



Rekomendacja nr 62/2021

z dnia 31 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny produktu Infanrix hexa

we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt

i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa),

wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV),

poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) **pod warunkiem** uwzględnienia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka dotyczącego uzależnienia wysokości urzędowej ceny zbytu od zwrotu części uzyskanej refundacji podmiotowi zobowiązanemu do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod ww. warunkiem.

Uwzględniono, że wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają szczepienia dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i *Haemophilus* typ b, jednak nie wskazują preferowanego rodzaju szczepionki.

Wzięto pod uwagę również wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono porównanie bezpośrednie ze szczepionką pięcioskładnikową (5w1) – Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B, porównanie pośrednie ze szczepionką 5w1 – Pentaxim z monowalentną szczepionką przeciw WZW B oraz dodatkowo bezpośrednie porównanie ze szczepionką 6w1 – Hexacima. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała zbliżoną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa ocenianej technologii względem wybranych komparatorów.

Mając na względzie brak podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w efektywności klinicznej porównywanych szczepionek, ocena ekonomiczna została przeprowadzona



z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów.

Należy jednak zauważyć, że w niniejszej analizie komparatory powinny stanowić również aktualnie stosowane i refundowane szczepionki 3w1 (DTwP+HIB+IPV+HBV) oraz 4w1 (DTaP-IPV+HIB+HBV).

Podkreśla się ponadto, że stosowanie szczepionek wysokoskojarzonych wiąże się z mniejszą liczbą wizyt szczeniennych, a tym samym mniejszą liczbą podań szczepionki (5 vs 14 w podstawowym schemacie szczepień).

Jednocześnie z uwagi na wątpliwości dotyczące rzeczywistego wpływu na budżet pozytywnej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Infanrix hexa należałoby rozważyć uzupełnienie propozycji wnioskodawcy o mechanizm dzielenia ryzyka zobowiązujący producenta leku do zwrotu części uzyskanej refundacji po przekroczeniu ustalonego budżetu (pay-back).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu:

- Infanrix hexa, szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko Haemophilus influenzae typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk, 0,5 ml zawiesiny, kod EAN 5909990940455,

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej:

Problem zdrowotny

Błonica jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez bakterie zwane maczugowcami błonicy. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową lub w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorym lub nosicielem. W miejscach wniknięcia do organizmu bakterie wywołują martwicę tkanek, tzw. pseudobłony rzekome. Okres wylegania choroby trwa 2-5 dni. W latach pięćdziesiątych XX wieku w Polsce rejestrowano ok. 40 000 zachorowań i 3 000 zgonów rocznie. Sytuacja radykalnie zmieniła się po wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych w 1954 r. Obecnie w Polsce nie rejestruje się przypadków błonicy, jednak błonica wciąż występuje na świecie.

Tężec jest chorobą układu nerwowego, spowodowaną działaniem toksyny tężcowej (neurotoksyny) wytwarzanej przez laseczki tężca (z łac. Clostridium tetani). Ponad 80% przypadków to tężec

noworodków. Bakterie występują powszechnie w glebie, kurzu, wodzie oraz przewodzie pokarmowym zwierząt. Wrotami zakażenia mogą być uszkodzenia ciała związane z przerwaniem ciągłości tkanek, w tym również drobne, prawie niewidoczne skaleczenia. Objawy trwają średnio przez 8 dni. W Polsce dzięki obowiązkowym szczepieniom dzieci i młodzieży choroba ta została praktycznie wyeliminowana. Ostatni przypadek tężca noworodków zarejestrowano w 1983 roku. Wśród chorych obecnie dominują dorośli w wieku ponad 60 lat, od dawna nieszczepieni. U nich tężec przebiega wyjątkowo ciężko, często prowadząc do zgonu.

Krztusiec jest ostrą zakaźną chorobą układu oddechowego wywoływaną przez bakterie, tzw. pałeczki krztuśca. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową. W pierwszych tygodniach choroby objawy krztuśca są podobne do przeziębienia, tj. suchy kaszel, katar, stany podgorączkowe, zapalenie gardła. Następnie pojawiają się typowe i przedłużające się napady uciążliwego długotrwałego kaszlu, który często kończy się głośnym wdechem (zwanym pianiem), wymiotami lub bezdechem. Sam kaszel o różnym nasileniu może utrzymywać się wiele tygodni. Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień w 1960 roku, krztusiec był częstą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 1. roku życia. Obecnie w Polsce każdego roku rejestruje się około 2 000 – 4 000 zachorowań na krztusiec.

