



Rekomendacja nr 74/2020

z dnia 23 października 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
produktu leczniczego: Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy,
tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA),
poliomyelitis i haemophilus typ b, we wskazaniu: szczepienie
pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni
przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu
wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom
wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawieszina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk., 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN: 05909991063481, we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib), w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznymi, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDACTED].

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.

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. Wskazują jedynie na preferencje w zakresie acelularnej formy szczepionek przeciwko krztuścowi nad formą zawierającą pełnokomórkowy komponent.

Analiza kliniczna wykazała podobną skuteczność produktu leczniczego Hexacima względem komparatorów, natomiast odnotowano różnice w zakresie profilu bezpieczeństwa.



Zważono wyniki porównania pośredniego szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP + IPV + Hib + WZW B), które wskazują na większe bezpieczeństwo stosowania produktu Hexacima oraz wyniki metaanalizy dwóch badań porównujących szczepionkę Hexacima ze szczepionką 5w1 + WZW B, które wskazały na istotnie statystycznie większą o 59% szansę wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych oraz większą o 51% szansę wystąpienia reakcji w miejscu podania podczas stosowania szczepionki Hexacima. Dodatkowo w badaniu Tregnaghi 2012 wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia ostrego odczynu poszczepiennego podczas stosowania szczepionki Hexacima.

Porównanie Hexacima i drugiej dostępnej w Polsce szczepionki 6w1, czyli Infanrix Hexa wskazuje, że po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexacima nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa, w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów. Podobna była również częstość występowania działań niepożądanych.

Pod uwagę wzięto również wyniki analizy ekonomicznej wskazującej, że zastosowanie szczepionki Hexacima w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO (DTwP i pojedyncze szczepionki przeciwko Hib, poliomyelitis i WZW B) czy szczepionki 5w1 + WZW B będzie wiązało się [redacted] z perspektywy płatnika oraz [redacted] z perspektywy wspólnej [redacted].

Obliczenia Agencji dot. porównania Hexacima ze szczepionką 4w1 w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B wskazują na podobne wnioskowanie ([redacted]).

Pozytywna decyzja refundacyjna przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka będzie związana [redacted] w zależności od roku analizy. W perspektywie wspólnej obliczenia wykazują oszczędności rzędu [redacted].

Z uwagi na indywidualne koszty ponoszone przez rodziców szczepionych dzieci, Prezes Agencji sugeruje rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka, który umożliwiłby obniżenie kosztów z perspektywy pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawieszina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk., 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN: 05909991063481, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [redacted].

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.

Szczepionka przeciw błonicy należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę błoniczą (toksoid). Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP), a w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna D (przeciw błonicy).

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.

Szczepionka przeciw tężcowi należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę (tzw. toksoid) tężcową. Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP) lub w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna T (przeciw tężcowi).

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.

Szczepionka przeciw krztuścowi zawsze jest podawana w jednym wstrzyknięciu jako szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP). Szczepionka DTP zawiera pełnokomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTWP) lub bezkomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTaP).

W Polsce szczepienia przeciw błonicy, krztuścowi i tężcowi są obowiązkowe i najczęściej przeprowadzane są szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową w czterech dawkach – pierwsze 3 w odstępach 6-8 tygodni oraz 4. dawka przypominająca w 15. mies. życia.

Poliomyelitis - to ostra choroba zakaźna wywoływana przez poliovirusy, nazywana również chorobą Heinego-Medina. Jest to choroba „brudnych rąk” – 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.

Przed wprowadzeniem szczepień choroba powodowała rocznie tysiące zgonów oraz kilkanaście tysięcy przypadków trwałego inwalidztwa u dzieci w wieku szkolnym na świecie. 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.

Szczepionka przeciw poliomyelitis zawiera inaktywowane (zabite) poliovirusy. Jest podawana podskórnie lub domięśniowo. W Polsce szczepienia przeciw Poliomyelitis są obowiązkowe i obejmują 4 dawki, 3 pierwotne oraz jedna dawka przypominająca.

