwko HPV na świecie (str. 19 AWA – „w 2019 r. 76% programów stosowało podejście oparte na pojedynczej kohorcie, w oparciu o wiek lub poziom klasy szkolnej”).</p> <p>Objęcie refundacją kilku roczników równocześnie, szczególnie w pierwszym roku po wprowadzeniu szczepień przeciwko HPV, wiązałoby się z ryzykiem bardzo dużych wydatków płatnika publicznego, na co wskazują obliczenia przeprowadzone przez</p>

	<p>AOTMiT (zgodnie z oszacowaniami AOTMiT, uwzględniając wprowadzenie szczepień dla dziewcząt w wieku 12-14 lat, w pierwszym roku po wprowadzeniu szczepienia wydatki płatnika będą wynosiły 237,70 mln zł).</p>
<p>Uwagi dotyczące założeń co do sposobu i poziomu finansowania szczepień ze środków publicznych (m.in. rozdz. 3.1.1.6; str. 14-15)</p>	<p>AOTMiT wskazała w AWA (str. 14-15, rozdz. 3.1.1.6.), że „do tej pory nie opublikowano zasad w odniesieniu do zarówno finansowania, jak i organizacji szczepień przeciwko HPV, ocena populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana oraz kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego jest ograniczona” oraz „W przypadku wprowadzenia szczepień lekiem Cervarix w ramach NSO źródło finansowania na chwilę obecną nie jest jednoznacznie określone. Zgodnie z wypowiedzią podsekretarza stanu Macieja Miłkowskiego, przedstawioną podczas konferencji „Priorytety w ochronie zdrowia 2021”, rozważaną opcją jest refundacja apteczna szczepionki przeciwko HPV za częściową odpłatnością pacjenta. Minister zaznaczył, że: Być może za 6 lat, o których mówi NSO, jeśli będziemy mieć takie możliwości, zmienią się zasady jej finansowania. Natomiast w opinii eksperta, Prof. P. Rutkowskiego, rozważane są także inne warianty (...) W ramach NSO przewidziano środki pozwalające na zrealizowanie założonych działań zarówno z budżetu państwa jak i przez NFZ.”</p> <p>AOTMiT uzyskała także opinię prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, przewodniczącego Zespołu Ministra Zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, w której ekspert wskazuje, że „szczepienia obejmą dziewczęta w wieku 12-14 lat, a od 2026 r. chłopców w wieku 12-14 lat. Rozważane jest doszczepienie starszych nastolatków. Szczepienie będzie odbywało się w ramach wizyty POZ i będzie całkowicie refundowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach NSO i Narodowego Programu Szczepień. Ekspert zaznaczył jednak, że organizacja szczepień jest obecnie na etapie konsultacji”, a także „Ostateczne ustalenie co do refundacji szczepionek są na etapie konsultacji, planowany jest zgodnie z opiniami ekspertów NSO program szczepień, ale nie jest to jeszcze ostatecznie zaakceptowane”.</p> <p>Z dostępnych doniesień medialnych wynika, że MZ planuje, by szczepionka była objęta finansowaniem w ramach refundacji aptecznej z częściową odpłatnością pacjenta, przynajmniej w pierwszym okresie po wprowadzeniu finansowania szczepienia przeciwko HPV ze środków publicznych. Choć rozważane mogą być również inne warianty, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji nie jest obecnie możliwe finansowanie szczepień przeciwko HPV w pełni ze środków publicznych (szczepienie bezpłatne z perspektywy pacjenta), dlatego w analizach HTA konieczne było przyjęcie założenia o częściowej odpłatności pacjenta za szczepionkę. Dodatkowo w AE, by możliwe było porównanie różnych szczepionek pomiędzy sobą, konieczne było uwzględnienie takich samych warunków refundacji dla wszystkich dostępnych szczepionek przeciwko HPV, choć nie są one obecnie refundowane.</p>

<p>Uwagi do AK - rozd. 4.1.1., tab. 17 oraz rozd. 4.1.4. str. 48 oraz rozd. 4.3. str. 60</p>	<p>Szczepienie przeciwko HPV z zastosowaniem szczepionki Cervarix®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL, może być stosowane u osób od ukończenia 9. r.ż., jednak NSO zakłada w 2021 r. wprowadzenie szczepienia dziewcząt w okresie dojrzewania, z tego względu w AK nie oceniano efektywności klinicznej szczepień u kobiet dorosłych. Włączono wszystkie doniesienia naukowe spełniające pozostałe kryteria włączenia, w których szczepienie oceniano u dziewcząt lub w populacji mieszanej (dziewczęta/młode kobiety), natomiast wykluczono badania przeprowadzone wyłącznie na populacji dorosłych kobiet. Przyjęcie w PICO kryterium wykluczenia dla populacji osób dorosłych nie stanowi ograniczenia AK i jest zgodne z założeniami NSO.</p> <p>W AK uwzględniono doniesienia naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności (PS i RCT). Prace Schwarz 2014 i Schwarz 2019 oraz badania obserwacyjne zostały wykluczone z analizy z powodu niespełnienia kryteriów włączenia w zakresie metodyki.</p> <p>W badaniach Schwarz 2014 i Schwarz 2019 przedstawiono wyniki po zakończeniu randomizowanej fazy badania Cervarix vs brak szczepienia, gdzie dalszej obserwacji poddano jedynie podgrupę osób zaszczepionych, która zgodziła się uczestniczyć w fazie <i>extended follow-up</i> (brak zaślepienia, brak grupy kontrolnej). W badaniach tych nie oceniano jednak skuteczności szczepienia przeciwko HPV. Wyniki tych badań z fazy RCT zostały ujęte w AKL (badanie HPV-013) w zakresie oceny bezpieczeństwa, natomiast ocena immunogenności nie była przedmiotem analizy dla porównania Cervarix® vs brak szczepień. A zatem niezasadny jest zarzut, że wykluczenie tych publikacji powoduje nieuwzględnienie w AKL istotnych dowodów naukowych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Ponadto wyniki dotyczące immunogenności szczepionki Cervarix®, którą należy rozpatrywać jako drugorzędowy punkt końcowy, zostały przedstawione w AKL dla stosunkowo długiego okresu obserwacji (5 lat w badaniu HPV-010 oraz 7 lat w badaniu Draper 2013). Z kolei ocena bezpieczeństwa została oparta na badaniach RCT o znacznie większej liczbie próbie, jak również przeglądy systematyczne, w których uwzględniono wyniki badań obserwacyjnych czy też odpowiednich rejestrów.</p> <p>Choć przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się z pewnymi ograniczeniami (na co wskazano również w AK), jest jedynym możliwym sposobem porównania szczepionek w zakresie skuteczności ze względu na brak badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność różnych szczepionek pomiędzy sobą.</p>
<p>Uwaga do AE - rozdz. 5.3. tabela 42; rozdz. 5.3.1. str. 75</p>	<p>Uwagi dotyczące populacji – j.w.</p>

