Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Prevenar 13 we wskazaniu:

profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.8.2021

Data ukończenia: 26 maja 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Pfizer Polska Sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

Wykaz wybranych skrótów

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	American Society of Transplantation
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	poszpitalne zapalenie płuc (ang. Community-Acquired Pneumonia)
CAPiTA	Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBMT	The European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPIVAC	Effectiveness of Pneumococcal and Influenza Vaccinations among Adults in Catalonia
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mHR	wieloczynnikowy skorygowany współczynnnik ryzyka (ang. multivariable-adjusted hazard ratio)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. modified intention-to-treat)
mVT-CAP	pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NB/NI VT-CAP	pozaszpitalne niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OPA	aktywność opsonofagocytarna (ang. opsonophagocytic activity)
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCV13	szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PPSV23	szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (ang. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTT	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
PZP	pozaszpitalne zapalenie płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)

RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UR	umiarkowanego ryzyka
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WHF	World Heart Federation
WR	wysokiego ryzyka
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 9
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... 10
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 14
3.2. Problem zdrowotny ... 17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 27
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 30
4. Ocena analizy klinicznej ... 31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 47

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 51
4.3. Komentarz Agencji ... 53
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 56
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 60
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 60
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 60
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 61
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 62
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 63
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 64
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 65
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 65
5.4. Komentarz Agencji ... 65
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 67
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 67
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 67
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 67
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 69
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 72
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 73
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 74
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 75
6.4. Komentarz Agencji ... 75
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 76
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 77
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 78
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 80
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 83
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 88
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 91
14. Źródła ... 92
15. Załączniki ... 97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	22.03.2021 r. > PLR.4500.542.2021.RB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna), zawiesina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN 05909990737420
- Wnioskowane wskazanie:

  Profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Ul. Żwirki i Wigury 16 B
02-092 , Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.03.2021 r., znak PLR.4500.542.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 22.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna), zawiesina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN 05909990737420

we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną choroba nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.04.2021 r., znak OT.4230.8.2021.AKP.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.05.2021 r. pismem znak 1747/04/05/2021/PPM/H&V z dnia 04.05.2021 r .

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;
- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;
- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;
- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021
- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza racjonalizacyjna, , HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;
- [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Odpowiedź na informację o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana) 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN 05909990737420
Kod ATC	J07AL02
Substancja czynna	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F* Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F*
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego)
Dawkowanie**	<u>Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku</u> Jedna dawka. Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13. Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13. W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.
Droga podania	Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brak opisu w ChPL

* skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM197, adsorbowany na fosforanie glinu. 1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM197 i 0,125 mg glinu.

** z uwagi na wnioskowane wskazanie pomięto dawkowanie u pozostałych grup pacjentów (dzieci i młodzież do 18 r.ż.)

Źródło: ChPL Prevenar 13

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania leku Prevenar 13:

- zawiesina do wstrzykiwań, szczepionka
  opakowanie zawierające 1, 10 lub 50 ampułkostrzykawek z igłą, lub bez igły (0,5 ml),
- zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce,
  1, 5, 10, 25, 50 jednodawkowych fiolek (0,5 ml),
- zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku,
  1, 5, 10, 25, 50 wielodawkowych pojemników (4 dawki po 0,5 ml).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9 grudnia 2009 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czynne uodpornienie 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 uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniae u dorosłych w wieku ≥18 lat i osób w podeszłym wieku. Stosowanie szczepionki Prevenar 13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania oraz podejmowania działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnionych w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Źródło: ChPL Prevenar 13

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji

Dotychczas szczepionka Prevenar 13 była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. Obie oceny dotyczyły populacji pediatrycznej.

W 2014 roku wniosek dotyczył profilaktyki zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia (zlecenie MZ 059/2014). Rada Przejrzystości uznała wówczas objęcie szczepionki refundacją za niezasadne, gdyż zdaniem Rady zasadne byłoby finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach PSO (Stanowisko nr 154/2014). Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla produktu Prevenar 13 w ocenianym wskazaniu [redacted] (Rekomendacja nr 133/2014).

Zlecenie MZ z 2019 roku dotyczyło przygotowania rekomendacji odnośnie wyboru szczepionki przeciwko pneumokokom dla dzieci, z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek PCV13 (Prevenar 13) i PCV10 (Synflorix), pod kątem wykorzystania do szczepień obowiązkowych w ramach PSO (zlecenie MZ 191/2019). Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali oceny zalecające stosowanie obu szczepionek. Powodem była niemożliwa do wykazania – w świetle dostępnych dowodów naukowych – przewaga któregokolwiek z porównywanych produktów w zakresie skuteczności (Stanowisko nr 12/2020, Rekomendacja nr 12/2020). W rekomendacji Prezesa wskazano dodatkowo, że decydującym czynnikiem przy wyborze szczepionki powinien być koszt.

Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji, o których mowa powyżej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, 13-walentna, adsorbowana, kod EAN 5909990737420, 1 dawka (0,5 ml), we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, gdyż uważa za zasadne finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych.* Uzasadnienie stanowiska: *Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 13 we wnioskowanym wskazaniu. (…)* *Rada Przejrzystości jest przekonana o zasadności wprowadzenia szczepionek pneumokokowych do kalendarza szczepień gwarantowanych. Uwzględnienie szczepionki w programie szczepień obowiązkowych pozwoliłoby na uzyskanie efektu populacyjnego – redukcji zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych.* *Stosowanie szczepionki Prevenar 13 w szczepieniu populacyjnym niemowląt pozwala na stosowanie schematu 3 dawkowego, zamiast 4 dawkowego, Procedura zakupu szczepionki na potrzeby realizacji programu szczepień obowiązkowych pozwala na wynegocjowaniu niższej ceny szczepionki.*
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	*Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia,* Uzasadnienie rekomendacji: *Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar 7 przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar 13 wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. (…)*
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 r.	*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne stosowanie szczepionek:* • *Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM197, adsorbowana na fosforanie glinu,13-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml,* • *Synflorix, szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów Haemophilus influenzae), z toksoidem tężcowym jako nośnikiem biłakowym, z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym, adsorbowana na fosforanie glinu, 10-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml,* *w ramach Programu Szczepień Ochronnych.* Uzasadnienie stanowiska: *Bazując na braku danych o statystycznie istotnych różnicach skuteczności obu szczepionek w zakresie istotnych punktów końcowych, ocenie efektów prowadzonych szczepień w Szwecji, opiniach ekspertów oraz wytycznych WHO. Jednocześnie, biorąc pod uwagę dowiedzioną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwóch produktów leczniczych, Rada stoi na stanowisku, ze zasadne jest aby Synflorix i Prevenar 13 były traktowane równocennie i dostępne w ramach PSO. (…)* *Analizy przeprowadzone w innych krajach wskazują na analogiczną wartość obu szczepionek. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Prevenar 13, 2 rekomendacje dotyczące szczepionki Synflorix oraz 2 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do obydwu szczepionek – PBAC rekomendowały włączenie szczepionki Prevenar 13 do narodowych programów szczepień ochronnych i włączenie do PSO szczepionki Synflorix.*
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2020 z dnia 11 lutego 2020 r.	*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. (…)* *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 zakażaniom pneumokokowym powinien być koszt związany przeprowadzeniem pełnego cyklu szczepień u jednego dziecka.*

Opinie Prezesa Agencji w sprawie programów polityki zdrowotnej

Od początku 2010 roku do maja 2021 roku Prezes Agencji wydał 14 opinii dotyczycących programów polityki zdrowotnej (PPZ) mających na celu profilaktykę zakażeń pneumokokowych w populacji osób po 65. roku życia. Kryteria włączenia do 6 z 14 opiniowanych programów dodatkowo uwzględniały występowanie czynników ryzyka. Zbiorcze zestawienie opiniowanych PPZ przedstawiono poniżej. Wszystkie wydane przez Prezesa Agencji opinie dotyczące szczepień przeciwko pneumokokom u osób powyżej 65. roku życia były pozytywne.

Tabela 4. Programy polityki zdrowotnej opiniowane przez Prezesa Agencji dotyczące szczepień przeciw pneukokokom w populacji powyżej 65 r.ż.

Rok wydania opinii	Liczba wydanych opinii	Liczba opinii pozytywnych	Liczba programów z uwzględnieniem grup ryzyka	Opis grup ryzyka
2010-2015	0	nd.	nd.	nd.
2016	1	1	1	*osoby leczone z powodu przewlekłego nieżytu oskrzeli i dychawicy oskrzelowej*
2017	0	nd.	nd.	nd.
2018	4	4	2	*1) występowanie dodatkowych czynników ryzyka, tj. cukrzyca, POCHP lub choroby krążeniowo-naczyniowe* *2) osoby leczące się z powodu przewlekłego nieżytu oskrzeli i astmy oskrzelowej (J40-J47)*
2019	4	4	2	*1) osoby leczące się z powodu chorób układu oddechowego z grupy J40 -J47* *2) osoby leczonych z powodu przewlekłych chorób dróg oddechowych z grup J40-J47*
2020	2	2	nd.	nd.
2021 (do maja)	3	3	1	*osoby leczone z powodu chorób układu oddechowego –J40-J47*