Poliomyelitis to ostra choroba zakaźna wywoływana przez poliovirusy. Zakażenia szerzą się głównie poprzez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem, kontakt ze skażonymi przedmiotami, spożywanie skażonych pokarmów, w wyniku nieprzestrzegania zasad higieny. Jeżeli poliovirusy dostaną się do ośrodkowego układu nerwowego, mogą wywoływać uszkodzenie nerwów, co może prowadzić do niedowładu lub porażenia mięśni. Chorują głównie dzieci do 5 roku życia. Objawy występują zwykle po 7-14 dniach od infekcji. Do głównych objawów należą: bóle głowy, poczucie ogólnego rozbicia, nieżyt żołądkowo-jelitowy, uczucie sztywności karku i pleców, podwyższona temperatura. U 1 na 200 zakażonych występują nieodwracalne porażenia. Wśród 5-10% osób z porażeniami dochodzi do porażenia mięśni oddechowych i zgonu. Po wprowadzeniu w 1988 r. Światowego Programu Eradykacji Poliomyelitis w ramach, którego odbywają się masowe akcje szczepień w krajach o słabszej infrastrukturze udało się ograniczyć liczbę zachorowań o 99%, z szacowanych 350 tysięcy w 1988 r. do 143 potwierdzonych zachorowań w 2019 r. W Polsce ostatni przypadek poliomyelitis miał miejsce ponad 40 lat temu.

Haemophilus influenzae typu b (Hib) – odpowiedzialne są za ciężkie zachorowania u dzieci do 5. roku życia. Najczęstszym źródłem zakażeń Hib jest bezpośredni kontakt z nosicielem lub chorą osobą. Objawy zakażenia Hib zazwyczaj przyjmują postać: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nagłośni, sepsy, zapalenia płuc, zapalenia szpiku kostnego, zapalenia stawów, ropowicy tkanki podskórnej. W Polsce przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciw Hib zakażenia Hib stanowiły przyczynę 25% wszystkich bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. Chorowało średnio 11 osób na 100 000 mieszkańców. Wprowadzenie do profilaktyki powszechnych szczepień przeciw zakażeniom Hib doprowadziło do spektakularnego spadku i prawie całkowitej eliminacji zachorowań w wielu krajach.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) to jedna z najgroźniejszych chorób zakaźnych człowieka. Do zakażenia dochodzi m.in. przez kontakt z zakażoną krwią, kontakty seksualne z zakażonymi czy poprzez niejałowy ostry sprzęt medyczny. Objawy WZW B w fazie ostrej występują u połowy zakażonych HBV (ang. Hepatitis B Virus). Nie są charakterystyczne i obejmują złe samopoczucie, brak apetytu, zażółcenie skóry oraz białekówek oczu, ciemne zabarwienie moczu, zaburzenia ze strony układu pokarmowego. W Polsce liczba zachorowań na WZW B obniżyła się znacząco na przestrzeni ostatnich lat. Na początku lat 80. rozpoznawano objawy WZW B u 45 osób na 100 000 mieszkańców. Poprawa sytuacji epidemiologicznej wynika przede wszystkim z powszechnego stosowania sterylizacji sprzętu w medycynie i kosmetologii oraz powszechnych szczepień małych dzieci. W 2019 r. odnotowano 46 przypadków ostrego WZW B i 2 814 nowo rozpoznanych przypadków przewlekłego WZW B (a więc często zakażeń nabytych wiele lat wcześniej).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii uznano szczepionki wysokoskojarzone 5w1: DTaP-IPV-Hib oraz 6w1: DTaP-IPV-Hib-WZW B (należy zauważyć, że w przypadku tej szczepionki pomimo uwzględnienia w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na 2021 r., nie ogłoszono jeszcze przetargu na jej finansowanie, zatem stanowi ona aktualnie komparator dodatkowy).

Ponadto według analityków Agencji za komparator należałoby uznać również obecnie stosowaną w ramach PSO szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP) oraz szczepionkę 4w1 z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP-IPV).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Infanrix hexa to szczepionka 6 w 1 zawierająca: toksoid błonicy, toksoid tężcowy, antygeny Bordetella pertussis, toksoid krztuścowy (PT), hemaglutyninę włóknikową (FHA), pertaktynę (PRN), antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs), poliovirus (inaktywowany) (IPV) typ 1 (szczep Mahoney), typ 2 (szczep MEF-1), typ 3 (szczep Saukett), polisacharyd Haemophilus influenzae typ b (fosforan polirybozylorybitolu, PRP) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym.