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.

Szczepionki przeciw zakażeniom Hib są dostępne w postaci skoniugowanej (połączenie antygeny z nośnikiem ułatwiającym powstanie odporności). Występują jako szczepionki jednoskładnikowe lub w połączeniu z innymi antygenami chroniącymi przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz poliomyelitis. W Polsce szczepienia przeciw Hib są obowiązkowe i obejmują trzy dawki podawane w odstępach 6-8 tygodni oraz jedną dawkę przypominającą.

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 białkówki 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).

Dostępne są rekombinowane szczepionki przeciw WZW B zawierające oczyszczone białko powierzchniowe przygotowane metodami inżynierii genetycznej. Występują jako szczepionki pojedyncze (przeciw WZW B) oraz połączone (szczepionki WZW A + WZW B) lub jako szczepionki wysoko skojarzone 6 w 1 (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib, WZW B) w jednym wkłuciu do stosowania w programach szczepień małych dzieci. W Polsce szczepienia przeciw WZW B są obowiązkowe i obejmują trzy dawki szczepionki w tym jedna dawka podana w pierwszej dobie życia dziecka.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako główny komparator dla wnioskowanej technologii wybrał szczepionki: trójskładnikową przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP), szczepionki przeciw poliomyelitis (IPV), inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), WZW typu B (WZW B) podawane w osobnych iniekcjach. Jako komparator dodatkowy wskazał szczepionkę 5w1 (DTaP-IPV-Hib) z pojedynczym szczepieniem uzupełniającym schemat, która jest finansowana tylko w populacji dzieci z grup ryzyka.

W ocenie Agencji szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji z uwagi

na utrzymujący się od dłuższego czasu jej brak na polskim rynku. Jak wskazano w Komunikacie Ministra Zdrowia z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku szczepionki 5w1 lub 6w1. Ponadto z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków (wg danych NIK nawet 66% rodziców szczepi dzieci szczepionkami wysoko skojarzonymi zakupionymi z własnych środków) powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji również w populacji ogólnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Szczepionka Hexacima stosowana jest w celu uzyskania odporności przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) szczepionka Hexacima jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne 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.

Do analizy klinicznej włączono:

- 4 randomizowane badania kliniczne (RCT):
 - w 3 badaniach RCT (Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011/Tregnaghi 2012) szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionką pięcioskładnikową DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) podawaną jednocześnie ze szczepionką jednoskładnikową WZW B (Engerix B). Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration i wykazała wysokie ogólne ryzyko błędu.
 - w 1 badaniu RCT (Macias 2012) szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionką pięcioskładnikową DTwP-Hep B//Hib (Tritanrix-Hep B/Hib) podawaną jednocześnie ze szczepionką jednoskładnikową IPV (Imovax Polio).
- 1 badanie obserwacyjne (Duszyński 2016/Duszyński 2019), które przedstawia dane z australijskiego rejestru dotyczące zgonów w ciągu 30 dni po szczepieniu, po zastosowaniu szczepionek 3w1, 4w1 i 6w1 zawierającymi komponent DTaP. W publikacji nie sprecyzowano jaką szczepionkę 6w1 zastosowano. Badanie włączono do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.
- 1 analizę post-hoc (Poolman 2001), która zestawia dane dotyczące poziomu przeciwciał względem Hib z dwóch badań randomizowanych, w których stosowano szczepionki 6w1 (nie podano jak to była szczepionka) oraz szczepionki 5w1 i 3w1, zawierającymi komponent DTaP.

Dodatkowo dla komparatora włączono 6 badań opisanych w 7 publikacjach. Badania Chatterjee 2012, Guerra 2009, Li 2011 posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego względem szczepienia

DTaP + IPV + Hib + HB, a badanie Nolan 2001 wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego względem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B. Porównanie z DTwP + IPV + Hib + WZW B było możliwe tylko w zakresie bezpieczeństwa.

