



Rekomendacja nr 12/2020

z dnia 11 lutego 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom

Prezes Agencji rekomenduje stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom, przy jednoczesnym wskazaniu, że ze względu na ograniczone dane badań o dużej wiarygodności i brak możliwości wskazania preparatu o większej skuteczności, decydującym czynnikiem przy wyborze szczepionki powinien być koszt.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne, uważa za zasadne stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem Ministra Zdrowia, w ocenianym problemie decyzyjnym skupiono się na zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) w populacji pediatrycznej oraz porównaniu dostępnych na rynku szczepionek Synflorix i Prevenar13. W ramach przeprowadzonej oceny otrzymano zestaw analiz (analizę kliniczną, ekonomiczną i wpływu na budżet) od dwóch podmiotów odpowiedzialnych, których produkty (Synflorix i Prevenar13) dostępne są na rynku polskim.

Wyniki przedstawionych w analizach badań wskazują, że stosowanie szczepień (bez różnicowania preparatów) w populacji pediatrycznej jest skuteczne w redukcji ryzyka wystąpienia IChP. Oceniane preparaty charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zasadność szczepień dzieci potwierdzają również wytyczne kliniczne oraz eksperci.

W zakresie porównania obu, dostępnych na rynku polskim, preparatów i włączone do analiz klinicznych badania eksperymentalne umożliwiały porównanie analizowanych szczepionek jedynie pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa. Mimo, że w zakresie immunogenności szczepionka PCV10 w porównaniu do PCV-13 wykazuje gorszą odpowiedź immunologiczną wobec serotypów 3, 6A i 19A (specyficzne dla PCV-13), to brak jest podstaw



do przełożenia tych wyników na efekty związane z zapobieganiem IChP w populacji polskiej, gdyż brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych o zachorowalności na IChP i dystrybucji serotypów w polskiej populacji pediatrycznej, a co istotniejsze brak jest badań wysokiej jakości (randomizowanych badań klinicznych) bezpośrednio porównujących skuteczność preparatów w zakresie punktów końcowych związanych z IChP w populacji pediatrycznej.

Jedynie dostępne dane dotyczące porównania bezpośredniego szczepionek PCV-10 i PCV-13 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia IChP pochodzą z badania obserwacyjnego Naucner 2017, podsumowującego efekty prowadzonych kilka lat szczepień ochronnych oboma szczepionkami w różnych rejonach Szwecji. Wyniki powyższego badania wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między regionami stosującymi PCV-13 a PCV-10 w zakresie redukcji u dzieci w wieku 0-4 lata zapadalności na IChP powodowanej przez: jakiegokolwiek serotyp; serotypy zawarte w szczepionce siedmiowalentnej; serotypy 3, 6A i 19A łącznie oraz nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. World Health Organisation, WHO*) ocenę skuteczności szczepień w kontekście populacyjnym powinno się przeprowadzać po min. 3 latach, zaś ocenę zastępowalności serotypów po min. 5 latach, od wprowadzenia szczepień populacyjnych. W Polsce szczepieniami przeciwko pneumokokom objęto dzieci z populacji ogólnej od stycznia 2017r., więc okres od wprowadzenia szczepień jest zbyt krótki, by móc formułować jednoznaczne wnioski. Dane w Polsce zbierane są w systemie dobrowolnym, bez informacji o liczbie sprawozdających podmiotów oraz bez informacji o wcześniejszym szczepieniu u pacjentów. Ograniczenia te przekładają się na brak możliwości oceny reprezentatywności danych i wnioskowania na ich podstawie w kontekście całej populacji pediatrycznej.

Podobne wnioski dot. porównania skuteczności szczepionek, do tych płynących z analiz, przedstawiło WHO, wskazując, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że omawiane szczepionki różnią się pod względem wpływu na ogólne rozpowszechnienie choroby pneumokokowej.

W zakresie oceny ekonomicznej przedstawione przez podmioty odpowiedzialne modele znacząco różniły się między sobą założeniami (np. w zakresie uwzględnienia efektu populacyjnego, czy też uwzględniania efektów zdrowotnych związanych z innymi chorobami niż IChP. Nie pozwala to na porównywanie uzyskanych wyników, trudne jest również wskazanie, który z modeli przedstawia wariant bliższy rzeczywistości, co wynika z niepewności założeń w kontekście dostępnych danych klinicznych, jak również rzeczywistego kosztu szczepień.

Podobnie, w zakresie analizy wpływu na budżet założenia przedstawione w analizach podmiotów odpowiedzialnych różniły się między sobą (m.in. w zakresie uwzględnienia efektu zdrowotnego w całej populacji Polski), co przełożyło się na odmienne wyniki i wnioski płynące z analiz.

Dodatkowo ograniczeniem, które utrudnia określenie realnych kosztów związanych z refundacją w ramach PSO ocenianych produktów, jest brak możliwości ustalenia rzeczywistego kosztu szczepionek. W ramach PSO szczepionki nabywane są w procedurze przetargów. Dane dostarczone przez podmioty odpowiedzialne pozwalają na wskazanie ogólnego zakresu cen z dotychczasowych przetargów i wynoszą one dla pełnego cyklu szczepień: Synflorix 2+1: 230,04zł – 259,20 zł, Prevenar13 2+1: 320,76zł – 450 zł.

Mając na uwadze, że dostępne dane kliniczne i epidemiologiczne nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie, który z produktów jest skuteczniejszy w zapobieganiu zakażeniom wywołanymi przez pneumokoki w ramach populacyjnych szczepień u dzieci, w ocenie Prezesa Agencji zasadniczym czynnikiem wpływającym na wybór jednego z dostępnych preparatów do szczepienia dzieci z populacji ogólnej przeciw inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym powinien być koszt związany z przeprowadzeniem pełnego cyklu szczepień u jednego dziecka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepienia przeciwko pneumokokom (w populacji pediatrycznej ogólnej, tj. dzieci od 2 m. ż., u których stosuje się schemat szczepienia 2+1). Oceny dokonano w odniesieniu do produktów:

- Szczepionka Prevenar13; szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM197, adsorbowana na fosforanie glinu, 13-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml;
- Szczepionka Synflorix; szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*), z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym i toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym, adsorbowana na fosforanie glinu, 10-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml.

Problem zdrowotny

Jako inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* (inwazyjna choroba pneumokokowa, IChP) rozumie się zakażenia wywołane obecnością *Streptococcus pneumoniae* we krwi lub innej tkance jałowej w warunkach fizjologicznych. IChP obejmuje m.in. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), sepsę, bakteryjne zapalenie płuc z bakterią, bakterię bezobjawową, zapalenie wsierdza i zapalenie otrzewnej.