nd. – nie dotyczy

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną choroba nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane jest węższe niż wskazania zarejestrowane, natomiast zbieżne ze wskazaniami wyszczególnionymi w przypadku szczepień zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń Streptococcus Pneumoniae u osób dorosłych w grupach podwyższonego ryzyka w Programie Szczepień Ochronnych 2021 (PSO 2021). Różnice między wnioskowanymi wskazaniami, a odpowiadającymi im wskazaniami w PSO 2021 są następujące: jednym z wnioskowanych wskazań jest uogólniona choroba nowotworowa, podczas gdy w PSO to wskazanie zawężono do uogólnionej choroby nowotworowej związanej z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią. Ponadto w PSO nie wyszczególniono wskazania przeszczep narządu litego. Według wnioskodawcy: *Ponieważ wnioskowane jest refundowanie szczepionki Prevenar 13 w ramach refundacji aptecznej, a nie w ramach PSO, wskazania te nie muszą być tożsame. Wnioskowane wskazanie zostało ustalone przede wszystkim na podstawie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (…) oraz aktualnych zalecanych grup pacjentów w PSO na 2021 (Uzupełnienie wym min, s. 4)*

Tabela 7. Zestawienie wskazań wnioskowanych ze wskazaniami ujętymi w PSO 2021 i ChPL Prevenar 13

Wniosek refundacyjny	PSO 2021	ChPL Prevenar 13
Profilaktyka osób powyżej 65 r. ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej, tj. z: • przewlekłą chorobą serca, • przewlekłą chorobą wątroby, • przewlekłą chorobą płuc, • cukrzycą, • implantem ślimakowym, • wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, • wrodzoną lub nabytą asplenią, • niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, • przewlekłą niewydolnością nerek, • wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, • uogólnioną chorobą nowotworową, • zakażeniem wirusem HIV, chorobą • Hodgkina, jatrogenną • immunosupresją, • białaczką, • szpiczakiem mnogim, • przeszczepem narządu litego *	**Szczepienia zalecane** Szczepienie przeciw Inwazyjnym zakażeniom STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki) Szczególnie zalecane: 1) dzieciom do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia; 2) osobom dorosłym **powyżej 50 roku życia;** 3) dzieciom i **osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek** i zespołem nerczycowym, **z cukrzycą**, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy; 4) dzieciom i **osobom dorosłym z wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym**; 5) dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, **z wrodzoną i nabytą asplenią;** 6) dzieciom i **osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą** Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki.	Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniaeu niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia. **Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniaeu** dorosłych w wieku ≥18 lat **i osób w podeszłym wieku** (…) **Stosowanie szczepionki Prevenar 13** powinno być ustalone **zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących**, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych

* poprawny zapis powinien brzmieć: przeszczepieniem narządu litego

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Prevenar 13 w ramach refundacji aptecznej [redacted] Analitycy nie zgłaszają uwag do kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności wnioskowanego leku, który jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Obecnie zgodnie z PSO 2021 szczepienia przeciw pneumokokom osób dorosłych z grup ryzyka stanowią szczepienia zalecane. Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845 z późn. zm.) zalecane szczepienia ochronne są finansowane przez świadczeniobiorcę.[1]

Natomiast w ramach obowiązkowych szczepień finansowane są szczepienia przeciw pneumokokom u dzieci. PSO 2021 nie doprecyzowuje tego, które szczepionki przeciwko pneumokokom mają być stosowane. Jest to uzależnione od przetargów ogłaszanych przez Ministra Zdrowia. W polskich warunkach w większości przypadków Prevenar 13 stosuje się tylko u dzieci z grup ryzyka do 5 r.ż., u pozostałych dzieci stosowany jest Synflorix.

Należy zwrócić uwagę, że cena szczepionki Prevenar 13 uzyskania w przetargu publicznym w 2020 r. [redacted] wyniosła 150 zł brutto za dawkę (Przetarg ZZP-176/20, szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 – do szczepienia dzieci

[1] *Osoba poddająca się zalecanemu szczepieniu ochronnemu ponosi koszty zakupu szczepionki*. (Źródło: Art. 19 ust. 7 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2020 r. poz. 1845 z późn. zm.) https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf (dostęp: 14.04.2021 r.).

z grup ryzyka do 5 r. życia). cena uzyskiwana w przetargach wynika m.in. z dużej liczby zamawianych jednorazowo dawek – we wspomnianym przetargu było to 8541 dawek (APD wnioskodawcy, Tab. 21, s. 67).