Ponadto włączono przeglądy systematyczne Bulik 2018, McCormack 2013, Syed 2019, Chiappini 2019. analizujące skuteczność i/lub profil bezpieczeństwa różnych szczepionek (4w1, 5w1 i/lub 6w1).

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans, stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie.
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka, różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Porównanie szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B

Odnalezione przez wnioskodawcę badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP + IPV + Hib + WZW B) w zakresie skuteczności.

Porównanie bezpośrednio szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 DTap-IPV//PRP-T (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na istotną statystycznie różnicę w zakresie szansy uzyskania poziomu przeciwciał anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{m}$ (seroprotekcja względem Hib) po szczepieniu pierwotnym na niekorzyść szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 (Pentaxim) + pojedyncza szczepionka przeciwko WZW B [OR=0,35 (95%CI: 0,17; 0,73)]. Istotnej statystycznie różnicy nie osiągnięto dla miary bezwzględnej (parametr RD) z uwagi na dużą heterogeniczność danych. W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Seroprotekcję/serokonwersję po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima i szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B oceniano tylko w badaniu Tregnaghi 2012. Różnice istotne statystycznie między grupami odnotowano w zakresie poniższych punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji względem tężca (anty-T >1 IU/ml) – wynik na korzyść szczepionki Hexacima [OR=3,91 (95%CI: 1,07; 14,19); RD=0,04 (95%CI: 0,00; 0,07)];
- wskaźnik serokonwersji względem hemaglutyniny włóknikowej krztuśca (4-krotny wzrost anty-FHA 4) – na korzyść szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B [OR=0,48 (95%CI: 0,25; 0,94); RD=-0,06 (95%CI: -0,11; -0,01)].

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami po podaniu dawki uzupełniającej w badaniu Tregnaghi 2012.

Porównanie szczepionki Hexacima ze szczepionkami 6w1

Zgodnie z wynikami publikacji Syed 2019, po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexyon nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D. Po 2-dawkowej serii szczepień pierwotnych wyniki szczepionki Hexyon nie były gorsze od wyników szczepionki Infanrix Hexa pod względem wskaźników seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepionkę

mierzonych ilością przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PT, anty-FHA, anty-IPV3, anty-HB i anty-Hib. Natomiast nie zostały spełnione kryteria równoważności dla wskaźnika przeciwciał dwóch typów wirusa polio (anty-IPV1 i anty-IPV2).

Wyniki przeglądu Chiappini 2019 wskazują, że niezależnie od zastosowanej szczepionki (Hexyon, Infanrix Hexa, Vaxelis) odnotowywano wysokie wskaźniki seroprotekcji u wcześniaków (98,7%-100%). Trochę niższe wskaźniki seroprotekcji odnotowano jedynie w odniesieniu do krztuśca i Hib (odpowiednio 92,4 i 92,5%).

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Bezpieczeństwo

Porównanie szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B

Przeprowadzono porównanie pośrednie bezpieczeństwa szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca DTwP + IPV + Hib + WZW B. Do przeprowadzenia porównania wykorzystano badania Macias 2012 i Nolan 2001.

W zakresie występowania gorączki wykazano zarówno istotnie statystycznie mniejszą szansę jak i mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego po podaniu szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B [OR=0,24 (95%CI: 0,15; 0,39); RD=-0,17 (95%CI:-0,24; -0,09)].

W przypadku częstości występowania zaczerwienienia w miejscu podania i obrzęku w miejscu podania wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia tych zdarzeń podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B [odpowiednio: RD=-0,07 (95%CI:-0,13; -0,00) i RD=-0,15 (95%CI:-0,22; -0,08)]. Jednakże parametr względny (OR) nie uzyskał istotności statystycznej dla obu tych zdarzeń.

