



Rekomendacja nr 133/2014

z dnia 26 maja 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13,
szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa,
skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawieszina do
wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod
EAN: 5909990737420**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar 7 przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar 13 wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.

Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7, dla wszystkich wspólnych serotypów obu szczepionek wskazywały porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej.

Światowa Organizacja Zdrowia zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko dwoinkom zapalenia płuc. Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania szczepionki Prevenar 13 ze środków publicznych.

Polscy eksperci wskazują na pilną potrzebę zwiększenia dostępności szczepionek przeciwko pneumokokom, a docelowo wprowadzenia powszechnych szczepień. Ma to istotne znaczenie wobec rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną.

Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce Prevenar 13 jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHP) w grupie wiekowej poniżej 2. roku życia oraz 95 % szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 roku życia.



Serotyp 19A – zawarty tylko w szczepionce Prevenar 13 – jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IPCh u dzieci poniżej 5 roku życia. Jest to serotyp penicylino- i wielolekooporny.

Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowań nie tylko w populacji szczepionej, ale i populacji nieszczepionej. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do osób starszych i noworodków poniżej 6 tygodnia życia.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawieszina do wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod EAN: 5909990737420, wnosi o warunki objęcia refundacją: [redacted] dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

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 World Health Organization i Pediatricznego 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Prevenar 13 jest to szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana), 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A 2,2 mikrogramy

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B 4,4 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F 2,2 mikrogramy
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F 2,2 mikrogramy

Serotypy są skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ i adsorbowanym na fosforanie glinu (0,125 mg glinu). Występuje w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, domięśniowo.

Zarejestrowane wskazania to:

- Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia.
- Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia należą: szczepionki przeciw pneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie prócz wnioskowanej technologii dostępna w Polsce jest jedna szczepionka przeciwko *S. pneumoniae*:

- Synflorix (*Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum*), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana jest zalecana u dzieci do 5 roku życia, max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki Prevenar 13. Wszystkie odnalezione badania dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13. Analizę immunogenności szczepionki, przytoczono w oparciu o dokumentację rejestracyjną Prevenar 13 opublikowaną przez European Medicines Agency i Food and Drug Administration.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po 3 dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień 3+1

Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 wyniósł od 63,5% do 99,3% w zakresie wszystkich 13 serotypów. Odsetek dzieci u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał był istotnie mniejszy wobec dwóch serotypów wspólnych (6B i 9V) w grupie osób przyjmujących PCV-13 w porównaniu z grupą osób przyjmujących PCV-7. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla trzeciego [-29,3% (95% CI: -36,2; -22,4)] z 6 serotypów zawartych tylko w PCV-13 w porównaniu do PCV-7. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi wobec pozostałych serotypów.

W badaniach dotyczących porównania średnich geometrycznych mian przeciwciał po 3 dawce szczepionki, wykazano istotną różnicę w grupie PCV-13 w porównaniu do PCV-7. W grupie przyjmującej szczepionkę PCV-13 wykazano istotnie mniejsze GMT w zakresie 3 wspólnych serotypów, 4: 0,67% (95%CI: 0,47; 0,96), dla serotypu 6B: 0,64% (95%CI:0,44; 0,93) oraz dla serotypu

14C: 0,64% (95%CI: 0,42; 0,98). Dla pozostałych serotypów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami. W obu badaniach najwyższą średnią geometryczną miana przeciwciał odnotowano dla serotypów 9V i 14C, natomiast najniższą dla 19F. Najniższą średnią geometryczną GMT wobec serotypów zawartych w PCV-13 zaobserwowano dla serotypów 1,3 i 5.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po dwóch dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień 2+1

Ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 odnotowano u 79,6% do 98,5% dzieci wobec 10 z 13 serotypów. Niższy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał odnotowano dla 3 serotypów (6B, 23F i 3) – od 27,9% dla serotypu 6B do 73,8% dla serotypu 3. Wyższe stężenie przeciwciał zaobserwowano podczas szczepienia PCV-13 w 3. i 5. miesiącu życia w porównaniu ze szczepieniem w 2. i 4. miesiącu życia. Wzrost średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3 odnotowano po podaniu 3 dawki szczepionki.