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z dwóch lub trzech dawek (po 0,5 ml), które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Szczepionka powinna być podawana głęboko domięśniowo. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typ b. Szczepionkę Infanrix hexa należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. r.ż., które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem są objęte szczepieniem ochronnym przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typ b w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Do głównej analizy włączono 6 randomizowanych badań klinicznych (RCT), w których szczepionkę Infanrix Hexa porównano bezpośrednio ze szczepionkami:

- 5w1 – Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B w populacji dzieci zdrowych – 3 RCT:
 - Zepp 2004 – opisujące 2 badania RCT (A i B), w których oceniono immunogenność i bezpieczeństwo pierwotnego szczepienia w 3. 4. i 5. mies. życia dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność szczepienia uzupełniającego opisano w publikacjach

Heininger 2007 i Saenger 2005. W publikacji Heininger 2007 oceniono szczepienie uzupełniające szczepionką Infanrix hexa w 12-18 mies. życia w populacji dzieci z badania A i przeprowadzono analizę długotrwałego utrzymania się poziomu przeciwciał u dzieci w wieku 4-6 lat po szczepieniu uzupełniającym (dzieci włączone do analizy bezpieczeństwa szczepienia uzupełniającego z zastosowaniem Infanrix hexa i Infanrix-IPV/Hib+HBV z badania B oraz z badania postmarketingowego),

- Cheng 2004 – w którym bezpośrednio porównano szczepienie pierwotne z zastosowaniem Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib u dzieci w 1,5., 3. i 5. mies. życia, które przy urodzeniu otrzymywały szczepienie przeciw WZW B,
- Arístegui 2003 – w którym ww. szczepionki podawano w 2., 4. i 6. mies. życia;
- 6w1 – Hexacima – 3 RCT:
 - Becerra Aquino 2012 i Lanata 2012 – w którym szczepionki podawano w 2., 4. i 6. mies. życia dzieci
 - Prymula 2018 – w którym ww. szczepionki podawano w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13) oraz rotawirusom (RotaTeq).

Ze względu na brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze szczepionką 5w1 Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B do analizy włączono badania umożliwiające porównanie powyższych szczepionek w sposób pośredni metodą Buchera przez wspólny komparator, który stanowi szczepionka Hexacima. Uwzględniono jedynie badania, w których dzieci nie otrzymywały dodatkowej szczepionki przeciw WZW B zaraz po urodzeniu.

Do ramienia szczepionki Pentaxim włączono 2 RCT, w których porównano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim (DTPa-IPV/PRP~T) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B vs Hexacima (DTaP-IPV-HB-PRP-T):

- Ceyhan 2017 – w którym szczepienie pierwotne podano w 2., 3., 4. mies. życia, a szczepienie uzupełniające w 15.-18. mies. życia,
- Tregnaghi 2011 (dwie publikacje: Tregnaghi 2011 i Tregnaghi 2012) – w którym szczepienie pierwotne podano w 2., 4. i 6. mies. życia, a szczepienie uzupełniające w 18. mies. życia.

W ramieniu szczepionki Infanrix hexa włączono 2 wyżej opisane badania bezpośrednio porównujące Infanrix hexa ze szczepionką Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).

Ponadto zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych. W 6 przeglądach: Tozzi 2007 (szczepionki podawane w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom), Dhillon 2010, Bulik 2018 (analiza bezpieczeństwa), Dolhain 2019, Dolhain 2020 oraz Mukherjee 2021 (analiza bezpieczeństwa) oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa w populacji zdrowych niemowląt i dzieci do drugiego roku życia. W przeglądzie Chiappini 2019 oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1 (w tym Infanrix hexa) u dzieci urodzonych przedwcześnie względem dzieci urodzonych w terminie.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono za pomocą skali opisowej Cochrane Collaboration, natomiast jakość metodologiczną przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2.

W badaniach oceniano głównie punkty końcowe dotyczące odpowiedzi immunologicznej na szczepienie – wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz profilu bezpieczeństwa szczepionek.