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto

W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe ceny dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko pneumokokom przeznaczonych do stosowania u niemowląt, dzieci i osób dorosłych, tj. szczepionek Prevenar 13 i Pneumovax 23 oraz szczepionki przeznaczonej do stosowania jedynie u niemowląt i dzieci, tj. szczepionki Synflorix.

Tabela 8. Przykładowe ceny dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko pneumokokom wg wybranych źródeł internetowych (dostęp 25.05.2021 r.)

Szczepionka	Medycyna Praktyczna	LEKInfo24	GdziePoLek *
Prevenar 13 szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (adsorbowana), 13-walentna	278,20 zł	280,00 zł	od 209,99 zł do 411,18 zł
Pneumovax 23 szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, 23-walentna	154,00 zł	150,00 zł	od 139,00 zł do 239,99 zł
Synflorix szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (adsorbowana), 10-walentna **	269,57 zł	240,00zł	od 189,99 zł do 299,90 zł

* ceny dla aptek w lokalizacji Warszawa

** Synflorix jest zarejestrowany do stosowania *u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat*, nie jest zarejestrowany do stosowania u osób dorosłych

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13 zakładają utworzenie nowej grupy limitowej dla szczepionki Prevenar 13.

Instrument dzielenia ryzyka

Dodatkowe informacje

Szczepionka Prevenar 13 (kod EAN: 05909990737420) pozostaje na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej[2].

3.2. Problem zdrowotny

Kody ICD-10:

A40.3 Posocznica wywołana przez Streptococcus pneumoniae

B95.3 Streptococcus pneumoniae jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach

G00.1 Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych pneumokokowe

J13 Zapalenie płuc wywołane przez Streptococcus pneumoniae

I30.1 Zapalenie osierdzia zakaźne (w tym: Zapalenie osierdzia: pneumokokowe

M00.1 Pneumokokowe zapalenie jedno- lub wielostawowe

Definicja

Streptococcus pneumoniae to bakteria odpowiedzialna za choroby pneumokokowe, a także wiodący czynnik zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Pneumokoki wywołują przede wszystkim zapalenie płuc u dorosłych i odpowiadają za 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce. (…) Patogen jest również najczęściej odpowiedzialny za pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP).

Inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHP) to: zapalenie opon mózgowych, posocznica, zapalenie płuc z bakteriemią.

Epidemiologia

S. pneumoniae stanowi najczęstszą przyczynę pozaszpitalnych zapaleń płuc (PZP) niezależenie od stopnia ich ciężkości (do których zalicza się także zakażenia ujawniające się w ciągu 48 godzin od przyjęcia), jak i szpitalnych zapaleń płuc (SZP) w pierwszych 4-5 dobach od przyjęcia do szpitala.3 Zapadalność na PZP szacuje się na 5-12/100 tys., ale u osób w wieku od 75 roku życia wzrasta ona około 3-krotnie (34/100 tys.).

Do czynników ryzyka PZP należą: podeszły wiek, palenie tytoniu, choroby towarzyszące (np. przewlekłe choroby serca i płuc, cukrzyca), leczenie lekami immunosupresyjnymi (w tym glikokortykosteroidami), a także praca w warunkach narażenia na wziewanie pyłu metali, otyłość i niedożywienie.

Szpitalne zapalenia płuc (SZP) występują u ok. 10 chorych na 100 hospitalizowanych i są drugim najczęstszym (po zakażeniach układu moczowego) zakażeniem wewnątrzszpitalnym oraz pierwszą przyczyną zgonów w przebiegu zakażeń występujących w warunkach szpitalnych. SZP są ściśle powiązane z zakażeniami związanymi z mechaniczną wentylacją (Ventilator-associated pneumonia – VAP) oraz zapaleniem płuc związanym z kontaktem ze służbą zdrowia (Healthcare-associated pneumonia – HCAP). Czynniki ryzyka SZP obejmują np. mechaniczną wentylację, antybiotykoterapię dożylną, przebywanie w zakładach opieki, chemioterapię oraz dializy w warunkach szpitalnych.7 Śmiertelność w SZP sięga 50%, w szczególności zakażenia po upływie 5 dni od hospitalizacji, które zwykle wywołane są szczepami bakterii opornymi na liczne rodzaje antybiotyków.