Porównanie bezpośrednio szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B

Wyniki metaanalizy badań Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011 wskazały na istotnie statystycznie większą o 59% szansę wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B [OR=1,59 (95%CI: 1,21; 2,10); RD=0,10 (95%CI: 0,04; 0,16)].

Metaanaliza badań Kim 2017 i Tregnaghi 2011 wskazała również na istotnie statystycznie większą o 51% szansę wystąpienia reakcji w miejscu podania podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B [OR=1,51 (95%CI: 1,07; 2,15); RD=0,06 (95%CI: 0,01; 0,10)].

Ponadto w badaniu Tregnaghi 2011 wykazano istotnie statystycznie większą o 158% szansę wystąpienia ostrego odczynu poszczepiennego podczas stosowania szczepionki Hexacima [OR=2,58 (95%CI: 1,77; 3,75), RD=0,18 (95%CI: 0,11; 0,25)].

Porównanie szczepionki Hexacima ze szczepionkami 6w1

Zgodnie z informacjami z publikacji Bulik 2018, 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. W przypadku stosowania szczepionki sześciowalentnej razem z innymi szczepionkami odnotowano łącznie 108 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których 4 zostały uznane przez badaczy za związane przyczynowo ze szczepieniem. W badaniach nie odnotowano zdarzeń zakończonych zgonem. Do najczęściej występujących łagodnych

zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem należały reakcje miejscowe, które utrzymywały się do 4–7 dni obserwacji.

Wyniki bezpośredniego porównania produktu Hexacima (Hexaxim) ze szczepionką Infanrix Hexa przedstawiono w przeglądzie Bulik 2019 na podstawie badania Vesikari 2017. W obu grupach podawano jednocześnie szczepionkę przeciwko pneumokokom Prevenar13. W badaniu tym wykazano, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami (15 uczestników w każdej grupie), a tylko jedno (pokrzywka w dniu trzeciego szczepienia) uznano za związane ze szczepieniem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była również podobna w obu grupach: 17,7% (grupa Hexacima) i 20,7% (grupa Infanrix Hexa) uczestników zgłosiło co najmniej 1 zdarzenie związane ze szczepieniem w ciągu 30 dni po szczepieniu. Mniej niż 2% zakwalifikowano jako zdarzenia niepożądane stopnia 3 związane ze szczepieniem.

Wyniki przeglądu Chiappini 2019 dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa sześciowalentnych szczepionek u wcześniaków wskazują, że żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w tych badaniach nie zostało uznane za związane przyczynowo ze szczepieniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi były bezdech i zmiany odczynowe.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W badaniach klinicznych z udziałem osób, które otrzymały szczepionkę Hexacima najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktogenność niż po kolejnych dawkach szczepionki. Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Hexacima u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należały: jadłowstręt (utrata apetytu), płacz, senność, wymioty, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, gorączka ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$).

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie odnaleziono informacji związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Hexacima. Ponadto nie odnaleziono szczepionki Hexacima na liście szczepionek dopuszczonych do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

Ograniczenia

Wśród najistotniejszych ograniczeń należy wymienić:

- Brak możliwości wiarygodnego porównania z właściwym komparatorem, którym jest szczepionka trzyskładnikowa stosowana w polskim Programie Szczepień Ochronnych (PSO), co wynika z braku dowodów naukowych dla komparatora.
- Brak możliwości porównania, na podstawie dostarczonych danych, szczepionki Hexacima ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1 DTaP-IPV lub DTPa-IPV. Odnaleziono przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne dla szczepionki Hexacima (McCormack 2013 i Syed 2019) wskazują, że wnioskowana interwencja nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca (DTwP/Hib).
- Oparcie analizy o surogatowe punkty końcowe (wyniki immunogenności), nie o wyniki rzeczywistej skuteczności klinicznej. Jednak badania skuteczności klinicznej, czyli zachorowalności, są bardzo trudne do przeprowadzenia oraz wymagają wielu lat obserwacji.
- Porównanie z komparatorem głównym możliwe było jedynie przez porównanie pośrednie, które jest mniej wiarygodne niż porównanie bezpośrednie, jednak nie odnaleziono badań