Skuteczność

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

- Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV

W badaniu Arístegui 2003, w którym oceniano wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po 1 miesiącu od zakończenia szczepienia pierwotnego zarówno w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora wszystkie dzieci uzyskały 100% seroprotekcję przeciw antygenom: błonicy, tężca, polio typu 1. i 3. oraz PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$). W grupie, która otrzymała Infanrix hexa obserwowano istotnie statystycznie (IS) wyższą szansę na uzyskanie ochronnego poziomu anty-PT niż w grupie, u której zastosowano Infanrix-IPV/Hib + HBV (OR Peto = 10,57 (95% CI: 1,04, 106,97)).

W badaniu Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) tj. w okresie 7-12 mies. od momentu szczepienia pierwotnego ochronny poziom antygenów: HBs ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$) oraz krztuśca (anty-PT) występował IS częściej u dzieci w grupie Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV odpowiednio o 9% (RB=1,09 (95% CI: 1,01; 1,17)) (wynik na granicy istotności statystycznej)) i 33% (RB=1,33 (95% CI: 1,10; 1,61)). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu analizowanych szczepionek.

- Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano IS różnicę na korzyść Infanrix hexa względem szczepionki Pentaxim + HBV w zakresie szansy wystąpienia seroprotekcji dla antygeny błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01 \text{ IU/ml}$ (13,46 razy większa szansa) (OR=13,46 (95% CI: 2,09; 86,55)). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima (analiza dodatkowa)

W przeprowadzonym porównaniu, w grupie dzieci szczepionych Infanrix hexa względem grupy dzieci szczepionych Hexacima wykazano IS wyższą szansę uzyskania seroprotekcji przeciw antygenom:

- HBs ($\geq 100 \text{ mIU/ml}$) o 7% (OR Peto = 1,07 (95% CI: 1,05; 1,10));
- błonicy (anty-błonicy $\geq 0,01 \text{ IU/ml}$) – 3,5 krotnie (OR Peto = 3,50 (95% CI: 1,40; 8,70)).

Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Jednocześnie w przypadku wyników z badania Becerra Aquino 2012 nie poddanych metaanalizie prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika seroprotekcji dla antygeny toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0 \text{ IU/ml}$ było IS wyższe w grupie Infanrix hexa w porównaniu do grupy, która otrzymała Hexacima (RB=1,13; 95%CI: 1,04, 1,23).

Przeglądy systematyczne

Wyniki przeglądu Dhillon 2010 potwierdziły, że szczepionka Infanrix hexa stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest wysoce immunogenna w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, polio typu 1, 2, 3, krztuśca, WZW typu B oraz Hib. Wykazano także, że szczepionka Infanrix hexa w populacji dzieci, które otrzymały dawkę szczepienia przeciw WZW typu B bezpośrednio po urodzeniu oraz u dzieci przedwcześnie urodzonych, wzbudza silną odpowiedź immunologiczną na antygeny szczepionki.

Wyniki przeglądu Dolhain 2019 wskazują, że zastosowanie szczepionki 6w1 Infanrix hexa charakteryzuje się zbliżoną immunogennością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem szczepionki 5w1: Infanrix-IPV/Hib.

Bezpieczeństwo

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie: zgonów (Zepp 2004), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (Zepp 2004, Cheng 2004) i SAE związanych z leczeniem, a także niepożądanych odczynów poszczepiennych (poza IS wyższym o 1,43 razy ryzykiem wystąpienia

niepożądanych, spodziewanych odczynów poszczepiennych 3. stopnia (RR=1,43 (95% CI: 1,01; 2,03)) w badaniu Zepp 2004.

W zakresie miejscowych odczynów poszczepiennych w badaniach najczęściej raportowano zaczerwienie, ból i obrzęk. W badaniu Arístegui 2003 analiza wyników przeprowadzona przez autorów badania wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść Infanrix hexa w przypadku obrzęku ogółem ($p < 0,05$). Natomiast w badaniu Zepp 2004 nie wykazano IS różnic między interwencjami.

W zakresie ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych w badaniu Cheng 2004 IS rzadziej w ramieniu Infanrix hexa występowała utrata apetytu (RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,93), natomiast w badaniu Zepp 2004 po podaniu dawki uzupełniającej IS częściej występowała utrata apetytu (RR=1,82 (95%CI: 1,16; 2,86); wynik NS klinicznie 1,6% vs 0,9%). W badaniu Arístegui 2003 IS częściej w grupie stosującej Infanrix hexa raportowano gorączkę (21,1% vs 12,2%; $p < 0,05$).

