

**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:

Krzysztof Kępiński

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

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

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.)

narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

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),
- 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.

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

17.11.2021 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

17.11.2021 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.2.1.1., str. 48-51 (uwagi do porównania Gardasil vs. Cervarix)	<p>Oprócz publikacji przedstawionych w AWA zidentyfikowano dodatkowe dane porównujące szczepionki przeciwko HPV.</p> <p><u>Dane z Finlandii</u> W bieżącym roku opublikowano wyniki pierwszego badania porównującego bezpośrednio szczepionki Cervarix i Gardasil pod względem skuteczności zapobiegania zakażeniom HPV i utrzymywania się przeciwciał neutralizujących przeciw typom HPV zawartym w szczepionkach oraz należącym do wspólnej grupy HPV A-9 w populacji kobiet fińskich (Mariz F.C. et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomized, double-blind, multicenter, phase 3 trials. Lancet Infect Dis 2021;21:1458-68.: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30873-2). Dzięki unikalnemu systemowi nadzoru nad nowotworami (Finnish Cancer Registry) i kobietami w ciąży (Finnish Maternity Cohort) niezależni badacze (badanie finansowane przez Akademię Fińską i Fińską Fundację Onkologiczną) poddali badaniom surowice uczestniczek randomizowanych, kontrolowanych badań PATRICIA (Cervarix) i FUTURE II (Gardasil) pobierane w okresie od 2 do 12 lat po szczepieniu i zbadali korelację stężenia przeciwciał neutralizujących ze skutecznością zapobiegania zakażeniom HPV (połączona analiza typu follow-up danych z dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badań fazy 3). Uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% kobiet zaszczepionych szczepionką Cervarix posiadało przeciwciała neutralizujące przeciw typom 16 i 18 HPV do 12 lat po szczepieniu, podczas gdy odpowiednio 4% i 15% kobiet zaszczepionych szczepionką Gardasil nie posiadało przeciwciał przeciw tym typom HPV; - pomiędzy 5 i 12 rokiem po szczepieniu średnie geometryczne miano przeciwciał neutralizujących przeciw HPV 16 i 18 było odpowiednio od 5,7 do 12,4 razy wyższe w grupie szczepionej Cervarixem; - obecność przeciwciał neutralizujących przeciw typom 16,31,33,45,52 i 58 statystycznie znamienne korelowała ze skutecznością zapobiegania przewlekłym zakażeniom HPV z grupy A-9 tylko u kobiet zaszczepionych Cervarixem ($r_s=0,90$, 95%CI 0,09-0,99, $p=0,037$). <p>Autorzy wyciągnęli wniosek z badania, że obserwowane różnice w immunogenności obu szczepionek są spójne z wynikami ich skuteczności krzyżowej, a przeciwciała neutralizujące utrzymywały się do 12 lat w tym badaniu.</p>

W komentarzu do powyższej publikacji (Harper D. Jimbo M. Elimination of cervical cancer depends on HPV vaccination and primary HPV screening - ScienceDirect www.thelancet.com/infection Vol 21 October 2021), Diane Harper napisała, że wyniki badania pokazują, że **dwuwalentna szczepionka jest obecnie jedyną szczepionką przeciw HPV, która spełnia założenia WHO w zakresie skuteczności i długoterminowości działania, potrzebne do eliminacji raka szyjki macicy na świecie.**

Dane z Holandii

Po decyzji Ministerstwa Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu Holandii z września 2019 r. o rozpoczęciu od 2021 r. szczepień przeciwko HPV u dziewcząt i chłopców, którzy ukończyli 10 r.ż. dwoma dawkami szczepionki w odstępie 6 miesięcy (bez wskazywania konkretnego preparatu), Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska w Holandii opublikował w 2020 r. pracę, której **celem było przedstawienie danych o bezpośredniej ochronie (tj. ochronie indywidualnej, niezależnie od ochrony populacyjnej) przed nowotworami związanymi z HPV w Holandii (National Institute for Public Health and the Environment. Ministry of Health, Welfare and Sport. Projected direct benefit of vaccination against HPV-related cancer in The Netherlands, January 2020).** Brano pod uwagę nowotwory szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu, jamy ustnej i gardła u kobiet oraz nowotwory piersi, odbytu oraz jamy ustnej i gardła u mężczyzn.