Zarówno po cyklu podstawowym szczepienia jak i dawce uzupełniającej odnotowano wysoki odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał (ponad 90%). Najniższe średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) dla serotypów 1,3, 5 i 19A zaobserwowano po szczepieniu podstawowym, natomiast po dawce uzupełniającej średnie geometryczne mian przeciwciał aktywnych biologicznie były najniższe dla serotypów 1, 3 i 19F.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 przed podaniem dawki uzupełniającej

Odpowiednio dla 4 serotypów: 4, 9V, 18C i 23F zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych przed podaniem dawki uzupełniającej. Dla serotypu 19A odnotowano najwyższy odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów dodatkowych przed podaniem dawki uzupełniającej a najniższy natomiast dla serotypu 3 (od 14% do 34%). Dla wszystkich dodatkowych serotypów zaobserwowano spadek średnich geometrycznych stężeń, który najniższy był dla serotypu 3. Przejściowy spadek odsetka dzieci, u których utrzymane było ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 zaobserwowano przed podaniem dawki uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wobec serotypów było porównywalne pomiędzy grupami jednak nadal najniższe odnotowano dla serotypu 3. Dla wszystkich wspólnych serotypów w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 odnotowano porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej. Jeżeli chodzi o dodatkowe serotypy najniższe miano aktywnych biologicznie przeciwciał odnotowano dla serotypów 1, 3, i 5 oraz 19A. Średnie geometryczne mian przeciwciał miesiąc po otrzymaniu dawki uzupełniającej były wysokie dla wszystkich wspólnych serotypów i niższe dla kilku serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 (1, 3 i 5).

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po podaniu dawki uzupełniającej

Silną odpowiedź immunologiczną zaobserwowano po dawce uzupełniającej szczepionki PCV-13 – odnotowano wyższe stężenie przeciwciał niż po podstawowym cyklu szczepienia dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem 2+1 a 3+1. Indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał wobec wspólnych serotypów była podobna w obu grupach dzieci przyjmujących szczepionkę i wyniosła co najmniej 95%. U 98% dzieci wystąpiła odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów. W grupie osób przyjmujących szczepionkę PCV-13 w porównaniu do grupy PCV-7 zaobserwowano istotnie mniejszą średnią geometryczną mian przeciwciał aktywnych biologicznie dla 4 wspólnych serotypów (9V, 14, 18C i 23F). Pod względem dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, zaobserwowano silną odpowiedź po dawce uzupełniającej dla serotypów 7F i 6A, podczas gdy najłabszą dla serotypów 1, 3 i 5.

Skuteczność kliniczna PCV-7

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja szczepionek przeciw pneumokokom oparta jest na odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność niezabicie potwierdzono. Z uwagi na to, że nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej

wnioskowanej technologii medycznej, poniżej zestawiono kluczowe wyniki dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7.

Metaanaliza badań wykazała, że u dzieci które szczepiono w pierwszym półroczu życia szczepionką PCV-7 potwierdziła skuteczność szczepionki w zakresie: inwazyjnej choroby pneumokokowej (ZOMR, posocznicy, bakteriemii) spowodowanej przez serotypy szczepionkowe w 91% (95%CI: 79,96; $p < 0,00001$), inwazyjnej choroby pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego w 76% (95%CI: 22,92; $P = 0,02$), zapalenia płuc (rozpoznanie kliniczne, potwierdzone radiologiczne) - 20,5% (95%CI: 4,4; 34,0; $p = 0,02$); epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* w 57% (95%CI: 44; 67; $p < 0,00001$) oraz epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego - 6% (95%CI: 4; 7; $p < 0,0001$).