W badaniach Arístegui 2003 i Zepp 2004 częstość zgłaszania niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem była porównywalna między grupami (brak IS różnic w badaniu Zepp 2004). Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) związane ze szczepieniem w badaniu Alistegui 2003 występowały częściej w ramieniu Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV (10% vs 0,97%). W badaniu Cheng 2004 wykazano IS niższe o 42% prawdopodobieństwo wystąpienia niespodziewanych, niepożądanych odczynów poszczepiennych przy stosowaniu Infanrix hexa w porównaniu z komparatorem (RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,93)).

W badaniu Zepp 2004 nie zidentyfikowano IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w odniesieniu do wszystkich zdarzeń występujących u ponad 5% pacjentów.

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima

Wyniki metaanalizy wykazały IS niższe o 14% ryzyko względne płaczu ogółem na korzyść Infanrix hexa vs Hexacima (RR=0,86 (95% CI: 0,77; 0,96); NNT = 10 (95% CI: 7, 34)). Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy.

Przeglądy systematyczne

W opracowaniu Bulik 2018 dotyczącym profilu bezpieczeństwa szczepionek 6w1 zarejestrowanych w Europie wykazano, iż Infanrix hexa jest dobrze tolerowana w czasie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. W badaniach odnotowano łącznie 81 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 2859 dzieci, które otrzymały tylko sześciowalentną szczepionkę, żadne z nich nie było uznane za zdarzenie związane z podaniem szczepionki. Nie odnotowano przypadków zgonów w czasie trwania badań.

W najnowszym przeglądzie systematycznym Mukherjee 2021 przedstawiono wnioski, iż profil bezpieczeństwa (reaktogenność) szczepionki Infanrix hexa jest lepszy od szczepionki Hexacima w zakresie analizowanych punktów końcowych (NOP 3. stopnia, zaczerwienienie, ból, obrzęk, gorączka, płacz, senność, drażliwość, utrata apetytu).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Infanrix hexa do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: utrata apetytu, nietypowy płacz, drażliwość oraz niepokój.

Podobnie jak w przypadku szczepionek DTPa lub zawierających DTPa, zaobserwowano zwiększoną reaktogenność miejscową oraz występowanie gorączki po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa w porównaniu ze szczepieniem pierwotnym.

Szczepionkę Infanrix hexa podano ponad 1000 niemowlętom urodzonym przedwcześnie (urodzonym po 24. do 36. tygodni ciąży), w ramach szczepienia pierwotnego oraz u ponad 200 wcześniaków, jako szczepienie uzupełniające w drugim roku życia. W porównawczych badaniach klinicznych stwierdzono podobną częstość występowania działań niepożądanych u wcześniaków oraz niemowląt urodzonych o czasie.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania z częścią komparatorów, tj. szczepionką 3w1 i 4w1 stosowanymi w ramach polskiego PSO.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ m.in.: analiza w oparciu o surogatowe punkty końcowe (wyniki immunogenności), a nie o wyniki rzeczywistej skuteczności klinicznej. Należy mieć jednak na uwadze ograniczone możliwości przeprowadzenia badań dotyczących zachorowalności po przeprowadzonym szczepieniu, czy brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie Infanrix hexa względem Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B. Podkreśla się również, że badania RCT, w których szczepionkę Infanrix hexa i Hexacima porównano ze szczepionkami 5w1 nie były przeprowadzone w populacji europejskiej. Cechy populacyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia (NFZ/MZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty zakupu szczepionek.

[Redacted text block]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia szczepionek refundowanych w ramach PSO 3w1 (DTwP+HIB+IPV+HBV) oraz 4w1 (DTaP-IPV+HIB+HBV) jako komparatorów.

Obliczenia własne Agencji

[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. z 2021 r., poz. 523);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[Redacted text block]

[REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ/MZ) oraz wspólnej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika wskazują, że objęcie refundacją szczepionki Infanrix hexa wiązać się będzie [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją szczepionki Infanrix hexa wiązać się będzie:

[REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań wielkości populacji docelowej, która jest niedoszacowana.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia z lat 2019-2021 dotyczące szczepień przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom H. influenza typu B wydane przez: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP) i Centers for Disease Control and Prevention (CDCP), Australian Immunisation Handbook (AIH), Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz National Health Service (NHS). Łącznie przeanalizowano 16 dokumentów wytycznych (CDCP 2021, ECDC 2020 (6 dokumentów), ACIP 2019, AIH 2019 (6 dokumentów) i NHS 2019).

