

*Dyż. Przewodnicząca
Makusiewicz W
20 02 14*

załącznik nr 1 do Zarządzenia
Prezesa AOTM nr 18/2012

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	BIP – 351, analiza AOTM-OT-4350-33/2013
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku: Synflorix, kod EAN 5909990678075 we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Adam Jurgilewicz.....

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

BIP – 351, analiza AOTM-OT-4350-33/2013 Czego dotyczy DKI:

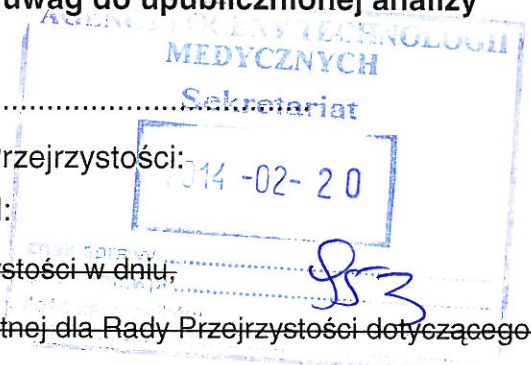
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)



UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, ~~mój małżonek/ moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴~~, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Jestem pracownikiem firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. na stanowisku Dyrektora Medycznego.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁴ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 6. Str. 25 (opinia eksperta nr 3)	<p>1. Szczepionka 11-walentna, w której skład wchodził (poza 10 serotypami zawartymi w PHiD-CV) Serotyp 3 był to zupełnie inny preparat, w którym wszystkie 11 serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> skoniugowanych było do jednego nośnika białkowego (białko D)¹ Producent szczepionki 11-walentnej zrezygnował z serotypu 3 oraz z koniugacji wszystkich 10 serotypów do jednego nośnika białkowego. Dostępna obecnie na rynku szczepionka 10-walentna zawiera 10 serotypów i 3 nośniki białkowe.²</p> <p>2. Szczepionka 13-walentna, w oparciu o badania immunogenności w odniesieniu do szczepionki 7-walentnej, została zarejestrowana w USA (FDA) i Europie (EMA) we wnioskowanym składzie 13 serotypów (w tym 3) i tym samym zapewnia czynne uodpornienie przed 13 serotypami w niej zawartymi (w tym przed serotypem 3)³</p> <p>3. Powszechne szczepienie przeciw pneumokokom z wykorzystaniem szczepionki PCV13 wprowadzono w UK w kwietniu 2010 r. (schemat 2+1), pierwsze efekty szczepień w postaci spadku zapadalności na IChP, wywołaną przez dodatkowe serotypy zawarte w PCV13 (a nie zawarte w PCV7), zaobserwowano już w rok od rozpoczęcia szczepień PCV13. Pierwsze doniesienia o skuteczności szczepionki 13-walentnej pochodzące z Wielkiej Brytanii wykazały 78% (95% CI: 18-96%) i 77% (95% CI: 38-91) skuteczność dawki przypominającej podawanej po 2. r.ż. Skuteczność w redukcji zapadalności na IChP w grupie dzieci < 2. r.ż. wywołaną przez serotypy 1 i 3 wynosiła odpowiednio 62% i 66% - ze względu na niewystarczającą liczbę przypadków wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej.⁴</p> <p>4. Sytuacja epidemiologiczna w Wlk. Brytanii, a tym samym skuteczność profilaktyki przeciw pneumokokowej, jest monitorowana na bieżąco. Informacje na temat skuteczności PCV13, w tym także skuteczności wobec 6 dodatkowych serotypów zawartych w PCV13, a nie zawartych w PCV7) dostępne są na stronie Internetowej Health Protection Agency: http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListDate/Page/1281953376263</p> <p>5. Badanie przeprowadzone przez Kaplana i wsp. w 8 szpitalach pediatrycznych w USA wykazało, że po wprowadzeniu szczepionki PCV13 w 2010 r. do kalendarza szczepień w USA hospitalizacja z powodu IChP wywołaną przez 13 serotypów zawartych w szczepionce spadła o 57% w 2011 r. w porównaniu z latami 2007-2009. Ponadto, hospitalizacja z powodu IChP wywołanej przez serotypy 19A, 7F i 3 spadła odpowiednio o 58%, 54% i 68%.⁵</p> <p>Podsumowując, dowody na temat skuteczności szczepionki PCV13 wobec 6 dodatkowych serotypów, jak również serotypu 3 pochodzą z Wielkiej Brytanii i USA i dotyczą schematu 2+1, jak i 3+1. Ponadto, szczepionka 13-walenta została zarejestrowana w oparciu o kryterium non-inferiority także w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów niezawartych w PCV7, także w odniesieniu do serotypu 3.</p> <p>Referencje: 1. Prymula R. <i>Lancet</i>. 2006;367:740-748. 2. ChPL Synflorix 3. ChPL Prevenar 13 4. Miller E. <i>Vaccine</i> 29 (2011) 9127- 9131 5. Kaplan SL <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013;32: 203-207</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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
rozd. 2.6 str. 37	<p>„Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających wpływ dodatkowych antygenów obecnych w PCV13 na efekty zdrowotne (...)”</p> <p>Komentarz:</p> <ol style="list-style-type: none">W Wlk. Brytanii PCV7 została wprowadzona do powszechnych szczepień w 2006 r. (schemat 2+1). Już w rok od wprowadzenia (2010 r.) PCV13 zamiast PCV7 zaobserwowano dalszy spadek zapadalności na IChP.¹Podobny efekt zaobserwowano również w Urugwaju, gdzie PCV7 wprowadzono do powszechnych szczepień w 2008 r., po czym w 2010 zastąpiono PCV13. Tym razem, skuteczność PCV7 i PCV13 dotyczyła zapadalności na zapalenia płuc i ropniak opłucnej. Zastosowanie szczepionki o szerszym składzie serotypowym doprowadziło do dalszego spadku zapadalności na te dwie choroby w porównaniu do okresu, w którym szczepiono PCV7.^{2,3}W Kielcach powszechne szczepienie PCV7 w schemacie 2+1 rozpoczęto w 2006 r., w 2010 szczepionka 7-walentna została zastąpiona preparatem 13-walentynym. Już w pierwszym roku od rozpoczęcia szczepień PCV7 odnotowano 65% spadek hospitalizacji z powodu zapaleń płuc u dzieci < 1 r.ż. Natomiast w 2012 r. istotny statystycznie spadek zapadalności na pneumokokowi zapalenia płuc w grupie dzieci < 2 r.ż. wynosił już 96,5% vs. rok 2005, czyli przed rozpoczęciem szczepień PCV w Kielcach <p>Referencje</p> <ol style="list-style-type: none">http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListDate/Page/1281953376263Pirez MC et al. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2011; 30:1-6Pirez MC et al. <i>SLIPE 2011</i>Patrzalek M. <i>Siedmioletnia obserwacja bezpośrednich i pośrednich efektów masowych szczepień PCV7 a następnie PCV13 w schemacie 2+1 u dzieci na zapadalność na zapalenia płuc w Kielcach. Wykład wygłoszony podczas konferencji PTW, Lublin 24-26.10.2013 r.</i>