Skuteczność kliniczna PCV-7 vs. PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1

W odniesieniu do skuteczności klinicznej PCV7 vs. PCV 10 w zakresie inwazyjnej choroby pneumokokowej wykazano wysoką skuteczność obu szczepionek. Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 wyniosła 90% natomiast szczepionki PHiD-CV do 100% bez względu na serotyp *S.pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce jak i po otrzymaniu pełnego podstawowego cyklu szczepień. W zakresie zapalenia płuc wykazano 4% skuteczność szczepionki PCV-7 we wszystkich rozpoznaniach zapalenia płuc i aż 30% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO. Skuteczność PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61) w przypadku podejrzenia zapalenia płuc do 22% (95%CI: 5,71; 36,10) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG. Szczepionka PCV-7 w 48% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 6% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 51% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 34% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do OZUŚ kształtowały się nieco lepiej: PHiD-CV w 52,6% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 10% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 59% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 58% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Nie wykazano skuteczności klinicznej szczepionek PCV-7 i PHiD-CV w przypadku zapobiegania epizodom ZUS spowodowanym przez serotypy inne niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie szczepionki PCV-13 wiąże się z redukcją występowania dodatkowych serotypów o 74% (27 do 7). Dowiedziono, że szczepionka PCV-13 zmniejsza liczbę przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc o 16% u dzieci w wieku do 15 lat oraz o 32% ($p < 0,001$) u dzieci poniżej 2 roku życia w okresie szczepienia wyłącznie PCV-13 w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki. U dzieci z zapaleniem płuc w wieku do ukończenia 2 roku życia, zaobserwowano redukcję serotypu 19A (drugiego co do częstości występowania) na poziomie 88% po zastąpieniu PCV-7 przez PCV-13.

W Norwegii, wprowadzenie 7-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) w ramach programu szczepień ochronnych u dzieci w 2006 r., znacznie zmniejszyło częstość występowania IChP we wszystkich grupach wiekowych. U dzieci redukcja częstości występowania IChP spadła z poziomu 77/100 tys. w 2005 r. do 20/100 tys. w 2010 r. oraz do 8,1/100 tys. w roku 2012. Występowanie IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe PCV-13 zostało całkowicie wyeliminowane z 10/100 tys. w 2010 do 0/100 tys. w 2012 u dzieci w wieku do 2 roku życia. Po 1,5 roku od wprowadzenia szczepionki PCV-13 odnotowano redukcję częstości przypadków IChP spowodowanych przez serotypy szczepionkowe [25% (IRR=0,75; 95%CI: 0,60; 0,90)]. Po zmianie szczepionki 7-walentnej na 13-walentną w 2011 roku, występowanie serotypu 19A zostało zredukowane do zera. Od momentu wprowadzenia szczepionek pneumokokowych w ramach narodowego programu szczepień wykazano redukcję występowania IChP w populacji poniżej 5 roku życia, jak również w grupie pacjentów powyżej 5 roku życia. Zamiana szczepionki PCV-7 przez PCV-13 wiąże się ze zmniejszeniem zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych. Wskazuje to na

wysoką efektywność szczepionek 7- i 13-walentnej również w grupie osób niezaszczepionych w ramach efektu pośredniego.

Podsumowując, wykazano, że szczepionka PCV-13 istotnie wpływa na redukcję występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, w tym redukcję zachorowań wywołanych dodatkowymi serotypami zawartymi w 13-walentnej szczepionce. Wraz ze wzrostem wszczepialności spodziewana jest dalsza redukcja zachorowań oraz wzmocnienie efektu pośredniego w grupie osób niezaszczepionych.

Z uwagi na zbyt krótki czas obserwacji, który minął od wprowadzenia szczepionki PCV-13 (od 0,5 do 1,5) dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 mogą jeszcze nie odzwierciedlać rzeczywistego wpływu szczepionki na IChP. Wstępne wyniki badań nieeksperymentalnych potwierdzają skuteczność PCV-13 w zakresie: zapobiegania IChP spowodowanej przez wszystkie serotypy jak również serotypy szczepionkowe w grupie dzieci poniżej 2 lat, hospitalizacji z powodu zapalenia płuc oraz zapalenia ucha środkowego.