Przebieg naturalny choroby określany jest jako ciężki i powikłany. Śmiertelność spowodowana IChP wśród dzieci może osiągać wysokie wartości – nawet do 20% w wyniku posocznicy i 50% z powodu ZOMR w przypadku państw o średnim i niskim przychodzie. Zgodnie z raportem ECDC za 2017 r., w którym przebieg IChP był znany dla 42% zgłoszeń (10 006 przypadków), 15% z nich zakończyło się zgonem (1 548). Współczynnik śmiertelności oszacowany na podstawie tych danych wzrasta wraz z wiekiem: od 3% u dzieci < 15 r.ż. do 22% w przypadku chorych w wieku > 65 r.ż.

Z danych KOROUN wynika, że IChP jest chorobą źle rokującą, zwłaszcza dla dzieci poniżej 2 roku życia i osób dorosłych. W 2018 roku około 12% dzieci w wieku poniżej 2 roku życia zmarło wskutek IChP.

Przebyte IChP wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań. W skali światowej powikłania neurologiczne w postaci utraty słuchu, upośledzenia umysłowego, trudności w poruszaniu się czy drgawek obserwowano u 24,7% pacjentów, którzy przebyli ZOMR w dzieciństwie, przy czym ryzyko powikłań jest 3 razy wyższe w populacji afrykańskiej i azjatyckiej niż europejskiej.

Odporność nabywana wskutek przebytej infekcji lub w wyniku szczepień jest specyficzna dla danego serotypu. Niemniej istnieje możliwość wystąpienia zjawiska ochrony krzyżowej, czyli skuteczności względem danego serotypu mimo jego braku w składzie szczepionki w przypadku obecności serotypu pokrewnego. Zgodnie z WHO 2019 zjawisko to może wystąpić między następującymi serotypami: 6A i 6B, 6A i 6C oraz 19A i 19F.

Po wprowadzeniu szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* zaobserwowano zjawisko nazywane zastępowaniem serotypów, które polega na wzroście zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe. Efekt ten przyczynia się do zmniejszenia całkowitego wpływu szczepień na zachorowalność na IChP. Po okresie 4 lat od wprowadzenia szczepionki 7-walentnej w Anglii i Walii zaobserwowano wzrost IChP

wywołanej przez serotypy pozaszczepionkowe o 68% w grupie < 2 r.ż. oraz o 48% wśród chorych > 65 r.ż. W związku z tym ogólny efekt zmniejszenia zapadalności na IChP wyniósł 56% wśród dzieci < 2 r.ż. i 19% w grupie > 65 r.ż. przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości występowania IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe o odpowiednio 98% i 81%

Poza IChP, *S. pneumoniae* może wywołać również łagodniejsze, lecz jednocześnie bardziej powszechne infekcje, z których szczególnie należy wymienić: zapalenie płuc bez bakteriemii, zapalenie zatok czy ostre zapalenie ucha środkowego. *S. pneumoniae* uważa się za jedną z najczęstszych przyczyn bakteryjnego zapalenia ucha środkowego oraz bakteryjnego zapalenia zatok u dzieci.

Zgodnie z najnowszym raportem ECDC z 2019 r. w 2017 roku zareportowano łącznie 23 886 potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w krajach UE/EEA. Współczynnik wykrywalności IChP wyniósł 6,2/100 tys. ludności, kontynuując wzrost obserwowany od 2014 roku. W grupie wiekowej dzieci poniżej 5. roku życia, 75% przypadków IChP było spowodowanych serotypem nieobecnym w żadnej skoniugowanej szczepionce przeciwko pneumokokom, a wśród osób powyżej 65. r.ż. 70% przypadków. W Europie zapadalność na IChP jest największa wśród niemowląt i osób starszych. W grupie dzieci w wieku < 1 r.ż. za IChP odpowiadały (zgodnie z malejącą częstością) serotypy 3 (10,0%), 10A, 8, 24F i 19A (6,5%), w a grupie dzieci w wieku 1-4 lata serotypy 24F, 12F, 19A (7,6%), 3 (7,4%) oraz 23B. Serotypy 3 i 19A zawierają się w piątce najczęstszych serotypów *S. pneumoniae* w potwierdzonych przypadkach IChP we wszystkich grupach wiekowych (<1 r.ż., 1-4 lata, 5-14 lat, 15-24 lata, 25-44 lata, 45-64 lata i ≥65 lat).

W Polsce nadzór nad zakażeniami spowodowanymi przez pneumokoki ma charakter bierny, sprawozdawczość odbywa się w 2 niezależnie działających systemach:

- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (system obowiązkowy – na lekarzach spoczywa prawny obowiązek zgłaszania potwierdzonych zachorowań),
- Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) działający w obrębie Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (system dobrowolny).

Zgodnie z danymi NIZP-PZH w roku 2017 liczba zachorowań na IChP wywołaną przez *S. pneumoniae* w Polsce wyniosła 1192 przypadki, a w 2018 1354 przypadki. Zapadalność oszacowana na podstawie tych danych wyniosła odpowiednio 3,10 na 100 tys. i 3,52 na 100 tys. mieszkańców. Z danych NIZP-PZH wynika, że w 2018 r. liczba zachorowań na zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu wywołane pneumokokami u dzieci poniżej 2 roku życia wyniosła 12, a u dzieci poniżej 5 roku życia wyniosła 24 (zapadalność 1,26 na 100 tys. osób w grupie <5 lat).

Zgodnie z danymi KOROUN liczba przypadków IChP wywołanej przez *S. pneumoniae*, które zostały potwierdzone hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR), wyniosła w 2017 r. 870, a w roku 2018 1037 przypadków (zapadalność w 2018 r. wyniosła 2,7 na 100 tys. mieszkańców). Wzrost raportowanej liczby przypadków wynika najprawdopodobniej ze zwiększonego monitorowania a nie wzrostu zapadalności. W roku 2018 wykrywalność IChP wywołanej przez pneumokoki była największa u dzieci <2 r.ż. (4,11 na 100 tys. osób), u dzieci w wieku 2-4 lata (4,29 na 100 tys. osób) oraz u osób powyżej 65 r.ż. (7,01 na 100 tys. osób). Spośród wszystkich zgłoszonych do KOROUN w 2018 r. przypadków IChP wywołanej przez *S. pneumoniae*, jedynie 32 dotyczyły dzieci poniżej 2 roku życia, a 80 przypadków dzieci poniżej 5 roku życia. W grupie dzieci poniżej 2 roku życia, spośród 32 zgłoszonych do KOROUN przypadków IChP, największa liczba izolatów dotyczyła szczepów 3, 14, 19A. W populacji ogólnej w 2018 r. najczęściej stwierdzano IChP wywołaną przez serotyp 3 (łącznie 201 przypadków ze zgłoszonych 1037, z czego 106 przypadków stwierdzono u osób w wieku powyżej 65 lat).