Choć zakażenia pneumokokowe występują przede wszystkim jako przypadki sporadyczne, u ludzi przebywających w zbiorowiskach – w tym szpitalach, zakładach opieki leczniczej, więzieniach czy koszarach wojskowych, mogą przebiegać postacią epidemii. (…)

Źródło: Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje 2020

Wpływ szczepień na występowanie IchP u osób dorosłych: ochrona populacyjna

Wpływ wprowadzenia skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom do krajowych programów szczepień powinno się również oceniać poprzez zapewnienie ochrony populacji niezaszczepionej. Pośredni wpływ PCV wiąże się ściśle ze zmniejszeniem nosicielstwa bakterii w populacji szczepionej, redukcją transmisji

[2] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 maja 2021 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.40) http://dziennik.mz.gov.pl/legalact/2021/40/

pneumokoków i zmniejszeniem zachorowań w populacji niezaszczepionej, głównie wśród osób starszych tzw. odporność populacyjna.

W krajach, w których PCV13 stosowana jest w programach szczepień, zmniejsza się zachorowalność na IchP i zapalenie płuc spowodowana serotypami szczepionkowymi w populacji niezaszczepionej. Dane opublikowane w 2018 r. przez Europejskie Centrum np. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), pochodzące z 10 krajów (Czechy, Dania, Anglia i Walia, Finlandia, Francja, Irlandia, Holandia, Norwegia, Szkocja, Szwecja oraz Madryt, Katalonia i Nawarra – regiony z Hiszpanii), dotyczące populacji osób powyżej 65. R.ż., wykazały 9-procentowy spadek występowania IchP w 2015 r. w porównaniu z 2009 r., przy czym zachorowalność wywołana serotypami zawartymi w szczepionce PCV7 zmniejszyła się o 77%, a wywołana serotypami w szczepionce PCV13 i nieobecnymi w PCV7 spadła o 38%. Według danych ECDC serotypy obecne w PCV7 wywołały w 2015 r. ok. 20% wszystkich przypadków IchP u osób starszych, osiągając 2–4-procentową zachorowalność w krajach/ regionach, w których stosuje się szczepionkę PCV13, 6–16% tam, gdzie stosuje się PCV10, oraz 10–19%, jeżeli stosowana jest szczepionka PCV7.

Zgodnie z raportem ECDC z 2018 r., w którym porównano wpływ szczepień populacyjnych dzieci z zastosowaniem PCV13 i PCV10 na występowanie IchP u osób w wieku 65 lat i starszych, częstość IchP w tej populacji jest znacząco niższa w krajach, w których w ramach szczepień populacyjnych dzieci otrzymują szczepionkę PCV13.

Źródło: Instytut PWN 2019

Udział serotypów 18ie szczepionkowych w 2018 r. nieznacznie wzrósł w stosunku do 2017 r. w populacjach dzieci poniżej 2. I 5. R.ż. Na przestrzeni lat 2012–2018 odsetek izolatów serotypów 18ie szczepionkowych odpowiedzialnych za IchP u dzieci poniżej 2. R.ż. wzrósł ponad dwukrotnie – z ok. 20 do ponad 40%. Podobny trend obserwuje się w populacji dzieci poniżej 5. R.ż., gdzie odsetek izolatów serotypów nie szczepionkowych odpowiedzialnych za IchP od 2009 do 2018 r. wzrósł odpowiednio z ok. 15 do 35%.

Źródło: Instytut PWN 2019

Zgodnie z danymi KOROUN za 2019 r., w Polsce w populacji 65+ pokrycie serotypem PCV13 w przypadku Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej wyniosło około 62%[3].

Źródło: KOROUN 2019

Rokowanie

U pensjonariuszy domów opieki S. pneumoniae pozostaje najczęstszym patogenem wywołującym zapalenie płuc (10-30% przypadków) i – podobnie jak w przypadku szpitalnych zakażeń – jest to drugi po zakażeniach układu moczowego najczęstszy typ infekcji oraz najczęstsza przyczyna zgonów.

Konsekwencje zapaleń płuc są związane nie tylko z powikłaniami w obrębie układu oddechowego, ale również poza nim. Wylicza się wśród nich:

- *ropień płuca, opłucnej, ropnie przerzutowe,*
- *niewydolność oddechową (w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (adult resporatory distress syndrome – ARDS),*
- *krwotoki oraz zatory płucne,*
- *sepsę,*
- *zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,*
- *zapalenie wsierdzia, otrzewnej.*

Źródło: Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, skorzystano z danych NFZ. Zgodnie z danymi za 2019 rok, grupa pacjentów powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby pneumokokowej, zdefiniowanym jako występowanie chorób lub stanów ujętych we wnioskowanym wskazaniu, liczyła 3 325 265 osób (niepowtarzające się numery PESEL). Przedstawione

[3] Oszacowanie przeprowadzone na podstawie danych przedstawionych w raporcie KOROUN 2019 – Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych, s. 9. http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf (dostęp: 25.05.2021 r.).

szacunki nie obejmują pacjentów z jatrogenną immunosupresją, dla której nie odnaleziono korespondujących danych NFZ.

