

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.19.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Gardasil (szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18]) we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

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:

Rafał Jaworski

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

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, 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. z 2021 r., poz. 1285, 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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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),

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

.....Kierownik ds. Polityki Zdrowotnej w MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

17.11.2021, Rafał Jaworski

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

17.11.2021, Rafał Jaworski

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.1.2.3, str. 15	<p>„Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gardasil zakładają finansowanie [REDAKTOWANE]”</p> <p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją określają we wniosku jedynie wnioskowaną cenę, wskazanie i poziom odpłatności. [REDAKTOWANE]</p>
5.1.1, str. 64 5.3, str. 75	<p>„Należy zauważyć, że zgodnie z modelem szczepionki otrzymują dziewczynki (kobiety), natomiast wyniki odnoszą się zarówno do kobiet jak i mężczyzn, co uzasadniono efektem szczepień ochronnych na całą populację, nie tylko szczepionych kobiet(…)”</p> <p>„Cel przedstawiony w AE (s. 8) nie odpowiada rzeczywistemu zakresowi analizy, która obejmuje populację zarówno kobiet jak i mężczyzn, co uzasadniono efektem szczepień ochronnych na całkowitej ludności kraju, nie tylko szczepionych kobiet.”</p> <p>„Model uwzględnia zarówno kobiety jak i mężczyzn, aczkolwiek zaszczepieniu w modelu podlegają jedynie dziewczęta.”</p> <p>Osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności wśród dziewcząt (>80%) wpływa na redukcję zakażeń HPV u chłopców, na co zwrócono uwagę w publikacji AOTMiT z 2019 r.: „Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej”.</p> <p>Ze względu na sposób transmisji wirusa HPV przyjęte podejście jest epidemiologicznie uzasadnione, nawet jeśli stanowi pewne ograniczenie analizy powodujące niedoszacowanie efektów zdrowotnych, które wynikałyby z zaszczepienia populacji mężczyzn.</p>
5.3.2, str. 78-79	<p>„W przypadku kosztu leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych koszty przyjęte w AE Gardasil w oparciu o wycenę procedur NFZ są kilkukrotnie wyższe niż w AE Cervarix 2021 uwzględniającej dane o rzeczywistych kosztach ponoszonych przez NFZ: w przypadku raka szyjki macicy w zależności od jego postaci ponad dwu- i trzykrotnie wyższe, a w przypadku kłykcin kończystych ponad pięciokrotnie wyższe. Zatem wydaje się, że oparcie w AE Gardasil oszacowań powyższych kosztów leczenia tylko o wycenę procedur, bez uwzględniania rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ, może w tym wypadku skutkować zawyżeniem kosztów leczenia raka szyjki macicy i kłykcin kończystych, a przez to sprawiać, że zapobieganie przez Gardasil powstawaniu tych zmian będzie się wydawało bardziej opłacalne niż ma to miejsce w rzeczywistości”.</p> <p>Wnioskodawca prosi o zwrócenie uwagi na poniższe kwestie:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koszty leczenia raka szyjki macicy przyjęte w AE Gardasil wynoszą od 14 842,41 PLN do 27 993,69 PLN. Wbrew opinii AOTMiT są więc zbliżone do kosztów przyjętych w AE Cervarix (24 952,89 PLN; AE Cervarix str. 51); 2. Koszty leczenia raka szyjki macicy są kosztami nieróżniącymi dla wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej (różnica w kosztach leczenia raka szyjki macicy wynosi 0 PLN); 3. Koszty leczenia kłykcin kończystych w AE Cervarix opierają się na danych pochodzących od 2049 pacjentów, podczas gdy dane epidemiologiczne* wskazują na ponad 30-krotnie wyższą liczbę zachorowań (około 65-72 tys. pacjentów). Jednocześnie rzeczywisty koszt ponoszony przez pacjenta na laserowe usuwanie kłykcin kończystych** waha się od kilkuset do kilku tysięcy złotych (w zależności od liczby, lokalizacji i wielkości zmian). Wobec powyższego, koszt usunięcia kłykcin przedstawiony w AE Cervarix (252,24 PLN) jest wielokrotnie niższy niż rzeczywisty koszt usuwania kłykcin, który pozostaje szczególnie istotny z perspektywy wspólnej, z którą mamy do czynienia w przypadku gdy zakładana jest częściowa odpłatność pacjenta za szczepienie. <p>* Patel H, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis. 2013;13:39 ** m.in.: https://medfemina.pl/cennik-ogolny/; https://sonofem.pl/cennik/; https://www.kliniki.pl/ceny/klykci-ny-konczyste-usuwanie-laserem/</p>
<p>5.3.2, str. 79 5.4, str. 83, 11, str. 105</p>	<p>„Ogromne wątpliwości budzi przyjęty poziom wyszczepialności w AE. W analizie podstawowej przyjęto wyszczepialność wynoszącą 4,12%, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant z wyszczepialnością równą 15,10%, czyli ponad trzykrotnie wyższą względem analizy podstawowej. [REDACTED]”</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt [REDACTED] trudno przypuszczać, że poziom zaszczepienia będzie znacząco odbiegał od obserwowanego dla szczepień przeciw grypie w okresie przed pandemią COVID-19.</p> <p>Jednocześnie wskazywanie jako „ograniczenia” szerokiego zakresu wyszczepialności testowanego w ramach analizy wrażliwości (AW) nie jest uzasadnione, ponieważ celem AW jest właśnie zbadanie wpływu wielkości zmiennych na ostateczne wyniki. W tym przypadku analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków płynących z analizy ekonomicznej nawet przy kilkukrotnym zwiększeniu kluczowego parametru jakim jest odsetek osób zaszczepionych. Zwrócili na to uwagę sami analitycy AOTMiT: „Zmiana [REDACTED]”.</p>
<p>5.3.2, str. 79</p>	<p>[REDACTED]</p>