Dane dotyczące efektu odporności zbiorowiskowej szczepionki PCV-13 są bardzo wstępne z uwagi na bardzo krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-13 do powszechnych programów szczepień. Doniesienia konferencyjne wskazują na redukcję występowania IChP, we wszystkich grupach wiekowych powyżej 18 roku życia, spowodowaną przez wszystkie serotypy. Częstość występowania IChP spowodowana serotypem 19A była istotnie mniejsza w IV kwartale 2011 w porównaniu z latami 2006-2008, a serotypem 7F była istotnie statystycznie mniejsza u dorosłych w wieku 50-64 lata i powyżej 65 lat w porównaniu z okresem kontrolnym. Analiza dotycząca częstości występowania pneumokokowego zapalenia płuc u osób w wieku powyżej 18 lat przed i po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 wykazała, że po wprowadzeniu szczepień PCV-13 częstość występowania przypadków zapalenia płuc powodowanego przez 6 serotypów dodatkowych, uległa istotnej redukcji ($p < 0,002$) we wszystkich grupach wiekowych populacji dorosłych osób (od 36% w grupie powyżej 80 lat do 53% w grupie 18-49 lat).

W Polsce przeprowadzono badanie obserwacyjne, w którym analizowano wpływ szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę (*Patrzalek i wsp. 2012*). Po wprowadzeniu szczepień PCV-7 odnotowano 83% redukcję zachorowań w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat. W podgrupach wiekowych: 30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 lat odnotowano nieco mniejszy spadek zachorowań (odpowiednio 17%, 40% i 44%).

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z ChPL Prevenar 13

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Prevenar 13 zalicza się zmniejszenie apetytu, gorączkę; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat]). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: wymioty, biegunkę, wysypkę, gorączkę powyżej 39°C; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się drgawki (w tym drgawki gorączkowe), pokrzywkę lub wysypkę o charakterze pokrzywki, rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm oraz płacz. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne.

PCV-13 vs. PC7 w schemacie szczepień 2+1 oraz 3+1

Metaanaliza danych, w której skumowano wyniki niezależnie od stosowanego schematu szczepienia tzn. 3+1 oraz 2+1 wykazała, że po podaniu szczepionki PCV-13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 istotnie: częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72); po częściej (po 1. dawce) występował obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66), rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81), rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w

leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03).W zakresie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 nie wykazano różnic.

PCV-13 vs PHiD-CV poprzez wspólny komparator PCV7 po podstawowym cyklu szczepienia i dawce uzupełniającej (porównanie pośrednie)

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w obu schematach szczepienia. Wyniki dotyczące ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, również kształtowały się podobnie w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane: raportowano najczęściej w okresach:

- w trakcie podstawowego cyklu szczepienia,
- w okresie od 1 miesiąca po podstawowym cyklu szczepień od otrzymania dawki uzupełniającej,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 1 miesiąca,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 6 miesięcy.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia nasilenia nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 i 4 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,88 (0,81; 0,97); i 0,86 (0,79; 0,94).

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia, obrzęku i tkliwości/bólu w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $> 39^{\circ}\text{C}$ oraz utracie apetytu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia senności w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,89 (0,81; 0,99). Ponadto po podaniu 1. i 2. Wykazano że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia drażliwości [odpowiednio RR=0,94 (0,90; 0,99) i 0,93 (0,88; 0,99)]. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic statystycznych.

Według danych ze streszczeń Europejskiego Publicznego Raportu Oceniającego (EPAR – ang. *European Public Assessment Report*) dla produktu leczniczego Prevenar 13 najczęściej występujące działania niepożądane to: zaczerwienie oraz inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszony apetyt, drażliwość oraz niespokojny sen. Obie szczepionki mają podobny profil bezpieczeństwa.