Należy również zaznaczyć, że powyższe dane dotyczącą chorych, którym udzielono świadczenia w 2019 r. i prawdopodobnie nie odzwierciedlaną rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej. Zatem uzyskaną liczebność populacji należy traktować jako oszacowanie minimalne.[4] Odsetek osób kwalifikujących się do szczepienia w populacji ≥65 r.ż wynosi w przybliżeniu 48%[5].

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ. Pacjenci, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w 2019 r. (dane pozyskane z bazy SWIAD)

Grupa docelowa	Liczebność w 2019 roku
Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) >65 r.ż., u których rozpoznano co najmniej jedną jednostkę chorobową określoną kodem ICD-10 (rozpoznanie główne lub współistniejące): 1. **Choroby serca*** (wraz z kodami rozszerzającymi): – I05-I09 Przewlekła choroba reumatyczna serca – I11 Nadciśnieniowa choroba serca – I13 Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek – I25 Przewlekła choroba niedokrwienna serca – I50 Niewydolność serca – I51 Choroby serca niedokładnie określone i pow kłania chorób serca 2. **Choroby wątroby**, K70–K77 wraz z kodami rozszerzającymi 3. **Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych**, J40–J47 wraz z kodami rozszerzającymi 4. **Cukrzyca**, E10-E14 wraz z kodami rozszerzającymi 5. **Obecność implantów usznych**, Z96.2 6. **Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego**, G96.0 7. **Wrodzone wady rozwojowe śledziony**, Q89.0 8. **Hiposplenizm**, D73.0 9. **Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem**, D57.0 10. **Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa bez przełomu**, D57.1 11. **Inne hemoglobinopatie**, D58.2 12. **Przewlekła niewydolność nerek**, N18 wraz z kodami rozszerzającymi, 13. **Przewlekła niewydolność nerek z nadciśnieniem**, I12.0 14. **Wybrane choroby dotyczące mechanizmów immunologicznych**, D80–D89 wraz z kodami rozszerzającymi, 15. **Nowotwór złośliwy bez określenia umiejscowienia**, C80 wraz z kodami rozszerzającymi, 16. **Choroba wywołana przez ludzki wirus upośledzenia odporności** (HIV), B20–B24 wraz z kodami rozszerzającymi, 17. **Bezobjawowy stan zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności** (HIV), Z21 wraz z kodami rozszerzającymi, 18. **Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina)**, C81 wraz z kodami rozszerzającymi, 19. **Białaczka limfatyczna**, C91 wraz z kodami rozszerzającymi, 20. **Białaczka szpikowa**, C92 wraz z kodami rozszerzającymi, 21. **Białaczka monocytowa**, C93 wraz z kodami rozszerzającymi, 22. **Inne białaczki określonego rodzaju**, C94 wraz z kodami rozszerzającymi, 23. **Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju**, C95 wraz z kodami rozszerzającymi, 24. **Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych**, C90 wraz z kodami rozszerzającymi, 25. **Stan po przeszczepieniu narządu lub tkanki**, Z94 wraz z kodami rozszerzającymi	**3 325 265**

[4] Zgodnie z raportem Narodowego Funduszu Zdrowia z 2020 r. pt. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca: *Chorobowość rejestrowana w roku t oznacza liczbę osób, którym w roku t lub w poprzednich trzech latach (t − 1, t – 2 i t − 3) udzielono co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym przewlekłej choroby niedokrwiennej serca (I25 wg ICD-10) i które żyły na koniec roku t.* ***Wartość ta przybliża liczbę osób chorych i należy traktować ją jako dolne oszacowanie, ponieważ nie obejmuje informacji o osobach, którym udzielono świadczenia poza publicznym systemem ochrony zdrowia lub które były chore na przewlekłą chorobę niedokrwienną serca, ale rozpoznanie to nie było wykazywane w sprawozdawanych świadczeniach (przykładowo w POZ znacząca część świadczeń sprawozdawana jest z rozpoznaniem Z76.0—Wydanie powtórnej recepty, które może również dotyczyć leczenia przewlekłej choroby niedokrwiennej serca)*** (Źródło: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroba-niedokrwienna-serca, data dostępu: 24.05.2021 r.).

