



Rekomendacja nr 53/2014

z dnia 24 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) 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)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) 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),

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badań RCT, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom, również w opinii ekspertów klinicznych jest pilna potrzeba zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec adekwatnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce.

Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w wieku senioralnym, co ma istotne znaczenie w szczególności w odniesieniu do rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną.

Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Synflorix cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]
Proponowana kategoria dostępności: dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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), [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową, a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteriemia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów do spraw Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 roku życia wynosi 19/100 tys., a do 5 roku życia – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat 5,8/100 tys.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - Pneumococcal Conjugate Vaccine) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13 oraz dziesięciowalentna PHiD-CV.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią zdrowe niemowlęta w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 6. miesiąca życia (predysponowane do zastosowania pełnego schematu szczepień, 3+1 w przypadku indywidualnych szczepień).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w ramach niniejszej analizy pominięto również niemowlęta i dzieci w wieku od 2. miesiąca życia do 5. roku życia z grup wysokiego ryzyka, gdyż wśród nich realizowane są szczepienia przeciw pneumokokom w ramach Programu Szczepień Ochronnych.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku na około 330 tys w skali roku.

Opis wnioskowanego świadczenia

Synflorix jest to polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom. Należy do grupy farmakoterapeutycznej: szczepionki przeciw pneumokokom, o kodzie ATC: J07AL52. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 11,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 41,2 3 mikrogramy

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 51,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V1,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 141,2 1 mikrogram
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C1,3 3 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F1,4 3 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F1,2 1 mikrogram

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* należą: szczepionki przeciw pneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*, poza wnioskowaną technologią wyróżnia się:

- Pneumovax 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 roku życia i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ewentualna konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Pneumo 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 roku życia i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ewentualna konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci od 2 miesiąca życia do 5 roku życia, maksymalnie 3 dawki + dawka uzupełniająca
- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci od 6 tygodnia życia do 5 roku życia, maksymalnie 3 dawki + dawka uzupełniająca.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna PHiD-CV w schemacie 3+1 była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: zapalenia płuc według definicji WHO o 23%, bakteryjnego zapalenia płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% w okresie obserwacji 33 miesiące (średnia). PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w PHiD-CV lub przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność 19%) w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji wynoszącym 33 miesiące (średnia).

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki do 6 miesiąca życia) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna w porównaniu ze szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odsetka dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$, mierzone w teście ELISA) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 (mierzoną w teście OPA) przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F), jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej).

PHiD-CV w schemacie 3+1 była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowało nosicielstwo pneumokoków w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych.

PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu z PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie), PHiD-CV jest podobnie immunogenna, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem istotnego statystycznie większego ($p < 0,05$) odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. i 19A. w schemacie 3+1.

W porównaniu PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 miesiąca życia (porównanie pośrednie), zastosowanie PHiD-CV istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygeny serotypu pneumokokowego 5, 6B i 23F. Obie szczepionki PHiD-CV i PCV13 indukowały u podobnego odsetka zaszczepionych dzieci produkcję zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA dla antygenów pneumokokowych serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C. i 19F.

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13 istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał anty-7F oraz istotnie statystycznie zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-6B, anty-18C i anty-23F. PHiD-CV w odniesieniu do PCV13 była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonych w teście OPA przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F.

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. PHiD-CV istotnie statystycznie zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał anty-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anty-7F, anty-18C, anty-19F, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Szczepienie PHiD-CV wiązało się z istotnie statystycznie mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-6B, anty-23F, oraz z istotnie statystycznie większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał anty-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14 i anty-18C.

PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej immunogenna w porównaniu z PCV13, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonych w teście OPA oraz do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 6 A i 19A (szczepionka PHiD-CV nie zawiera wymienionych serotypów).

PHiD-CV okazała się równie immunogenna, co szczepionka PCV13, jedynie w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku antygeny serotypu 19A w składzie PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w PHiD-CV oraz serotypem 19A.

obecnym w PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

Podsumowując zestawienie wyników porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 wykazało, że istotna klinicznie różnica w immunogenności mierzonej w teście ELISA i OPA porównywanych szczepionek dotyczyć będzie prawdopodobnie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 1., 4., 6B., 9V., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz 7F. i 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV.

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia (porównanie pośrednie) istotnie statystycznie zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) odnośnie do immunogenności mierzonej w teście ELISA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F.

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13, nie wpływało istotnie statystycznie na immunogenność mierzoną w teście OPA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F).