Dane NIZP-PZH i KOROUN dotyczące liczby przypadków IChP wywołanej przez *S. pneumoniae* są niższe niż raportowane do NFZ. Zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. odnotowano 2373 przypadki IChP wywołanej przez *S. pneumoniae* (kody ICD-10 B95.3, G04.2, G00.1, A40.3, J.13), a w 2018 roku 2294 przypadki.

Wśród ograniczeń związanych z analizą polskich danych epidemiologicznych wymienia się: niedoszacowanie danych; zbyt krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-10; brak wiarygodnych danych dotyczących zachorowalności na IChP oraz dystrybucji poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* przed wprowadzeniem szczepienia PCV; brak informacji, jaki odsetek osób, u których rozpoznano zakażenie spowodowane *S.pneumoniae* był szczepiony.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jak i opiniami ekspertów alternatywną technologią dla szczepień przeciwko pneumokokom, jest brak szczepienia.

Aktualny Program Szczepień Ochronnych na rok 2020 wskazuje, że szczepienia przeciwko pneumokokom są refundowane dla dzieci z populacji ogólnej oraz dzieci z grup ryzyka

Obecnie, zgodnie z aktualną praktyką (na podstawie przetargów prowadzonych przez zakład zamówień publicznych MZ) szczepień w Polsce, dzieci z populacji ogólnej szczepione są 10-walentną szczepionką Synflorix, a dzieci z grupy ryzyka szczepione są 13-walentną szczepionką Prevenar13.

W ocenianym wskazaniu, na rynku dostępne są dwa preparaty, które stanowią wobec siebie alternatywną technologię medyczną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Synflorix to szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana. Dawka (0,5 ml) zawiera:

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 11,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 41,2 (3 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 51,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B1,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F1,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V1,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 141,2 (1 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C1,3 (3 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F1,4 (3 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F1,2 (1 µg)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) ChPL Synflorix zapewnia ochronę przed serotypami pneumokoków zawartymi w szczepionce i przed reagującym krzyżowo serotypem 19A oraz przez bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*.

Synflorix jest zarejestrowany do czynnego uodparniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym (dzieci od 6 tyg. życia do 2. r.ż.) Prevenar13 to szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana). Dawka zawiera (0,5 m):

- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 (2,2 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 (2,2 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 (2,2 µg)
- Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 (2,2 µg)

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Prevenar13 jest zarejestrowany do:

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

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym (dzieci od 6 tyg. życia do 2. r.ż.)

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.

Analiza kliniczna została przeprowadzona dla obydwu dostępnych na terenie Polski szczepionek w porównaniu z produktem alternatywnym.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne
- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.
- NNH (ang. *number needed to harm*) - liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
- RD (ang. *Risk Difference*) - bezwzględna różnica ryzyka

Ocena skuteczności na podstawie badań eksperymentalnych (Synflorix vs. Prevenar13)

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne (RCT): SPNG-003 (Prymula 2017), SPNG-009 (Carmona Martinez 2019), Temple 2019 oraz 1 nierandomizowane badanie NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015), w których w osobnych ramionach stosowano szczepionkę PCV-10 i PCV-13, w pełnych zarejestrowanych schematach szczepień tj. 3+1 lub 2+1,. W badaniach wzięto udział od 132 do 501 pacjentów. Najdłuższy zanotowany w badaniach okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono w większości obszarów na niskie. W przypadku badania Wijmenga-Monsuur 2015 jakość oceniono w skali NOS na 8/9 gwiazdek.

Wyniki

W zakresie serotypów zawartych zarówno w szczepionce PCV-13 jak i PCV-10 analiza wyników badań RCT SPNG-003, SPNG-009 i Temple 2019 nie wykazała różnicy między szczepionkami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, zarówno w schemacie 3+1 oraz 2+1. Jednakże w badaniu nierandomizowanym NTR3069 wykazano istotną statystycznie przewagę szczepionki PCV-13 pod względem prawdopodobieństwa uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał względem serotypu 19F (RR=0,86 95%CI (0,77; 0,95)).

Zarówno wyniki metaanalizy badań SPNG-003, SPNG-009, pojedynczego badania RCT Temple 2019 oraz badania NTR3069 wskazały na statystycznie istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał względem serotypów 3 (RR=0,55 95%CI (0,43; 0,67)), 6A (RR=0,76 95%CI (0,65; 0,86)) oraz 19A (RR=0,76 95%CI (0,65; 0,86)) po podaniu szczepionki PCV-13 względem PCV-10.

Analiza wyników pod względem różnicy między grupami w zakresie odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej dała zbliżone wnioski do oceny za pomocą parametru względnego. Dla serotypów 3, 6A oraz 19A wykazano istotną statystycznie przewagę szczepionki PCV-13 nad szczepionką PCV-10 we wszystkich badaniach eksperymentalnych. Różnica między grupami pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał była największa dla serotypu 3 i wynosiła od 45% w nierandomizowanym badaniu w Holandii do 85% w metaanalizie danych z europejskich badań RCT. W przypadku serotypu 6A i 19A różnice między grupami były mniejsze i wynosiły dla serotypu 6A od 8% do 24%, natomiast w przypadku serotypu 19A wynosiły od 4% do 24%.

W ocenie odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki, oprócz pomiaru stężenia przeciwciał swoistych dla poszczególnych typów serologicznych metodą immunoenzymatyczną (ELISA), zalecana przez WHO jest także ocena funkcji swoistych przeciwciał, czyli ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy (indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochrony przez zakażaniami *S. pneumoniae*) testem opsonofagocytozy (OPA). Uzyskanie wyniku ≥ 8 (tzn. wynik dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$) wskazuje na dodatni wynik testu OPA).

W zakresie serotypów zawartych zarówno w szczepionce PCV-13 jak i PCV-10 analiza wyników badań SPNG-003, SPNG-009 wskazała na istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej PCV-10 w porównaniu do PCV-13 względem serotypu 5 (RR= 0,95 95%CI (0,91; 0,99)) i brak różnic względem pozostałych serotypów. Wyniki badania Temple 2019 wskazały natomiast na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej PCV-10 wobec serotypu 9V (RR=0,95 95%CI (0,91; 0,993)) i 23F (RR=0,92 95%CI (0,87; 0,97)) oraz brak istotnych statystycznie różnic między szczepionkami względem pozostałych serotypów.