umożliwiających jego wykonanie. Ponadto ograniczenie stanowi brak dokładnie określonej technologii w kryteriach włączenia, jaka powinna być użyta w porównaniu pośrednim. Włączano badania z dowolną pięcioskładnikową szczepionką oraz dowolną szczepionką trzyskładnikową. W analizie wykorzystano badania dla szczepionek o takich samych składnikach DTaP-IPV-Hib, jednak mogły to być różne technologie, przez co wyniki dla szczepionki pięcioskładnikowej w obu uwzględnionych pracach mogą nie być porównywalne. Nie przedstawiono dyskusji czy takie porównanie było zasadne i w jakim stopniu jego wyniki mogą być niemiarodajne.

- Brak przedstawienia szczegółowych danych oraz obliczeń, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa szczepionki Hexacima oraz schematu szczepienia zawierającego pełnokomórkowy komponent krztuśca DTwP + IPV + Hib + WZW B. Tym samym Agencja nie mogła zweryfikować wyników przedstawionych przez wnioskodawcę.

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 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.

W ramach oceny opłacalności stosowania szczepionki Hexacima we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (świadczeniobiorcy i płatnika publicznego) w horyzoncie czasowym wynoszącym 18 miesięcy.

Wnioskodawca przyjął za komparatory szczepionki finansowane w ramach PSO tj. DTwP, Hib, IPV, WZW B (PSO standardowe) oraz dodatkowo szczepionkę 5w1 DTaP-IPV-Hib (PSO w grupie ryzyka), która jest finansowana u dzieci z grup ryzyka.

Uwzględniono koszt zakupu szczepionek. Uwzględniono również dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, jednakże z uwagi na przyjęty typ analizy oraz krótki horyzont (18-miesięczny) zdaniem Agencji nie ma potrzeby dyskontowania kosztów. Z tego względu w ramach wariantu podstawowego przedstawiono wyniki oszacowań bez dyskontowania (scenariusz A wnioskodawcy).

Stosowanie szczepionki Hexacima u jednego dziecka w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO z wykorzystaniem szczepionki DTwP i pojedynczych szczepionek przeciwko Hib, poliomyelitis i WZW B [redacted] z perspektywy płatnika w wysokości [redacted] oraz [redacted]. W przypadku perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO u jednego dziecka wiązało się będzie [redacted] niezależnie od [redacted].

Z perspektywy płatnika zastosowanie Hexacima w miejsce 4 dawek szczepionki 5w1 i 2 szczepień pojedynczych przeciw WZW B, zgodnie z harmonogramem w PSO [redacted] rzędu ok. [redacted] i ok. [redacted]. Z perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima zamiast szczepionki 5w1 w połączeniu z szczepionką przeciw WZW B u jednego dziecka wiązać się będzie ze [redacted] oraz [redacted].

[redacted] obu porównań będzie wynikał [redacted] do szczepionki Hexacima [redacted] szczepień realizowanych w ramach szczepień obowiązkowych.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wyniki obydwu scenariuszy B oraz C zarówno w wariancie [redacted] wskazują, że zastosowanie Hexacima w miejsce standardowego schematu szczepień finansowanego w ramach PSO wiązać się będzie z [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Z kolei z perspektywy wspólnej wyniki analizy wrażliwości w obydwu scenariuszach wskazały na [redacted] w przypadku wprowadzenia szczepień szczepionką Hexacima w miejsce standardowego schematu szczepień.