[5] Według danych GUS za 2019 r. liczebność populacji 65 lat i więcej wynosi 6947,0 tys. (źródło: GUS. Rocznik Demograficzny. Warszawa 2020. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html, data dostępu: 24.05.2021 r.

* *Choroby serca zostały umieszczone w rozdziale IX klasyfikacji (Choroby układu krążenia, I00–I99) i obejmują: ostrą (I00–I02) oraz przewlekłą (I05–I09) chorobę reumatyczną, chorobę niedokrwienną serca (I20–I25), w tym zawał serca, zespół sercowo-płucny i choroby krążenia płucnego (I26–I28), inne choroby serca (I30–I52) – w tej części zostały zaklasyfikowane wady zastawkowe, kardiomiopatie, zaburzenia rytmu i przewodzenia oraz choroby wsierdzia i osierdzia. Wrodzone wady serca (Q20–Q26) znalazły się natomiast w rozdziale XVII klasyfikacji (Wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe)* (Więckowska 2015, s. 17). Z uwagi na to, że jednostka chorobowa objęta wskazaniem refundacyjnym tj. przewlekła choroba serca nie została zdefiniowana za pomocą kodów icd-10, na potrzeby niniejszego opracowania dokonano wyboru najczęściej występujących chorób serca, które uznano za stan przewlekły, należy, jednak zaznaczyć, *że znakomita większość chorób serca ma charakter przewlekły (z wyjątkiem np. niepowikłanego zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia czy niewydolności serca spowodowanej odwracalną przyczyną) – chorzy wymagają opieki kardiologicznej do końca życia* (Więckowska 2015, s.16).

Dodatkowo Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

W ocenie np. dr np. n. np. Sylwii Kołtan, Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej, zwiększone (umiarkowane lub wysokie) ryzyko choroby pneumokokowej występuje u niespełna 7 milionów osób, a szczepionka Prevenar 13 powinna być rekomendowana u wszystkich z tej grupy.

Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, np. dr np. n. np. Ernest Kuchar oszacował liczbę osób z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem choroby pneumokokowej na ok. 5,4 miliona. Zdaniem Profesora Kuchara szczepionka Prevenar 13 byłaby stosowana u ok. 12% tej populacji.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Parametr	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których szczepionka Prevenar 13 byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	Np. dr np. Sylwia Kołtan **Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej**	
Osoby powyżej 65 r.ż. z **umiarkowanym ryzykiem** choroby pneumokokowej	*W dobie pandemii COVID-19 umiarkowane ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej dotyczy osób bez chorób przewlekłych – ok. 11,1% (ok. 771 105 osób)*	*Wszystkie te osoby mają wskazanie do szczepień refundowanych przeciwko pneumokokom z użyciem Prevenar 13*
Osoby powyżej 65 r.ż. z **wysokim ryzykiem** choroby pneumokokowej	*>60 roku życia choroby przewlekłe występują u 88,9%, w tym w grupie wiekowej 60-69 lat 85,2%, 70-79 lat 92,5%, a >80 roku życia 95,2%*	*Docelowo wszystkie osoby powinny być objęte refundowanym szczepieniem 88,9% – 6 175 794 osób*
Osoby powyżej 65 r.ż. ze **zwiększonym (umiarkowanym lub wysokim) ryzykiem** choroby pneumokokowej*	*6 946 900 osób*	*Powinna być rekomendowana u wszystkich*
	Prof. dr hab. N. med. Ernest Kuchar **Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii**	
Osoby powyżej 65 r.ż. z **umiarkowanym ryzykiem** choroby pneumokokowej	*Zgodnie z rekomendacjami są to pacjenci z przewlekłą chorobą serca (np. POCHP, astmą), płuc, wątroby, cukrzycą, asplenią, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego.* *Około 5 150 330 ludności w wieku 65+ posiada ww choroby. Liczba może być zawyżona ze względu na występowanie dwóch lub więcej chorób u jednej osoby.*	*U około 12%. Taką wyszczepialność przeciw grypie odnotowujemy w populacji 65+*
Osoby powyżej 65 r.ż. z **wysokim ryzykiem** choroby pneumokokowej	*Zgodnie z rekomendacjami są to pacjenci z: zakażeniem wirusem HIV, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, nowotworem złośliwym, przeszczepem narządu litego, z chorobami autoimmunologicznymi, stosujących terapię immunosupresyjną czy kortykosteroidy, z pierwotnym zaburzeniem odporności.* *Około 272 800 ludności posiada niektóre z ww chorób. Brak danych dla osób stosujących terapię immunosupresyjną, leczenie kortykosteroidami, osoby z pierwotnym zaburzeniem odporności.*	*U około 12%. Taką wyszczepialność przeciw grypie odnotowujemy w populacji 65+*