W zakresie serotypów niezawartych w szczepionce PCV-10 a zawartych w PCV-13, wyniki metaanalizy badań SPNG-003 i SPNG-009 oraz wyniki badania Temple 2019 były zgodne co do przewagi PCV-13 nad PCV-10 w zakresie uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej wobec

serotypu 3 (RR=0,42 95%CI (0,31; 0,55) i RR=0,04 95%CI (0,01; 0,10)). Natomiast wobec serotypu 6A przewaga PCV-13 została wykazana jedynie w badaniu Temple 2019 (RR=0,67 95%CI (0,59; 0,76)). Również w tym badaniu wykazano przewagę PCV-13 nad PCV-10 dla analizowanego punktu końcowego wobec serotypu 19A (RR=0,62 95%CI (0,53; 0,71)).

Analiza danych pod względem różnicy między grupami w odsetku dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA była zgodna z analizą ryzyka względnego między grupami, z tym wyjątkiem, że w przypadku serotypu 6A IS przewagę PCV-13 nad PCV-10 wykazała również metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009.

Ocena skuteczności praktycznej (Synflorix vs. Prevenar13)

Do oceny skuteczności praktycznej wykorzystano publikację Naucler 2017 (porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej stosowania szczepionki PCV-10 i PCV-13), w której przedstawiono wyniki badania kohortowego przeprowadzonego na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego w Szwecji (dane z *Public Health Agency of Sweden*). Badanie było finansowane z grantu od *Knut and Alice Wallenberg foundation, the Swedish Research Council, Foundation for Strategic research (SSF), Stockholm County Council* i *ECDC project SpIDnet*.

Od 2010 roku każdy z regionów administracyjnych Szwecji niezależnie podejmował decyzję o immunizacji dzieci szczepionką 10-walentą lub 13-walentą. Szczepionkę PCV-13 stale stosowano do immunizacji dzieci w 4 regionach, natomiast PCV-10 w 7. Obie szczepionki stosowano w dawce 2+1. Wyszczepialność 3 dawkami wyniosła 97% w przypadku dzieci w wieku 0-2 lata w 2012 roku. Całkowity okres obserwacji obejmował lata 2005-2016. Łącznie w tym okresie uzyskano 16992 izolatów od pacjentów z IChP (przy czym w 95% tych przypadków określono serotyp pneumokoka odpowiedzialny za zachorowanie), w tym 635 przypadków w populacji dzieci w wieku <5 lat.

Autorzy badania Naucler 2017 dokonali oceny wpływu zastosowania szczepionki PCV-10 i PCV-13 na częstość występowania IChP. Efekty programu szczepień przeciwko pneumokokom oceniono, porównując zapadalność na IChP w trzech okresach: przed 2007 rokiem (przed rozpoczęciem szczepień przeciwko pneumokokom) oraz w latach 2007–2009 (po rozpoczęciu szczepień PCV-7, ale przed PCV-10 i PCV-13) i latach 2013–2016 (po rozpoczęciu szczepień PCV-10 lub PCV-13).

Wyniki

Wyniki powyższego badania wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między regionami stosującymi PCV-13 a PCV-10 w zakresie redukcji u dzieci w wieku 0-4 lata zapadalności na IChP powodowanej przez:

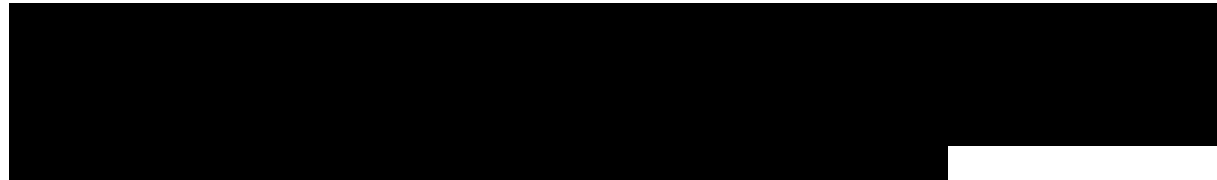
- jakiegokolwiek serotyp,
- serotypy zawarte w PCV-7,
- serotypy 3, 6A i 19A łącznie (specyficzne dla PCV-13)
- nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*.

W populacji ogólnej udział serotypu 6A zmniejszył się w regionach, gdzie stosuje się PCV-10, jak i PCV-13, podczas gdy serotyp 19A zwiększył się w regionach stosujących PCV-10. W regionach, w których stosowano PCV-13, w porównaniu z tymi gdzie stosowano PCV-10, stwierdzono istotną statystycznie mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 19A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy regionami. Względem serotypów specyficznych dla PCV-13 (3, 6A, 19A) statystycznie istotnie mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez te serotypy wykazano w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z tymi, w których stosowano PCV-10, jedynie w grupie wiekowej 5-64 lata.

W badaniu nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3 (w regionach stosujących PCV-13 stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości IChP

wywołanej tym serotypem w porównaniu do okresu kiedy stosowano PCV-7, w grupie wiekowej ≥ 65 lat oraz w populacji ogólnej). Wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV-13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV-10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat.

Skuteczność praktyczna szczepionek przeciwko pneumokokom względem IChP obserwowana w krajach europejskich



Savulescu 2017

W publikacji Savulescu 2017 przedstawiono wyniki aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad IChP, prowadzonego w ramach międzynarodowej sieci *Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network* (SpIDnet), finansowanej przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, ang. *European Center for Disease Prevention and Control*).

W ramach SpIDnet dane raportowane są z 9 ośrodków z 7 państw z czego dane z 5 regionów dotyczą populacji zaszczepionej wyłącznie PCV-13 (Francja schemat 2+1, Irlandia schemat 2+1, Norwegia schemat 2+1, Wielka Brytania schemat 2+1 i Madryt schemat 2+1), a z pozostałych regionów dotyczą populacji szczepionej PCV-10 i PCV-13 (Czechy schemat 3+1, Szwecja 2+1, Katalonia (Hiszpania) schemat 3+1, region Nawarra (Hiszpania) schemat 3+1).