⁵ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

„Zarówno ocenianą szczepionkę PHiD-CV jak i szczepionkę PCV7 cechuje istotna immunogenność wobec serotypów 6A i 19A, których antygeny są nieobecne we wspomnianych szczepionkach, a obecne są w PCV13”

Komentarz:

- a. Szczepionki 10-walentna i 13-walentna, zgodnie z dokumentacją rejestracyjną, są wskazane do czynnego uodpornienia jedynie przed chorobą wywołaną przez serotypy w nich zawarte.^{1,2}
- b. Badanie immunogenności PCV13 vs. PCV7 prezentowane przez Kieningera i wsp. wykazało, że PCV7 indukuje istotnie mniej funkcjonalne przeciwciała wobec serotypu 19A w porównaniu do PCV13 (wartość w teście OPA 6,7 vs. 442). W badaniu przeprowadzonym przez Vesikariego i wsp. odnotowano również bardzo niską funkcjonalność przeciwciał wobec 19A indukowaną przez PHiD-CV w porównaniu do PCV7 (8,6 vs. 4,5).⁴ W opisanych powyżej badaniach oceniano także funkcjonalność przeciwciał wobec serotypu 6A. Szczepionka 13-walentna indukuje 10-krotnie bardziej funkcjonalne przeciwciała w stosunku do PCV7, szczepionka 10-walentna 2-krotnie mniej funkcjonalne w stosunku do PCV7 (41 vs. 83). To funkcjonalność przeciwciał, a nie ich stężenie, decyduje o skuteczności szczepionki, a powyższe wyniki wskazują, że jedynie włączenie serotypu do składu szczepionki może zapewniać ochronę przed chorobą wywołaną przez ten serotyp, co znalazło swoje odzwierciedlenie w Charakterystykach obu szczepionek.