Ograniczenia

- Komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej nie wyczerpują wszystkich możliwości profilaktycznych. W ocenie Agencji wnioskodawca powinien porównać się także ze szczepionką 4w1, która także jest finansowana w ramach PSO (np. w przypadku braku dostępu do szczepionki 5w1). Ponadto z uwagi na toczące się postępowanie refundacyjne szczepionki Infanrix Hexa oraz [redacted] należało przeprowadzić porównanie również z tą szczepionką. Agencja przeprowadziła obliczenia własne w tym zakresie.
- Jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów, aczkolwiek występują różnice pomiędzy szczepionką Hexacima a 3w1 (pełnokomórkową) w porównaniu pośrednim jak też pomiędzy Hexacima a szczepionką 5w1 w porównaniu bezpośrednim. Jednakże zdaniem wnioskodawcy pomimo powyższych różnic najlepszą formą przeprowadzenia analizy ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na pojawienie się nowych wyników przetargów dla analizowanych szczepionek, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy o nowe dane.

Dla porównania Hexacima ze szczepionkami finansowanymi w PSO oszacowania z uwzględnieniem nowych danych z przetargów wskazują na [redacted] ([redacted]) w porównaniu z oszacowaniami z wariantu podstawowego w przypadku perspektywy płatnika oraz z [redacted] ([redacted]) w porównaniu z oszacowaniami wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej.

Podobnie jak w przypadku porównania szczepionki Hexacima z PSO standardowym w poniższym porównaniu kosztów stosowania szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 + WZW B oszacowania z uwzględnieniem nowych danych z przetargów wskazują, że z perspektywy płatnika [redacted] ([redacted]) w analizowanym wariancie w porównaniu z oszacowaniami wariantu podstawowego, z kolei z perspektywy wspólnej [redacted] oszacowane z uwzględnieniem nowych

danych z przetargów są [REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE]) w porównaniu z oszacowaniami z wariantu podstawowego.

Ponadto, z uwagi na fakt, iż szczepionka 4w1 jest szczepionką finansowaną w ramach PSO, o czym świadczy ogłoszony przetarg z 2020 roku (ZP-05/20) szczepionka ta powinna stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji. Z tego względu przeprowadzono porównanie kosztów stosowania 4w1 (DTaP-IPV) w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B oraz szczepionki Hexacima, w oparciu o dane uwzględniające ceny z najnowszych przetargów.

Zastosowanie 4 dawek szczepionki Hexacima w miejsce schematu szczepień z uwzględnieniem szczepionki 4w1 w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B u jednego dziecka z perspektywy płatnika wiązać się będzie z [REDAKTOWANE] wynoszącymi ok. [REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej wyniki oszacowań wykazały, że zmiana szczepionek na Hexacima wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE].

Z uwagi na [REDAKTOWANE] w opinii Agencji należy przyjąć szczepionkę Infanrix Hexa jako komparator. Szczepionka Hexacima jest [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. 784 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.

W związku z brakiem dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) szczepionki Hexacima, przy której koszt jej stosowania dla płatnika publicznego nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanego schematu szczepień w ramach standardowego PSO wynosi [REDAKTOWANE] w wariantcie [REDAKTOWANE]. Wartość ta jest [REDAKTOWANE] niż oszacowana UCZ na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto szczepionki Hexacima ([REDAKTOWANE]).

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.

Analizę wpływu na budżet decyzji o refundacji szczepionki Hexacima we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w 5-letnim horyzoncie czasowym. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na: 111 182 osób, 145 371 osób, 177 911 osób, 208 899 osób i 238 511osób w kolejnych latach analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia

- Z uwagi na oparcie oszacowań na modelu analizy ekonomicznej, jej ograniczenia mają również zastosowanie w przypadku analizy wpływu na budżet.

[Redacted text block]

- [Redacted text block] Ponadto ceny szczepionek skojarzonych dostępnych na rynku prywatnym określono na podstawie informacji dostępnych na stronach internetowych aptek oraz punktów oferujących szczepienia, ze względu na fakt, przy czym różniły się one między sobą. W celu ograniczenia wpływu tego parametru na wyniki stosowano uśrednioną cenę dla danego preparatu.