W żadnym z rejonów PCV-10 nie była stosowana jako jedyna szczepionka, a przyjmowanie tej szczepionki wyniosło mniej niż 50% w czterech regionach, w których zastosowano PCV-10 i PCV-13. Gromadzenie danych w ramach każdego z ośrodków przebiega z zastosowaniem wspólnego protokołu, pozwalającego na standaryzację definicji przypadków IChP i metod laboratoryjnych. Celem badania była ocena wpływu szczepień na zapadalność na IChP u dzieci poniżej 5 r.ż. Populacja objęta nadzorem SpIDnet dotyczyła około 5,8 mln dzieci w wieku < 5 lat w 2014 roku. Wyszczepialność wyniosła ponad 90% w 6 obszarach i 67%-78% w trzech obszarach.

Cztery lata po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 lub PCV-10 i PCV-13 w porównaniu do okresu stosowania PCV-7, wskaźnik IRR (ang. *incidence rate ratio*) wyniósł:

- 0,53 (95%CI: 0,43; 0,65) w przypadku IChP spowodowanej przez dowolny serotyp pneumokoka,
- 0,16 (95%CI: 0,07; 0,40) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy zawarte w PCV-7,
- 0,17 (95%CI: 0,07; 0,42) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy 1, 5 i 7F,
- 0,41 (95%CI: 0,25; 0,69) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A,

w populacji dzieci w wieku poniżej < 5 lat. Wskaźnik IRR dla IChP spowodowanej przez serotypy inne niż te zawarte w PCV-13 wyniósł 1,62 (95%CI: 1,09; 2,42).

W analizie wrażliwości wykazano podobne wzorce redukcji połączonego wskaźnika IRR i statystyczną heterogeniczność w okresie 4 lat po wprowadzeniu szczepienia PCV-10 i PCV-13 względem potwierdzonej IChP i obszarów z wysokim użyciem szczepionki. Kiedy przeprowadzono analizę wrażliwości względem obszarów gdzie stosowano wyłącznie PCV-13, wyniki IRR były podobne do tych oszacowanych w analizie podstawowej (patrz powyżej) dla większości kategorii serotypów z wyjątkiem IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A w 4. roku po wprowadzeniu PCV-13 lub PCV-10 i PCV-13, gdzie IRR wyniósł 0,24 (95%CI: 0,13; 0,42).

Zapadalność na IChP wywołaną przez dowolny serotyp zmniejszyła się z powodu spadku zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe. Natomiast nastąpił wzrost zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy inne niż występujące w PCV-13 co sugeruje zastępowanie się serotypów.

Hanquet 2019

W publikacji Hanquet 2019 oceniono wpływ szczepienia dzieci na zapadalność na IChP u osób powyżej 65 roku życia.

Na podstawie danych z lat 2011-2015 pochodzących z 10 krajów europejskich, w których stosowane są szczepionki PCV-10, PCV-13 lub obie, w porównaniu z danymi z 2009 roku (przed wprowadzeniem szczepień PCV-10/13) wykazano, że zapadalność na IChP u osób ≥ 65 lat wywołanej przez wszystkie serotypy pneumokoka spadła o 9% (95%CI: 4%; 19%), serotypy zawarte w PCV-7 spadła o 77% (95%CI: 67%; 84%), a dodatkowe serotypy zawarte w PCV-13 spadła o 38% (95%CI: 19%; 53%), podczas gdy częstość występowania IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe wzrosła o 63% (95%CI: 39%; 91%). Wszystkie wyniki uzyskały istotność statystyczną. W 2015 r. serotypy zawarte w PCV-13 stanowiły odpowiednio 20-29% przypadków IChP w krajach stosujących PCV-13 i 32-53% przypadków IChP w krajach stosujących PCV-10.

Ponadto częstość występowania IChP u osób powyżej 65 roku życia wywołanej przez serotypy zawarte w PCV-13 a nie w PCV-10 (serotyp 3,6A, 19A) spadła o 37% (95%CI: 22%; 50%) (wynik istotny statystycznie) w 6 krajach, gdzie stosowana jest PCV-13 i wzrosła o 50% (95%CI: -8%; 146%) (wynik nieistotny statystycznie) w 4 ośrodkach, gdzie stosuje się PCV-10 (samodzielnie lub w połączeniu z PCV-13).

Tin Tin Htar 2015

W publikacji opisano ewolucję serotypów szczepionkowych i nieszczepionkowych odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową po wprowadzeniu szczepień PCV w zachodniej Europie na podstawie dostępnych publikacji z reprezentatywnych badań obserwacyjnych i danych z narodowych systemów nadzoru epidemiologicznego (Austria, Belgia, Dania, Finlanda, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria i Wielka Brytania) z okresu od stycznia 2010 r. do maja 2015 r. Badania obserwacyjne z pojedynczych ośrodków i badania kliniczne nie były uwzględniane.

W państwach z wysoką wyszczepialnością odnotowano, że 5-7 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV-7 IChP wywołana przez serotypy szczepionkowe uległa znacznej redukcji w populacji pediatrycznej. Natomiast pojawiły się serotypy niezawarte w PCV-7, szczególnie serotypy 19A, 7F, 3 i 1. Po wprowadzeniu PCV-10/ PCV-13 konsekwentnie obserwowano zmniejszenie udziału dodatkowych serotypów zawartych w szczepionkach o wyższej walentności.

W krajach stosujących PCV-13 obserwowano spadek serotypów 19A, 7F, 1 i 6A szczególnie w grupach kwalifikujących się do szczepienia, ale i starszych. Jednakże pomimo obserwowania ochrony bezpośredniej i pośredniej, serotypy 19A, 7F i 3 nadal powodowały IChP wśród dzieci. Ponadto serotypy te były szczególnie istotne w starszych grupach wiekowych. Poziom redukcji występowania serotypów szczepionkowych w starszych grupach wiekowych (efekt pośredni) był mniejszy na początku okresu od wprowadzenia PCV-13 w porównaniu z późniejszym okresem oraz mniejszy w państwach o niższej wyszczepialności u dzieci.

Natomiast w krajach stosujących PCV-10 obserwowano zwiększenie się udziału serotypu 19A i 3, zarówno w grupie kwalifikujących się do szczepienia jak i starszych. Jednakże autorzy badania wskazują, że w niektórych publikacjach z badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych po wprowadzeniu PCV-10 na rynek sugerowano wstąpienie ochrony krzyżowej względem serotypu 19A u młodszych dzieci.