rozd. 2.6 str.
37

Badania	Wartość OPA	
	19F	19A
PCV7 vs. PCV13³		
PCV7	165	6,7
PCV13	150	442
PCV7 vs. PHiD⁴		
PCV7	52	4,5
PHiD	149	8,6

Badania	Wartość OPA	
	6B	6A
PCV7 vs. PCV13³		
PCV7	1160	122
PCV13	744	1228
PCV7 vs. PHiD⁴		
PCV7	999	83
PHiD	457	41

Referencje

1. ChPL Prevenar 13
2. ChPL Synflorix
3. Kieninger DM et al. 2008 ICAAC: abstract 2638
4. Vesikari et al (2009) PIDJ 28: S66.

rozd. 2.6 str.
37

„Z dużym prawdopodobieństwem 3 dodatkowe antygeny zawarte w PCV13 miałyby istotny wpływ na obserwowaną efektywność praktyczną szczepień przeciw pneumokokom, wyższą od zastosowania PHiD-CV, ale wyłącznie przy spełnieniu następujących warunków: istotnym rozpowszechnieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami 6A, 19A i 3 *S. pneumoniae* (...)”

Komentarz:

- a. Polskie dane epidemiologiczne wskazują na istotną różnicę w pokryciu serotypów odpowiedzialnych za IChP w Polsce u dzieci < 2. r.ż. Szczepionka PHiD-CV pokrywa 63,3% a PCV13 81%, co oznacza, że dodatkowe 3 serotypy zawarte w PCV13 odgrywają istotną rolę w redukcji zapadalności na IChP w Polsce w tej grupie wiekowej. Ponadto, PCV13 pokrywa 62,4% serotypów odpowiedzialnych za zgony

	<p>z powodu IChP w Polsce we wszystkich grupach wiekowych, a PHiD-CV pokrywa 38,8% tych serotypów. Wśród serotypów odpowiedzialnych za zgony w Polsce wiodącym jest serotyp 3. Podobnie sytuacja wygląda w odniesieniu do serotypów niewrażliwych na penicylinę w grupie wiekowej < 5. r.ż. – PCV13 pokrywa 100% tych serotypów, natomiast PHiD-CV 81,8%.¹</p> <p><i>Referencje</i></p> <p>1. <i>Inwazyjna choroba pneumokokowi w Polsce w latach 2008-2012. Wybrane dane KOROUN</i> WWW.koroun.edu.pl</p>
<p>rozdz. 2.6 str. 37</p>	<p>„Istnieją dowody na to, że obecność białka D w szczepionce PHiD-CV może przełożyć się na wyższą redukcję występowania objawów zakażeń (przede wszystkim ostrego zapalenia ucha środkowego)”</p> <p>Komentarz: Zgodnie z ChPL PHiD-CV: „Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce lub przed bezotoczkowymi szczepami <i>Haemophilus influenzae</i>.” Zarówno w badaniu COMPAS, jak i FinIP pierwszorzędowym punktem końcowym nie była ocena skuteczności szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu OZUŚ (w tym wywołanym przez nietypowalnego <i>H. influenzae</i>). Ponadto wyniki badania COMPAS wskazują na brak istotnej statystycznie redukcji występowania OZUŚ spowodowanego tym patogenem.</p>

* 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.



Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa (Polska)

Warszawa, dnia 01 czerwca/June 1st 2012 r.

Działając w imieniu Pfizer Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie (dalej: „Spółka”) niniejszym udzielam Panu Adamowi Jurgilewiczowi, Dyrektorowi Medycznemu Spółki, pełnomocnictwa do reprezentowania Spółki przed Agencją Oceny Technologii Medycznych (dalej: „Agencja”), w tym do podpisywania w imieniu Spółki wszelkich dokumentów kierowanych do Agencji.

Acting on behalf of Pfizer Polska Sp. z o.o. with its registered office in Warsaw (“the Company”) I hereby grant a power of attorney to Mr. Adam Jurgilewicz, Medical Director of the Company to represent the Company before the Agency for Health Technology Assessment (“the Agency”), including signing all documents to be addressed to the Agency.



Ofra Finmeser
Prezes Zarządu
Pfizer Polska Sp. z o.o.