<p>Uwaga do AE - rozdz. 5.3.1 str. 77</p>	<p>Uwagi dotyczące porównania Cervarix vs Gardasil/Gardasil9 w AE i możliwości porównania danych – ze względu na brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność szczepionki Cervarix® względem szczepionki Gardasil/Gardasil9 model ekonomiczny uwzględnia wyniki badań porównujących szczepienia przeciwko HPV względem braku szczepienia dla każdej szczepionki osobno. Na tej podstawie szacowane są koszty i efekty w poszczególnych kohortach, a następnie względem siebie porównywane. Wyniki AE dotyczące porównania Cervarix vs Gardasil/Gardasil9 są mniej wiarygodne niż porównanie Cervarix vs brak szczepienia ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących szczepionki pomiędzy sobą, a także konieczność przyjęcia założeń co do refundacji oraz ceny produktów Gardasil i Gardasil9. By możliwe było porównanie szczepionki Cervarix względem pozostałych dostępnych na rynku szczepionek przeciwko HPV, w AE przyjęto, że zostaną one również objęte refundacją (i również, tak jak szczepionka Cervarix, z odpłatnością 50% świadczeniobiorcy), jednak nie jest znana ani cena tych produktów, która potencjalnie mogłaby być zaproponowana w ramach refundacji ani czas, w którym ewentualnie inne szczepionki również byłyby refundowane, z tego względu w analizie BIA przyjęto, że w przyjętym horyzoncie czasowym analizy refundowana będzie tylko szczepionka Cervarix.</p>
<p>Uwaga do AE - rozdz. 5.3.2 str. 78</p>	<p>Przyjęte założenia dotyczące wyszczepialności w AE i BIA nie różnią się pomiędzy sobą. W obu analizach przyjęto 60% poziom, uwzględniając w BIA stopniowe osiągnięcie tego wskaźnika w horyzoncie czasowym analizy. Poziom wyszczepialności jest bardzo różny pomiędzy krajami i na odsetek osób zaszczepionych wpływa nie tylko ewentualna dopłata świadczeniobiorcy za szczepionkę oraz to, czy szczepienie jest realizowane w ramach programu populacyjnego, czy w ramach refundacji aptecznej. AOTMiT w obliczeniach własnych przyjęła poziom wyszczepialności 67% dla pierwszej dawki oraz 53% dla drugiej dawki, uwzględniając również 50% odpłatność świadczeniobiorcy za szczepionkę, co jest poziomem zbliżonym do przyjętego w AE i BIA.</p>
<p>Uwaga do AE - rozdz. 5.4., str. 82</p>	<p>Jak wskazała AOTMiT w AWA, założenie w AE o refundacji Gardasil/Gardasil9 jest czysto hipotetyczne, szczepionki te nie podlegają obecnie refundacji, nie są też przedmiotem oceny przez AOTMiT. Z tego względu można byłoby w ogóle nie uwzględniać w AE innych szczepionek jako komparatorów dla szczepionki Cervarix. Ze względu na konieczność zgodności analiz pod względem przyjętych komparatorów konieczne było jednak przyjęcie w AE, że szczepionki będą refundowane na tych samych zasadach. Bez takiego założenia wyniki AE z perspektywy płatnika publicznego wskazywałyby na brak kosztów związanych ze szczepieniem w przypadku szczepionek Gardasil/Gardasil9.</p>

Uwaga do AE - rozdz. 5.4., str. 82	Wskazano, że „Cervarix+skrining vs Skrining jest technologią użyteczną kosztowo w populacji uwzględnionej w AE (ale brak oszacowań dla całej możliwej populacji, zgodnej ze wskazaniem refundacyjnym, które jest zgodne ze wskazaniem z ChPL)”. AE przeprowadzono dla dziewcząt w wieku 14 lat, a także dla dziewcząt w wieku 9-13 lat (dla każdego rocznika osobno w ramach analizy wrażliwości) ze względu na chęć dopasowania założeń dotyczących populacji względem tych ustalonych w NSO (populacja dziewcząt w wieku dojrzewania, przed inicjacją seksualną).
Uwagi do BIA - rozdz. 6.3. tabela 48	Uwagi dotyczące populacji, poziomu wyszczepialności populacji oraz przyjętych założeń co do refundacji innych szczepionek przeciwko HPV – j.w.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

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 2021 r. poz. 523)

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

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