U dzieci zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 3 była bardzo niska, a obserwowane wartości pozostawały na stałym poziomie w większości państw. Serotyp 3 stał się jednym z najbardziej

rozpowszechnionych serotypów u dorosłych. Pewną jego redukcję obserwowano tylko w Wielkiej Brytanii i Francji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań eksperymentalnych (Synflorix vs. Prevenar13)

Analiza bezpieczeństwa z badań eksperymentalnych wskazuje, że obie szczepionki są porównywalne pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Jednakże metaanaliza badań SPNG-003, SPNG-009 wykazała, że zastosowanie szczepionki PCV-10 istotnie statystycznie zwiększało ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu ze szczepionką PCV-13 (RR=1,47 95%CI (1,01; 2,13), RD=0,05 95%CI (0,002; 0,10), NNH=19 95%CI (10; 472).

W zakresie spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie odnotowano różnic pomiędzy szczepionkami w populacji europejskiej i azjatyckiej, natomiast w populacji afrykańskiej obrzęk w miejscu podania 3 stopnia istotnie częściej występował w grupie szczepionej PCV-10 po szczepieniu pierwotnym. Ponadto w AKL Prevenar 13 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia bólu w miejscu podania dowolnego stopnia po 1. dawce szczepionki oraz bólu w miejscu podania stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1. dawce w porównaniu z PCV-10.

Metaanaliza danych z badań europejskich wskazała na brak różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie występowania spodziewanych uogólnionych NOP po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej. Jednakże w analizie klinicznej Prevenar 13 wykazano, że PCV-13 wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia gorączki po 1. dawce, drażliwości stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1 dawce oraz gorączki związanej ze szczepieniem po 1. dawce w porównaniu z PCV-10.

Ponadto analiza bezpieczeństwa wskazała na brak istotnej statystycznie różnicy między szczepionkami w zakresie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach przedłożonych analiz klinicznych nie odnaleziono badań eksperymentalnych, w których porównano bezpośrednio skuteczność kliniczną (m.in. w zakresie wpływu na występowanie IChP oraz innych chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*) szczepionek PCV-10 i PCV-13. Badania eksperymentalne przedstawione w analizach podmiotów odpowiedzialnych różniły się od siebie jakością, jak również metodologią. Badania dotyczyły zarówno populacji europejskiej, jak i azjatyckiej i afrykańskiej. Nie odnaleziono jednak informacji, czy aspekt ten wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo szczepień. Dodatkowo odnalezione i włączone do analiz badania eksperymentalne umożliwiały porównanie analizowanych szczepionek jedynie pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa, co ogranicza wnioskowanie w zakresie skuteczności klinicznej. Wśród odnalezionych dowodów dwa badania RCT (SPNG 003 i SPNG-009) oraz jedno badanie nierandomizowane (NTR3069) zostały przeprowadzone w populacji europejskiej.
- Dla obu preparatów podmioty odpowiedzialne przedłożyły analizy kliniczne skupiające się na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek PCV10 i PCV13. Analizy te różniły się pod względem metodologicznym, przez co niemożliwe było ich porównanie ze sobą. Niemniej jednak najważniejsze wnioski z dowodów przedstawionych w obu analizach, prezentujących wyniki bezpośredniego porównania obu szczepionek, są zbliżone, co przedstawiono w niniejszej rekomendacji.
- W ramach aktualnego PSO stosowany jest schemat szczepień 2+1. Część badań uwzględnionych w analizach odnosiła się natomiast do schematu 3+1. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy podmiotów odpowiedzialnych przedstawili dane dot. wpływu zmiany dawkowania na immunogenność po podaniu dawki uzupełniającej i skuteczność szczepień, które sugerują brak istotnych statystycznie różnic. Dodatkowo w raporcie EMA dla szczepionki Synflorix wskazano, że

stosowanie schematu 2 + 1 w rutynowych programach immunizacji niemowląt oznacza, że ochrona populacyjna przyczyni się do skuteczności ochronnej, tak że potencjalne różnice między schematami z 2 lub 3 dawkami stosowanymi w cyklu podstawowym nie wystąpią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocena ekonomiczna szczepionki Synflorix

Ocenę efektywności kosztowej szczepionki Synflorix przeprowadzono względem szczepionki PCV-13 z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono:

[REDACTED]

- wszczepialność na poziomie 94,1%.

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Synflorix (w wariaciecie nieuwzględniającym ochrony populacyjnej i zastępowalność serotypów i wpływu szczepień na zapadalność na inne niż IChP zakażenia) zastosowanie szczepionki PCV-10 w porównaniu do PCV-13 wiąże się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Ocena ekonomiczna szczepionki Prevenar13

Ocenę efektywności kosztowej szczepionki Prevenar13 przeprowadzono względem szczepionki PCV-10 z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnik+pacjent). W analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono:

[REDAKTED]

- wszczepialność na poziomie 94,1%.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w analizie ekonomicznej Prevenar13 szczepionka PCV-13 jest technologią dominującą względem PCV-10, tzn. jej zastosowanie wiąże się z kosztami niższymi o ponad 18 mln PLN z perspektywy NFZ i ponad 19 mln PLN z perspektywy wspólnej i efektem zdrowotnym większym o ponad 18 tys. QALY w porównaniu do zastosowania PCV-10.

[REDAKTED]

Progowa cena zbytu netto wynosi 613,49 PLN z perspektywy NFZ i 613,62 PLN z perspektywy wspólnej

[REDAKTED]

W przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości we wszystkich z analizowanych scenariuszy PCV-13 jest technologią skuteczniejszą niż PCV-10. Jednocześnie tylko w trzech wariantach PCV-13 okazała

się interwencją droższą – w każdym z nich skuteczność szczepionki PCV-10 prognozowano na podstawie danych z Holandii. Warianty te są również związane z najmniejszym zyskiem QALY. Największy zysk w efektach zdrowotnych i najwyższe oszczędności obserwuje się przy wydłużeniu horyzontu czasowego do 10 lat.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują w 100% symulacji na większą skuteczność i jednocześnie efektywność kosztową PCV-13, a ok. 72% świadczyło o dominacji PCV-13.

Ograniczenia analizy

Przedłożone przez oba podmioty odpowiedzialne modele różnią się od siebie znacznie strukturą, co uniemożliwia bezpośrednie zestawienie generowanych przez nie wyników. Niezależnie od przyjętych założeń i doboru danych wejściowych, zasadniczym ograniczeniem obu z nich jest również brak wysokiej jakości badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianych szczepionek oraz wysokiej wiarygodności danych epidemiologicznych prezentujących rzeczywisty rozkład serotypów i poziom zapadalności na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* w Polsce. Modelowanie wpływu szczepionek na zapadalność na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* na podstawie niepewnych danych epidemiologicznych dla Polski przy wykorzystaniu skuteczności praktycznej pochodzącej z obserwacji na bazie danych z innych państw jest obciążone dużą niepewnością.