- Uwzględniono wyłącznie koszty produktów szczepionkowych. Koszty wizyt szczepiennych nie zostały wzięte pod uwagę ze względu na fakt, że są one rozliczane w ramach stawki kapitałowej. Ograniczeniem jest również brak możliwości wyliczenia kosztów związanych z logistyką i przechowywaniem produktów związanych z realizacją PSO. Nie uwzględniono również kosztu działań niepożądanych z uwagi na ich charakter.

Obliczenia własne Agencji

W związku z pojawieniem się nowych wyników przetargów dla analizowanych szczepionek, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy o nowe dane.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ocenie Prezesa Agencji zasadne byłoby wprowadzenie takiego mechanizmu podziału ryzyka, który pozwoliłby na obniżenie kosztów z perspektywy pacjenta.

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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b:

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC 2020, osobne dokumenty dla krztuśca, WZW B, błonicy, tężca, poliomyelitis i Hib) - Europa
- Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP 2019) - Stany Zjednoczone
- Centers for Disease Control and Prevention (CDCP 2020) - Stany Zjednoczone
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2020) - świat
- National Health Services (NHS 2019) – Wielka Brytania

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

Amerykańskie wytyczne CDCP z 2020 roku wskazują, iż wśród zalecanych szczepionek przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom H. influenza typu B dostępne są zarówno szczepionki monowalentne jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne. Wśród szczepionek skojarzonych zalecenia CDCP nie wymieniają szczepionek sześciowalentnych. Jednakże jak wynika ze strony FDA w Stanach Zjednoczonych dopuszczona do obrotu jest jedna szczepionka sześciowalentna przeciwko powyższym chorobom (nazwa handlowa Vaxelis).

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.

Na stronie europejskiej organizacji ECDC odnaleziono podsumowanie narodowych programów szczepień z 31 krajów europejskich. We wszystkich europejskich państwach zalecane jest u niemowląt i dzieci przeprowadzenie szczepień przeciwko krztuścowi, WZW B, błonicy, tężcowi, poliomyelitis oraz Haemophilus influenza typu B. Warto zauważyć różnice związane z obowiązkiem szczepień ochronnych, który w zależności od choroby występuje w 9-11 krajach spośród 31, w pozostałych krajach szczepienia są jedynie zalecane. We wszystkich krajach europejskich szczepienia są refundowane z budżetu państwa. Polska jest jedynym krajem, w którym stosowana jest szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi, wszystkie pozostałe kraje zalecają szczepionkę acelularną. Podsumowanie nie wskazuje, w których krajach stosowane są szczepionki niskowalentne, a w których szczepionki skojarzone.

Brytyjskie wytyczne NHS wskazują, że na terenie Wielkiej Brytanii szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenza typu B oraz WZW B jest zalecane w 8., 12. i 16. tygodniu życia z wykorzystaniem szczepionki 6-w-1 (DTaP/IPV/Hib/HepB). W wieku 3 lat i 4 miesięcy lub niedługo po zalecane jest szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis szczepionką 4-w-1 (dTAP/IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3 w-1 (Td/IPV).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2015, Francja) – rekomendacja dot. preparatu Hexyon
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2015, Nowa Zelandia) - rekomendacja dot. preparatu Hexaxim

W uzasadnieniu obu rekomendacji podkreślano równoważność szczepionki Hexacima względem już stosowanej szczepionki Infanrix Hexa oraz przyjazną formę podania (gotowy preparat w ampułko-strzykawce).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Hexacima [redacted], w tym w żadnym o PKB per capita zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.422.2020), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawieszina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk., 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN:

05909991063481, we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie produktu leczniczego Hexacima, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie produktu leczniczego Hexacima, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine)
2. Raport nr OT.4330.12.2020. Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Hexacima (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b) we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9.10.2020 r.