Praca porównuje wszystkie 3 dostępne szczepionki przeciwko HPV (2-, 4- i 9-walentną, odpowiednio HPV2v, HPV4v i HPV9v) i obejmuje trzy rodzaje danych:

- 1) Opis rocznej zapadalności na choroby szyjki macicy oraz raka pochwy, sromu, odbytu, piersi oraz jamy ustnej i gardła na 100 tys. kobiet lub mężczyzn w Holandii, z podziałem na odpowiednie typy HPV.
- 2) **Oszacowanie bezpośredniej korzyści w zakresie ochrony przed chorobami szyjki macicy i innymi nowotworami związanymi z HPV na 100 tys. zaszczepionych dziewcząt, z podziałem na szczepionki HPV i odpowiednie typy HPV.**
- 3) **Oszacowanie bezpośredniej korzyści w zakresie ochrony przed nowotworami związanymi z HPV na 100 tys. zaszczepionych chłopców, z podziałem na szczepionki HPV i odpowiednie typy HPV.**

Aby uzyskać ogólne korzyści ze szczepienia, sumowano oczekiwany wzrost liczby lat życia w zaszczepionej kohorcie, składającej się ze 100 tys. dziewcząt i 100 tys. chłopców zaszczepionych w wieku 9 lat, dla każdej z dostępnych szczepionek przeciwko HPV. Ta sumaryczna miara uwzględniała różnice we frakcjach etiologicznych i atrybucjach genotypów nowotworów związanych z HPV, a także różnice w częstości występowania, dystrybucji wiekowej i śmiertelności z powodu różnych nowotworów związanych z HPV.

	<p>W wyniku oszacowania bezpośredniej korzyści każdej ze szczepionek przeciw HPV w odniesieniu do choroby szyjki macicy oczekuje się, że szczepionka HPV9v zmniejszy liczbę diagnoz CIN2/3 o 82–86% i o 87% przypadków raka szyjki macicy. Dla porównania oczekuje się, że szczepionka HPV2v zmniejszy liczbę rozpoznań CIN2/3 o 74-78%, a przypadków raka szyjki macicy o 83%, natomiast szczepionka HPV4v zmniejszy liczbę rozpoznań CIN2/3 o 60-70%, a przypadków raka szyjki macicy o 73%.</p> <p>Bezpośrednie korzyści w zakresie ochrony przed rakiem szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia, odbytu oraz jamy ustnej i gardła oszacowano łącznie, obliczając liczbę lat życia uzyskanych w kohorcie 100 tys. zaszczepionych dziewcząt lub chłopców.</p> <p>Dla poszczególnych szczepionek przeciwko HPV podano następujące wyniki oczekiwanego wzrostu liczby lat życia w zaszczepionej kohorcie, składającej się ze 100 tysięcy dziewcząt i 100 tysięcy chłopców zaszczepionych w wieku 9 lat:</p> <p>HPV2v: 8 110 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych dziewcząt + 1 583 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych chłopców = 9 693 zyskanych lat życia w całej zaszczepionej kohorcie</p> <p>HPV4v: 7 231 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych dziewcząt + 1 528 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych chłopców = 8 759 zyskanych lat życia w całej zaszczepionej kohorcie</p> <p>HPV9v: 8 486 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych dziewcząt + 1 623 zyskanych lat życia na 100 tys. zaszczepionych chłopców = 10 109 zyskanych lat życia w całej zaszczepionej kohorcie.</p> <p>Powyższe wyniki skłoniły autorów pracy do sformułowania wniosku, w którym przewidują, że szczepionka HPV9v umożliwi zyskanie o 4,3% więcej lat życia niż szczepionka HPV2v, która z kolei umożliwi zyskanie o 10,7% więcej lat życia niż szczepionka HPV4v.</p>
<p>Rozdz. 4.2.2.1., str. 58-61 (uwagi do dodatkowych informacji dotyczących skuteczności)</p>	<p>W latach 2008-2012 szczepionka Cervarix była stosowana w programie szczepień powszechnych dziewczynek w wieku 12-13 lat i w szczepieniach wychwytyjących do 18 r.ż. w Szkocji i Anglii. W listopadzie 2021 r. czasopismo Lancet opublikowało wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego wpływu krajowego programu szczepień przeciwko HPV w Anglii na występowanie raka szyjki macicy (RSM) i śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN3). Agencja przytoczyła wyniki tego badania w AWA na str. 61 (Falcaro 2021 (Anglia – Cervarix)).</p> <p>Wobec tego warto przytoczyć jeszcze wyniki badania przekrojowego opublikowanego w 2017 roku (Kavanagh K. et al. Changes in prevalence of human papillomavirus following national bivalent</p>