Natomiast model zastosowany w AE Prevenar13 uwzględniał pełną populację Polski podzieloną na kohorty w zależności od wieku, ponadto zakładał przyrost populacji w kolejnych latach o nowonarodzone dzieci. Z tego względu AE Prevenar13 pozwalał na uchwycenie efektu szczepień w populacji nieobjętej PSO, co wpływa na wielkość obserwowanego efektu zdrowotnego i generowanych kosztów. Jednocześnie powoduje większe niepewności co do uzyskiwanych wyników

Natomiast w AE Prevenar13 dane dla ochrony populacyjnej i zastępowalności serotypów implementowane są na drodze prognozy trendów zapadalności na infekcje wywołane przez *S. pneumoniae* osobne dla poszczególnych serotypów/grup serotypów i szczepionek – na podstawie uzyskanych wyników można wywnioskować, że prognozowana skuteczność PCV-13 jest wyższa niż PCV-10.

Skuteczność szczepionek w tym zakresie jest niepewna, co potwierdzają niejednoznaczne wyniki badań przedstawionych analizie klinicznej.

Niepewność dotycząca wyników obu modeli związana jest również z brakiem wiedzy jakie ceny szczepionek zostaną zaproponowane w kolejnych przetargach (zakres SylInflorix 2+1: 230,04zł -259,20 zł, zakres Prevenar13 2+1: 320,76zł – 450 zł)

[REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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.

Nie dotyczy

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.

Ocena wpływu na budżet szczepionki Synflorix

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając 5-letni horyzont czasowy, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (pacjent+płatnik, tożsama z perspektywą NFZ). W scenariuszu podstawowym poziom wszczepialności przyjęto na poziomie: 94,1 % . Wielkość populacji dzieci, które zostaną zaszczepione w kolejnych latach oszacowano w wariancie prawdopodobnym na: [REDACTED]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami koszt dla płatnika publicznego szczepień szczepionką Synflorix w ramach PSO w latach 2020-2024 będzie [REDACTED] i wyniesie [REDACTED] w roku 2020 oraz [REDACTED] w roku 2024.

W przypadku zmiany szczepionki na Prevenar 13, koszt szczepień wyniesie [REDACTED] w roku 2020 i [REDACTED] w roku 2024. Uwzględniony koszt leczenia IChP [REDACTED] na przedstawione koszty całkowite. Tym samym zgodnie z oszacowaniami zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar 13 będzie skutkowała [REDACTED] płatnika publicznego o ok. [REDACTED] rocznie.

Zgodnie z oszacowaniami analizy wrażliwości dla wariantu z [REDACTED] zmiana szczepionki finansowanej w ramach PSO z Synflorix na Prevenar 13 wiązać się będzie ze [REDACTED] płatnika o ok. [REDACTED] w każdym roku przyjętego horyzontu (tj. 2020-2024). W przypadku wariantu uwzględniającego [REDACTED] i płatnika [REDACTED] rocznie. Uwzględniony koszt leczenia IChP [REDACTED]

Ponadto ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono:

- [REDACTED],
- [REDACTED],
- [REDACTED] dla obydwu szczepionek.

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar 13 przy uwzględnieniu powyższych założeń wiązać się będzie ze [REDACTED] płatnika publicznego od ok. [REDACTED] w roku 2020 do ok. [REDACTED] w roku 2024. W ramach AE i analizy wpływu na budżet (AWB) dla Synflorix założono [REDACTED]. W konsekwencji zmiana szczepionki Synflorix na szczepionkę Prevenar 13 według przyjętych założeń przełoży się na [REDACTED] zachorowania na OZUŚ i tym samym [REDACTED] płatnika publicznego [REDACTED]

Ocena wpływu na budżet szczepionki Prevenar 13

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając 5-letni horyzont czasowy, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnik + pacjent, tożsama z perspektywą NFZ). W scenariuszu podstawowym poziom wszczepialności przyjęto na poziomie: 94,1%. Wielkość populacji dzieci, które zostaną zaszczepione w kolejnych latach oszacowano w wariancie prawdopodobnym na poziomie 365 275osób rocznie.

W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono koszty leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, zapalenia płuc leczonego szpitalnie, zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie oraz zapalenia ucha środkowego. Ponadto w ramach wariantu podstawowego

uwzględniono efekt szczepienia u dzieci szczepionych oraz w populacji nieszczepionych (osoby powyżej ≥ 2 r. ż) z całej populacji Polski.

Zgodnie z oszacowaniami wariantu podstawowego, koszt szczepień szczepionką Synflorix w ramach PSO w latach 2020-2024 wyniesie ok. 84,03 mln PLN rocznie w scenariuszu istniejącym. W przypadku zmiany szczepionki na Prevenar 13, koszt szczepień wyniesie [REDACTED] rocznie, co będzie skutkowało [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na szczepionki przeciwko pneumokokom o [REDACTED] rocznie.

Inkrementalny koszt całkowity w 2020 r. wyniesie 0,38 mln PLN. Natomiast w kolejnych latach mają być generowane oszczędności odpowiednio na poziomie: 6,82; 12,90; 15,63 i 16,25 mln PLN, wynikające ze zmniejszenia kosztu leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki w populacji polskiej (uwzględniono dzieci szczepione, dzieci nieszczepione oraz osoby dorosłe).

Zgodnie z oszacowaniami w analizie wrażliwości zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar 13 w wariantcie populacyjnym, maksymalnym wiązać się będzie ze [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o ok [REDACTED] rocznie. Wprowadzenie do PSO w populacji ogólnej dzieci szczepionki Prevenar 13, uwzględniając koszt leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki w całej populacji Polski, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 0,83 mln PLN w pierwszym roku przyjętego horyzontu, natomiast w kolejnych latach (2021-2024) przewidziane są oszczędności na poziomie odpowiednio: 6,3; 12,4; 15,1 oraz 15,7 mln PLN rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem zarówno analizy wpływu na budżet Synflorix, jak Prevenar13 są przyjęte założenia dotyczące ceny obydwu szczepionek. Koszt szczepionek będzie zależał od złożonej oferty w przetargu przez podmioty odpowiedzialne. Z danych z przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w latach 2016-2019 wynika, że różnica między najniższą zaproponowaną ceną dla szczepionki Synflorix a najwyższą wynosi ok. 20%, podczas gdy dla szczepionki Prevenar13 różnica ta jest większa i wynosi ok. 30%. Brak finalnej ceny, która będzie zaproponowana w następnych centralnych przetargach ogranicza wiarygodność oszacowań w AWB.