Amerykańskie wytyczne CDCP z 2021 roku wskazują, iż wśród zalecanych szczepionek przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B i zakażeniom H. influenza typu B dostępne są zarówno szczepionki monowalentne, jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne. Wśród szczepionek skojarzonych zalecenia CDCP 2021 nie wymieniają szczepionek sześciowalentnych.

W dokumencie ACIP z 2019 r. podkreślone są zalety i wady stosowania szczepionek wysokoskojarzonych. Wśród korzyści z ich stosowania wymienione są m.in.: zwiększenie poziomu wyszczepialności, zmniejszanie kosztu transportu i przechowywania szczepionek oraz dodatkowych wizyt lekarskich. Natomiast wśród wad tych szczepionek wymienione są m.in.: zdarzenia niepożądane, które mogą występować częściej po podaniu szczepionki skojarzonej w porównaniu z podaniem oddzielnych antygenów podczas tej samej wizyty, niepewność co do wyboru składu szczepionki

skojarzonej i harmonogramu dla kolejnych dawek oraz zmniejszona liczba patogenów, jeśli produkt złożony obejmuje mniej rodzajów jednego konkretnego czynnika chorobotwórczego.

We wszystkich europejskich państwach zalecane jest u niemowląt i dzieci przeprowadzenie szczepień przeciwko krztuścowi, WZW B, błonicy, tężcowi, poliomyelitis oraz Haemophilus influenzae typu B. We wszystkich krajach europejskich szczepienia są refundowane z budżetu państwa (podsumowanie programów szczepień z 31 krajów europejskich, ECDC).

Brytyjskie wytyczne NHS wskazują, że na terenie Wielkiej Brytanii szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenzae typu B oraz WZW B jest zalecane w 8., 12. i 16. tygodniu życia z wykorzystaniem szczepionki 6w1 (DTaP-IPV-Hib-HepB). W wieku 3 lat i 4 miesięcy lub niedługo po zalecane jest szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis szczepionką 4w1 (DTPa-IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3w1 (Td/IPV).

Australijskie wytyczne AIH z 2019 roku rekomendują szczepienie niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenzae typu B oraz WZW B schematem 5-dawkowym w wieku 2, 4, 6 (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) i 18 miesięcy (szczepionka 3w1 DTPa) oraz 4 lat (szczepionka 4w1 DTPa-IPV) w przypadku błonicy, krztuśca oraz tężca. Szczepienia na WZW typu B według wytycznych powinny przebiegać w schemacie 4-dawkowym – pierwsza dawka zaraz po urodzeniu (szczepionka monowalentna), kolejne w 2., 4. i 6. miesiącu (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib), natomiast szczepienie przeciwko poliomyelitis w schemacie 4-dawkowym w 2., 4. i 6. miesiącu życia (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) oraz w 4. roku życia (szczepionka 4w1 DTPa-IPV). W schemacie 4-dawkowym przeprowadza się również szczepienia przeciwko Haemophilus influenzae typu B, podając kolejne dawki odpowiednio w 2., 4. i 6. miesiącu życia (szczepionka 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) oraz 18. miesiącu życia (szczepionka monowalentna Hib).

Wytyczne WHO są ogólne i odnoszą się do roli szczepień ochronnych, schematu dawkowania i wskazują na różnorodność preparatów dostępnych na rynku.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis oraz infekcjom wywołanym Haemophilus Influenzae (HAS 2013, PHARMAC 2014).

Rekomendacje pozytywnie odniosły się do finansowania szczepionki Infanrix hexa. Zarówno w rekomendacji HAS 2013, jak i PHARMAC 2014 wskazano, iż zaleca się włączenie szczepionki Infanrix hexa do Narodowego Programu Szczepień. W jednej z rekomendacji (HAS 2013) zaproponowano poziom odpłatności: 65%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Infanrix hexa jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), []

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1024.2019.1.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny szczepionki Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib) 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. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny szczepionki Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny szczepionki Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib)
2. Raport nr OT.4330.13.2019 Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Infanrix hexa we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib)