

AGENCJA OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH  
I TARYFIKACJI

2019 -09- 2 6

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. .... 4524 .....

liczba zał. .... 4524 .....

WYDZIAŁ OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Wpł. 2019 -09- 27 Wysł.

Nr rej. 258118

Z upoważnienia Prezesa

OT

Kierownik

Działu Programów Lekowych

Indygiła Czeczol

**Formularz zgłaszania uwag do raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz Podmiotu Odpowiedzialnego<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	OT.4320.3.2019
<b>Tytuł:</b>	Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki: Rotarix, szczepionka przeciw rotawirusom, żywa, zawiesina doustna we wskazaniu: „Profilaktyka zapalenia żołądka i jelit wywołanego zakażeniem rotawirusem”

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 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do raportu

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionego raportu:

..... MONIKA KLAUS PISKAŁA .....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionego raportu .....

Se P. J. Tarcza

WIL K. Stanciale

M. J. J. J.

do spraw

W. J. J. J.

Kierownik

Działu Programów Lekowych

Indygiła Czeczol

<sup>1</sup> 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

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 działalność 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.

Dyrektor ds. Farmakoekonomiki  
i Polityki zdrowotnej w MSD Polska

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
.....  
.....  
Jestem świadoma/ym odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

26.09.2019

*Monika Kława*

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

26.09.2019

*Monika Kława*

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez  
MONIKA KŁAWA  
PISKA MONIKA POLSKA  
DYSTRIBUCJA SP. Z O. O.  
Data: 2019.09.26 14:58:46  
CEST

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi		
Rozdział 3.4.2, Tab. 10, str. 25	<p>Proszę wskazać, czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Rotarix i Rotateq, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa?</p>	<p>W skuteczność obu szczepionek jest podobna i w warunkach europejskich wynosi 60-84% wobec biegunek RV 85 – 100% w przypadku biegunek o ciężkim przebiegu 84 – 100% w przypadku hospitalizacji]. Ochrona utrzymuje się co najmniej 3 – 4 lata, a więc w okresie największego ryzyka Mrukowicz J.: Medycyna Praktyczna Szczepienia, 2014, 4</p>	<p>Brak jest badań klinicznych head-to-head porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dla obu szczepionek: Rotarix i Rotateq. W ocenie skuteczności klinicznej danej szczepionki ważnym aspektem są aktualnie dostępne europejskie dane epidemiologiczne oraz dystrybucja i zmienność genotypów rotawirusa. Według najnowszego raportu EUOROTANET w Niemczech i Wielkiej Brytanii (kraje te posiadają powszechne programy szczepień przeciwko rotawirusom w oparciu o szczepionkę monowalentną RV1 szczep RIX4414 genotyp G1P[8]) odnotowano spadek liczby infekcji wywołanych przez genotyp G1P[8] przy równoczesnym wzroście bezwzględnej liczby detekcji rotawirusa G2P[4]. W sezonie epidemicznym 2016/17 genotyp G2P[4] odpowiadał za 79% infekcji o etiologii rotawirusowej w Wielkiej Brytanii, a 40% wszystkich próbek pochodziło od dzieci w wieku 2-4 lat. [Raport EUOROTANET 2017, <a href="https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept_2017_Final.pdf">https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2019/03/EuroRotaNet_report-Sept_2017_Final.pdf</a>]</p>
Rozdział, 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy str. 42	<p><b>„Ochrona utrzymuje się co najmniej 3 – 4 lata, a więc w okresie największego ryzyka”</b></p> <p>Wg CHPL Rotarix w badaniu klinicznym przeprowadzonym w Azji potwierdzono skuteczność utrzymująca się do 3. roku życia. [CHPL Rotarix]. Wg CHPL Rotateq w badaniu kontrolnym (USA) wykazano skuteczność w zapobieganiu zapaleniu żołądka i jelit wywołanego zakażeniem RV potwierdzono do 7 r.ż. [CHPL Rotateq].</p> <p><b>„Dane dotyczące skuteczności ocenianej w badaniach randomizowanych dostępne są dla okresu do 3 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki Rotarix® oraz do 2 lat po szczepieniu w przypadku szczepionki RotaTaq®. Zgodnie z ChPL w badaniach obserwacyjnych dla szczepionki Rotarix® wykazano jej efektywność w okresie obserwacji do 5 lat. Nie odnaleziono danych dotyczących okresu utrzymywania się ochrony poszczepiennej. Należy jednak zaznaczyć, iż, zgodnie z danymi epidemiologicznymi, ryzyko ciężkiego RVGE jest największe w pierwszych 5 latach życia dziecka i większość hospitalizacji z powodu RVGE dotyczy właśnie tej grupy wiekowej.”</b></p> <p>Zgodnie z CHPL Rotateq badanie Finnish Extension Study (FES) obejmowało grupę 20 736 pacjentów włączonych uprzednio do badania REST. Niemowlęta były obserwowane przez okres do 3 lat od momentu zaszczepienia w ramach badania FES. Ponadto wg CHPL Rotateq w badaniu kontrolnym (USA) potwierdzono skuteczność w zapobieganiu zapaleniu żołądka i jelit wywołanego zakażeniem RV do 7 r.ż. [CHPL Rotateq].</p>		

	<p>Wg CHPL Rotarix w badaniu klinicznym przeprowadzonym w Azji potwierdzono skuteczność utrzymująca się do 3. roku życia. [CHPL Rotarix].</p>
<p>Wyniki analizy klinicznej dla porównania Rotarix vs RotaTeq. Porównanie pośrednie str. 52</p>	<p>Należy wyraźnie wskazać, że przeprowadzone porównanie pośrednie w ramach analizy klinicznej produktu Rotarix <u>jest obciążone znaczną niepewnością wyników ze względu na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różny skład genotypowy szczepionek,</li> <li>• różne punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych (m.in. różne skale służące do oceny stopnia nasilenia objawów RVGE: 20-stopniowa skala Vesikari w badaniach klinicznych dla Rotarix® i 24-stopniowa skala Clark'a w 4 na 5 badań RotaTeq®),</li> <li>• konieczność wykonania porównania pośredniego metodą opracowaną przez Buchera i wsp. (1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).</li> </ul> <p>Porównanie pośrednie prezentowane w przedstawionej analizie Wnioskodawcy niesie ze sobą szereg poważnych ograniczeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przy ocenie stopnia ciężkości objawów RVGE w badaniach dla szczepionki Rotarix® korzystano z 20 punktowej skali Vesikari, natomiast w badaniach dotyczących szczepionki RotaTeq® posługiwano się 24 punktową skalą Clarka. Przyjęcie w obu skalach innych kryteriów oraz punktacji w ramach poszczególnych parametrów powoduje, iż skale te nie są równoważne. Różne definicje punktu końcowego powodują, że biegunka rotawirusowa w poszczególnych badaniach może oznaczać inny stan kliniczny.</li> <li>2. Utajnienie wyników klinicznych uzyskanych na podstawie publikowanych danych poddaje w wątpliwość ich wiarygodność.</li> </ol> <p>Ponadto należy podkreślić, iż porównanie pośrednie przeprowadza się przez wspólną kontrolę w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób randomizację oryginalnie przydzielonych grup chorych. Warunkiem koniecznym do przeprowadzenia porównania pośredniego jest założenie, że populacje włączone do poszczególnych badań i ich metodologia są porównywalne. Z tego względu zawsze należy indywidualnie rozważyć możliwość wykorzystania tej metody. <b>Różnice w metodologii, pomiarze wyników i charakterystyce populacji włączonych do badań dotyczących porównywanych interwencji mogą być powodem błędnych wniosków.</b></p>

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

## 2. Uwagi do analiz Wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

<sup>6</sup> 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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

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