human papillomavirus vaccination programme in Scotland: 7 years cross-sectional study. Lancet Inf Dis 2017; 17;1293-302), oceniającego efekty programu szczepień w Szkocji, w którym potwierdzono:

- **zmniejszenie ryzyka zakażeń HPV 16 i 18 o 89,1%** oraz
- **zmniejszenie ryzyka zakażenia HPV 31, 33 i 45 (ochrona krzyżowa) o 79–93,8%**.

W 2019 r. w czasopiśmie BMJ opublikowano kolejne wyniki czteroletniego programu szczepień szczepionką Cervarix w Szkocji (Palmer T. et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ, 2019; 365: I 1161 oraz Duże korzyści powszechnego szczepienia przeciwko HPV – omówienie artykułu Palmer T. et al. Medycyna Praktyczna

<https://www.mp.pl/szczepienia/przegląd/hpv/207359,duze-korzysci-powszechnego-szczepienia-przeciwko-hpv>). W porównaniu z

nieszczepionymi kobietami urodzonymi w 1988 roku, **u kobiet zaszczepionych** (rocznik 1995, 1996) stwierdzono niezależne od typu HPV:

- **zmniejszenie częstości wykrywania CIN 3+ o 89%** (95% CI: 81–94) oraz

- **zmniejszenie częstości wykrywania CIN 2+ o 88%** (95% CI: 83–92).

Zmniejszenie częstości występowania CIN zaobserwowano również u kobiet nieszczepionych (rocznik 1995 i 1996), **co prawdopodobnie wynika z odporności zbiorowiskowej.**

Autorzy badania sformułowali wniosek, że przy wysokim poziomie zaszczepienia powszechne **szczepienie dziewcząt w wieku 12-13 lat szczepionką Cervarix spowodowało znaczne zmniejszenie częstości występowania zmian śród nabłonkowych szyjki macicy, a u kobiet nieszczepionych widoczny był efekt odporności zbiorowiskowej.**

W komentarzu do powyższej publikacji (Brotherton J. The remarkable impact of bivalent HPV vaccine in Scotland. BMJ 2019;365: I 1375), Julia Brotherton (VCS Population Health, Australia) określiła tę redukcję zmian neoplastycznych wysokiego stopnia jako ogromną i potwierdzającą skuteczność ochrony krzyżowej przed chorobami wywołanymi przez typy HPV 31,33 i 45, które nie są zawarte w szczepionce oraz uzyskanie odporności zbiorowiskowej w szczepionych kohortach dziewcząt. Bazując na opublikowanych wynikach badania, autorka komentarza zauważyła również, że **szczepionka 2-walentna może zapewniać ochronę porównywalną do szczepionki 9-walentnej.**

* 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

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

--	--

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