Autorzy raportu dotyczącego działań niepożądanych występujących po szczepieniu opracowanego przez Therapeutic Goods Administration of Australia (TGA) uwzględnili 33 szczepionki, w tym również stosowanie szczepionek pneumokokowych. Według autorów szczepionka pneumokokowa jest podejrzana o wywołanie 1% możliwych, nieokreślonych działań niepożądanych oraz 17% ciężkich działań niepożądanych (badana grupa: 212 osób, 99% stanowią dzieci poniżej 7lat). Większość działań niepożądanych, zgłoszonych przez TGA ma łagodny i przemijający charakter.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 1-rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki Prevenar 13 z brakiem szczepienia oraz z szczepionką Synflorix wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiący życia do 2 lat – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1). W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego: koszty leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Prevenar 13, Synflorix), koszty pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, koszty leczenia sepsy pneumokokowej, koszt leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego zapalenia płuc, koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia ucha środkowego, koszt leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.)

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych systemowo produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), decyzji o wprowadzeniu finansowania szczepionki PCV-13 (Prevenar 13) w ramach refundacji aptecznej. Refundacją apteczną miałyby zostać objęte nowonarodzone dzieci w wieku do ukończenia 2 roku życia, niekwalifikujące się do programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka (dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku spełniające określone warunki). Szczepienia w ramach refundacji aptecznej nie miałyby charakteru obowiązkowego, a podstawowym zalecanym schematem szczepień byłby schemat 3 + 1 (cykl szczepień rozpoczynany do 6. miesiąca życia). Wielkość populacji docelowej obejmującej wszystkie osoby w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano w oparciu o skorygowane prognozy GUS dot. liczby urodzeń w Polsce w latach

2014 – 2028 (ok. 380 tys. dzieci w 2014 roku, do ok. 269 tys. dzieci w 2028 roku).

W analizie przyjęto 15-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2014 – 2028. Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego: koszty szczepionki PCV-13 w refundacji powszechnej, koszty zakupu szczepionki PCV-13 w programie szczepień w grupach ryzyka, koszty zakupu szczepionki PHiD-CV w programie szczepień w grupach ryzyka, wydatki na podanie szczepionki, koszty medyczne związane z zakażeniami pneumokokowymi.

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Prenevar 13 stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku do ukończenia 2 roku życia, niekwalifikujące się do programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa,

) wyniosą około:

wydatki z budżetu NFZ ponoszone tytułem finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa,

) wyniosą około:

Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, osobna grupa limitowa,) wyniosą około

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej zaproponował mechanizmy powodujące oszczędności wynikające z wprowadzenia

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnej Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego 2011, Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, Komentarz ekspertów do Programu Szczepień Ochronnych 2014, Opinia Stowarzyszenia Parasol dla Życia 2014, Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2013, World Health Organization 2012) dotyczących stosowania szczepionki PCV-13. Zalecane schematy szczepienia PCV13 między 6 tygodniem a 6 miesiącem życia to 3 dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 miesiącem życia. WHO zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wszechpialności i terminowości dawek.

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje refundacyjne: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2013 (Nowa Zelandia) – z dniem 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień. Australijski Rząd rekomenduje stosowanie szczepionki Prevenar 13 u dzieci poniżej 5 roku życia. Dawki szczepionki podawane są w 2., 4. i 6. miesiącu życia a dawka uzupełniająca podawana jest w 12. miesiącu życia. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2010 (Australia) rekomenduje włączenie szczepionki PCV13 do narodowego programu szczepień w celu zapobiegania IChP. Szczepionka ma zastąpić dotychczas stosowaną szczepionkę PCV-7. U dzieci zdrowych zaleca się podawanie szczepionki w schemacie 3+0 natomiast u dzieci z grup wysokiego ryzyka w schemacie 3+1. Po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia PCV7 rekomenduje się podanie PCV13 jako dawki uzupełniającej między 12-23 miesiącem życia. Francuski Haute Autorité de Santé 2010 który zaleca Prevenar 13 do włączenia na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem harmonogramów szczepień w populacji rekomendowanych przez Haut Conseil de la santé publique.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13.03.2014 r. (znak: MZ-PLR-460-16321-768/JM/14), w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawiesina do wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod EAN: 5909990737420 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 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom (kod EAN: 5909990737420) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom (kod EAN: 5909990737420) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-9/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa skoniugowana 13-walentna, adsorbowana) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza Weryfikacyjna