	<p style="text-align: right;">W rezultacie powyższe stwierdzenie AOTMiT potwierdza wnioski płynące z analizy ekonomicznej</p>
6.3.3, str. 91	<p>„...założono, że stosunek szczepionych chłopców do dziewcząt wyniesie 1:1 (szczegóły Tabela 47 oraz rozdz. 3.3).”</p> <p>W ocenie wnioskodawcy powyższe założenie nie ma umocowania w danych dostępnych na dzień publikacji raportu. Co więcej, stoi w sprzeczności z informacjami przedstawionymi w AWA Gardasil, m.in. na stronach: 20, 35-36, 79, 83, 89.</p> <p>We wskazanych miejscach analitycy AOTMiT powołują się na:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dane NIZP-PZH oraz GIS, z których wynika, że w 2019 „odsetek zaszczepionych dziewcząt we wszystkich grupach wiekowych łącznie był wyższy niż chłopców i stanowił 83% wszystkich szczepień”; 2) opinię prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego: <i>Należy też zaznaczyć, że zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, wysoki odsetek osób zaszczepionych jest możliwy wyłącznie w przypadku wprowadzenia programu populacyjnego. W przypadku refundacji aptecznej ocenianej technologii oszacowane przez eksperta klinicznego odsetki wynoszą maksymalnie 20% dla dziewczynek oraz 5% dla chłopców.</i> <p>W związku z tak dużą różnicą pomiędzy poczynionym przez analityków założeniem a raportowanymi danymi i opiniami ekspertów, Wnioskodawca wskazuje, że należy szczególnie ostrożnie postąpić z wynikami obliczeń własnych AOTMiT w niniejszym zakresie i traktować je jedynie jako odnoszące się do hipotetycznego wariantu, którego prawdopodobieństwo osiągnięcia w polskich warunkach nie może być uprawdopodobnione w oparciu o publikowane dane i opinie ekspertów.</p>
9, str. 96 11, str. 106	<p>„Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dla produktów Gardasil/Gardasil 9 (PTAC), 4 aktualne pozytywne rekomendacje dla produktu Cervarix (HAS, HCN, PBAC, NIPH), 1 zalecenie zastąpienia szczepionek dwu- i czterowalentnych szczepionką dziewięciowalentną (HIQA), oraz 2 rekomendacje bez wskazania na konkretny rodzaj szczepionki (GHCS & FJC i HCN)”.</p> <p>Wnioskodawca zwraca uwagę, że w Analizie weryfikacyjnej pominięto 6 pozytywnych rekomendacji bezpośrednio dotyczących szczepionki czterowalentnej Gardasil (dawnej Silgard).</p> <p>Oprócz uwzględnionej w AWA 1 rekomendacji PTAC 2013, kolejne 6 spośród odnalezionych przez AOTMiT dokumentów zawiera pozytywne rekomendacje dla produktu Gardasil, wydane przez następujące organizacje:</p>

	HAS (por. HAS 2007, str. 13; HAS 2012, str. 4; HAS 2013, str. 8-10), HCN (HCN 2008, str. 73, PBAC (PBAC 2006, str. 6; PBAC 2011, str. 3-5).
6.3.3. Tabela 47	<p>„<i>Źródła i założenia: Wyszczepialność na poziomie uzyskanym przez Francję w populacji dziewcząt w wieku 15 lat: 41% (przyjęto taki sam odsetek zaszczepionych dla pierwszej i kolejnych dawek).</i>”</p> <p>Należy zakładać, że zgodnie z publikowanymi danymi wyszczepialność w refundacji aptecznej będzie kształtowała się na poziomie poniżej 30%, który zostanie osiągnięty po wielu latach od objęcia szczepień refundacją.</p> <p>Przytoczony odsetek pochodzi z raportu WHO Human papillomavirus vaccination coverage i warto podkreślić, że odnosi się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tylko pierwszej dawki szczepionki, - 15-letnich dziewcząt zaszczepionych w okresie od 9 do 14 r.ż., - danych z roku 2020 obrazujących sytuację 14 lat po rozpoczęciu refundacji szczepień przeciw HPV we Francji. <p>Wskazanego wyżej poziomu zaszczepienia nie można przyjąć jako właściwego założenia dotyczącego przewidywanego poziomu zaszczepienia nastolatków przeciwko HPV w Polsce. Wskazane poziomy zaszczepienia osiągnięto po wielu latach od objęcia tych szczepień refundacją w znacząco zawężonej populacji. Rozproszenie populacji szczepionek oraz współpłacenie pacjenta za dawkę szczepionki pozwoli w praktyce na uzyskanie znacząco niższych poziomów zaszczepienia np. odsetek zaszczepionych przeciwko HPV we Francji w 2016 r., czyli w ciągu pierwszych dziewięciu lat refundacji tych szczepień, zgodnie z opublikowanymi danymi (Nguyen-HU N. et al. 2020,) wynosił 21% a więc był o połowę niższy od wskazanego założenia. Odsetek wskazany dla Francji w 2019 r. w innej publikacji (Bonnani et al. 2020) wskazuje na poziom zaszczepienia 23.7%</p>

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

4. 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

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

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

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