Dodatkowo wyniki obydwu analiz wpływu na budżet opierają się na oszacowaniach analizy ekonomicznej dla efektu bezpośredniego i pośredniego stosowanych szczepionek. Przyjęte założenia dotyczące efektu szczepionek, a także kosztu leczenia chorób są niepewne, co prowadzi do niepewności oszacowań w analizie ekonomicznej i w konsekwencji ma znaczny wpływ ograniczenie wiarygodności przeprowadzonych oszacowań w AWB podmiotów odpowiedzialnych.

Dodatkowo w analizie Prevenar 13 w ramach analizy wrażliwości przyjęto odsetek pacjentów szczepionych prywatnie szczepionką Prevenar 13 na poziomie [REDACTED]. Należy podkreślić, iż przyjęty odsetek pacjentów szczepionych prywatnie szczepionką Prevenar 13 jest niepewny, brak jest wiarygodnych danych potwierdzających przyjętą wartość, na co zwraca uwagę również podmiot odpowiedzialny. Co więcej, model podmiotu odpowiedzialnego zakłada, iż rodzice, którzy decydują się na zakup szczepionki prywatnie zapłacą za nią cenę równą zaproponowanej w ostatnim przetargu tj. 106,92 PLN. Zgodnie z ogólnodostępnymi danymi na portalu www.gdziepolek.pl koszt jednej szczepionki Prevenar 13 waha się między 216,97 a 345,98 PLN. Cena ta jest o 2 do 3 razy wyższa niż zakłada to model, co w konsekwencji z perspektywy pacjenta oznacza wyższe wydatki związane z zakupem szczepionki prywatnie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu szczepień ochronnych

Brak uwag.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 najbardziej aktualne rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania następujących instytucji:

- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) 2019
- Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii 2017
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2019

W opinii Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (skierowanej do Ministra Zdrowia) do PSO powinna zostać wybrana szczepionka o najszerszym pokryciu serotypów, z tego względu PTP rekomenduje szczepionkę PCV-13. Natomiast w stanowisku Zarządu PTWAKC wskazano, że w licznych badaniach klinicznych i analizach wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych (PCV-10 i PCV-13) w profilaktyce IChP i zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia. Zdaniem PTWAKC poruszane w naukowej dyskusji różnice między tymi szczepionkami nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce.

Zgodnie ze stanowiskiem WHO szczepionki PCV-10 i PCV-13 charakteryzują się porównywalną immunogennością i wpływem na występowanie IChP, zapalenia płuc i nosicielstwa nosowogardłowego w odniesieniu do wspólnych serotypów szczepionkowych. Zdaniem WHO obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że te 2 szczepionki różnią się pod względem wpływu na ogólne rozpowszechnienie choroby pneumokokowej. Ponadto w raporcie WHO wskazano, że szczepionka

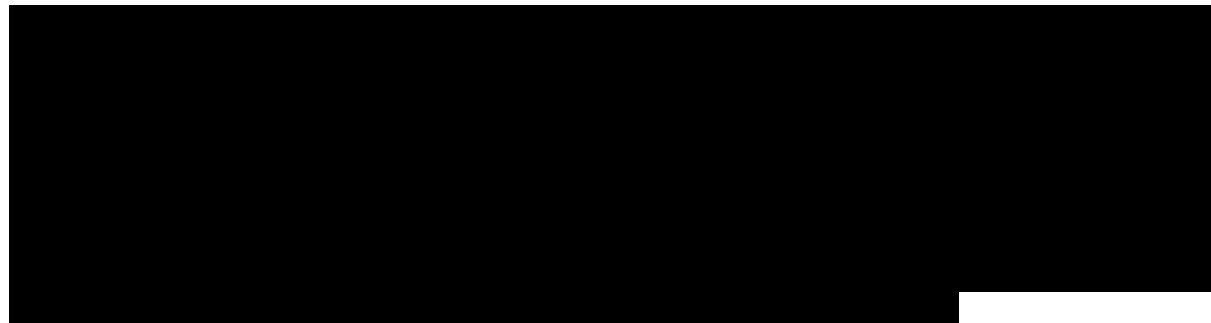
PCV-13 może oferować dodatkowe korzyści w sytuacjach istotnego występowania zachorowań, które można przypisać serotypowi 19A lub serotypowi 6C, a wybór produktu do stosowania w danym kraju powinien być oparty na charakterystyce programowej, dostępności szczepionek, cenie szczepionek, lokalnym i regionalnym rozpowszechnieniu serotypów szczepionkowych, a także wzorcach oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Co więcej zdaniem WHO po rozpoczęciu programu szczepień PCV nie zaleca się zmiany produktu, chyba że zajdą istotne zmiany w warunkach epidemiologicznych lub programowych, które zdecydowały o pierwotnym wyborze produktu – np. w razie wzrostu rozpowszechnienia serotypu 19A.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje 4 instytucji:

- Pharmaceutical Management Agency PHARMAC (Nowa Zelandia) 2014, 2017
- Haute Autorité de Santé HAS (Francja) 2018, 2010
- Benefits Advisory Committee PBAC (Australia) 2009, 2010
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation JCVI (Wielka Brytania) 2013

Wśród odnalezionych zaleceń, JCVI, HAS oraz PBAC rekomendowały włączenie szczepionki Prevenar 13 do narodowych programów szczepień ochronnych. PBAC rekomendował również włączenie do PSO szczepionki Synflorix. Negatywną rekomendację dla szczepionki Synflorix wydał natomiast HAS.

PHARMAC w 2014 roku zalecił włączenie do PSO szczepionki Prevenar 13 jako jedynej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom, jednak w 2017 roku zmieniono decyzję i zalecono, iż szczepionka PCV-13 zostanie zastąpiona w populacji ogólnej dzieci przez szczepionkę Synflorix, a pozostanie dostępna dla pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Ponadto na stronach PHARMAC odnaleziono również informację, iż od 2019 roku zaleca się schemat trójdawkowy a nie (jak do tej pory) 4 dawkowy w ramach prowadzonych szczepień w narodowym programie szczepień przeciwko pneumokokom.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.08.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ZPŚ.078.216.2019.JK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom. na podstawie art. 31ca ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1376 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie zasadności stosowania dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV13 i PCV10 w ramach Programu Szczepień Ochronnych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie zasadności stosowania dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV13 i PCV10 w ramach Programu Szczepień Ochronnych
2. Raport nr OT.4320.17.2019 „Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji dotyczącej wyboru szczepionki przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych”. Data ukończenia: 28 stycznia 2020 r.