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z istotnie statystycznie mniejszą immunogennością mierzoną średnią geometryczną stężenia przeciwciał: anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej stężenia (GMC) pozostałych przeciwciał: anty-1 i anty-4, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Zastosowanie PHiD-CV w porównaniu z PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-9V i anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-14, anty-18C i anty-19F, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wykazano istotnie statystycznie mniejszą immunogenność PHiD-CV w porównaniu z PCV13, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 6A.

PHiD-CV w odniesieniu do PCV13, była istotnie statystycznie mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A (PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów).

Brak istotnych statystycznie różnic odnośnie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F. obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w szczepionce PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Wykazano istotnie statystycznie większą immunogenność PHiD-CV w odniesieniu do PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A.. Uzyskany wynik może być efektem istotnych statystycznie heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej, opisane powyżej.

Podsumowując w ramach zestawienia wyników porównania pośredniego PHiD-CV i PCV13, istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 7F., 18C., 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV, 6B., 9V., 14., 23F., 6A., 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz brak różnic w odniesieniu do serotypów 1. i 4.

PHiD-CV w zestawieniu z PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę), okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 23F., 3., 6A. i 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV w zestawieniu z PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13, mierzonej w teście ELISA produkcją minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał.

PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna w porównaniu z PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych, wspólnych dla obu szczepionek (PHiD-CV i PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał.

Skuteczność praktyczna

Skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 / 3+1 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki 25,2%) w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia, zakres 15-35 miesięcy). Obserwowano trend w kierunku większej skuteczności PHiD-CV (NS, $p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki 13,5%).

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Synflorix, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki zalicza się: ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lata), senność, drażliwość, utratę łaknienia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ukłucia, gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę $> 40^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ukłucia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne. Bardzo rzadko ($< 1/10000$) natomiast występuje obrzęk naczynio-ruchowy i anafilaksja.

PHiD-CV w schemacie 3+0 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie) jest porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczna i dobrze tolerowana, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki.

W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ($p < 0,0001$), drażliwość ($p < 0,0001$) i utratę apetytu ($p < 0,0001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej PHiD-CV w porównaniu z grupą otrzymującą szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

W porównaniu PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie), nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w okresie 4 dni od podania 4 dawki, w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C , drażliwość, utratę apetytu ospałość.

W odniesieniu do występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$): mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie płuc.

W grupie przyjmującej PHiD-CV w schemacie 3+1, w odniesieniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich działań niepożądanych było podobne w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu oraz nieżytu żołądka i jelit, zapalenia oskrzelików, odwodnienia, przełomu astmatycznego, niedrożności oskrzeli, zapalenia oskrzeli, w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych.

PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu z PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie), wywołała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p = 0,001$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$), drażliwości ($p < 0,0001$), utraty apetytu ($p = 0,0003$), ospałości ($p = 0,0008$).

Szczepionka podawana w trzech dawkach w grupie badanej w odniesieniu do szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.

Stosowanie 4 dawki PHiD-CV w porównaniu z 3 dawką PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ($p = 0,0009$), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p = 0,046$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,002$), ospałości ($p = 0,02$).

Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

Porównanie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 miesięcy życia (porównanie pośrednie), wykazało, że obie szczepionki mają zbliżone działanie w zakresie częstości występowania: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz ospałości, drażliwości, utraty apetytu lub gorączki po każdej dawce szczepionki, jak również występowania bólu w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki. PHiD-CV, w porównaniu z PCV13, wywoływała istotnie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

Porównanie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 miesięcy życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiąca życia (porównanie pośrednie), wykazało, że zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce w stosunku do zastosowania PCV13 w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych działań niepożądanych, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata

apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

W porównaniu PHiD-CV z PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę), PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych działań niepożądanych tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po podaniu 3 dawek.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki Synflorix z brakiem szczepienia oraz ze szczepionką Prevenar 13 wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

[REDAKTION]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* wśród zdrowych niemowląt rozpoczynających cykl szczepień w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, w kolejnych trzech latach refundacji.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu [REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTION]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, wydane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN 2011), Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (2010), Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI 2013), World Health Organization (WHO 2012).. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 miesiącu życia oraz dawkę uzupełniającą w 12-18 miesiąca życia W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 miesiącu życia, dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje refundacyjne. Nowozelandzki Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2013) informuje, że z dniem 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień. Natomiast australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2009) wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat

stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2013r. (znak: MZ-PLR-460-20125-2/KB/13), w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix, kod EAN 5909990678075, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r w sprawie oceny leku Synflorix (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).

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r w sprawie oceny leku Synflorix (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)
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-33/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) 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). Analiza weryfikacyjna.