Parametr	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których szczepionka Prevenar 13 byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Osoby powyżej 65 r.ż. ze **zwiększonym (umiarkowanym lub wysokim) ryzykiem** choroby pneumokokowej*	–	–

*tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:

Przewlekła choroba serca:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), https://ptkardio.pl/
- European Society of Cardiology (ESC), https://www.escardio.org/
- European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS), https://ipccs.org/
- World Heart Federation (WFH), https://www.world-heart-federation.org/

Przewlekła niewydolność nerek, przeszczepienie narządu litego

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), https://kdigo.org/
- International Society of Nephrology, https://www.theisn.org/
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, https://www.era-edta.org/en/
- European Association of Urology (EAU), https://uroweb.org/
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro), https://ptnefro.pl/
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), https://www.pturol.org.pl/
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/
- American Society of Nephrology, https://jasn.asnjournals.org/
- American Urological Association, https://www.auajournals.org/
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), https://p-t-t.org/
- Polska Unia Medycyny Transplantacyjnej, https://www.uniatransplantacyjna.pl/

Białaczka, niedokrwistość sierpowata i inne hemoglobinopatie

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), http://www.pthit.pl/
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) czyli Stowarzyszenie Polskiej Grupy np. Leczenia Białaczek u Dorosłych, https://palg.pl/
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/
- European Hematology Association (EHA), http://www.ehaweb.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), https://www.esmo.org/
- International Society of Hematology (ISH), https://www.ishworld.org/
- EuroBloodNet ERN in Rare Hematological Diseases (RHD) http://www.eurobloodnet.com/best-practices/guidelines-repository/,
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation, https://www.ebmt.org/,
- International Society of Blood Transfusion (ISBT), www.isbtweb.org,

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2015-2020. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Polskie wytyczne dotyczące szczepień ochronnych zalecają szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów dorosłych w grupach ryzyka (PSO 2021, Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje 2020), ale także wszystkim osobom powyżej 50 roku życia (PSO 2021), nie wskazując przy tym rodzaju szczepionki.

W przypadku ogólnoświatowych wytycznych dotyczących szczepień ochronnych według WHO 2020 aktualnie WHO nie ma zaleceń dotyczących stosowania PCV u osób powyżej 5 r.ż.

W amerykańskich wytycznych ACIP 2020 i kanadyjskich NACI 2016 pacjentom ≥65 r.ż. rutynowo zaleca się stosowanie 1 dawkę PPSV23. Wytyczne ACIP 2020 zastosowanie PCV13 u osób w wieku ≥65 lat, które nie mają obniżonej odporności, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego ani implantu ślimakowego i które nie otrzymały wcześniej PCV13, uzależniają od podjęcia takiej decyzji wspólnie przez pacjenta i lekarza. Wytyczne NACI 2016 zalecają PCV13 a następnie PPSV23 u osób z obniżoną odpornością – jedna dawka PCV13 u pacjentów nie poddawanych HSCT, 3 dawki PCV 13 u pacjentów poddawanych HSCT.

Także odnalezione wytyczne dedykowane poszczególnym chorobom przewlekłym zalecają szczepienia ochronne, w tym szczepienie przeciwko pneumokokom u osób z grup ryzyka. Ogólnoświatowe wytyczne WHF 2019 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zalecają szczepienia, nie doprecyzowują jednak ich rodzaju. Ogólnoświatowe wytyczne GOLD 2021 dotyczące postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) wskazują, że szczepionki przeciwko pneumokokom są rekomendowane wszystkim pacjentom ≥ 65 r.ż. Według tych wytycznych w ogólnej populacji osób ≥ 65 r.ż. szczepionka PCV13 wykazała znaczącą skuteczność w redukcji bakteremii i poważnej inwazyjnej choroby pneumokokowej (poziom dowodów: B). W przypadku cukrzycy polskie wytyczne PTD 2021 wskazują szczepienia przeciwko Streptococcus pneumoniae szczepionką 13-walentną jako zalecane u osób z grupy ryzyka od 6. Roku życia do starości. Ogólnoświatowe wytyczne KDIGO 2012 dotyczące pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerak zalecają szczepienie przeciwko pneumokokom wszystkim dorosłym pacjentom z zaawansowaną niewydolnoscią nerek (eGFR o 30 ml/min/1,73 m2, GFR categories G4-G5) a także tym z wysokim ryzykiem infekcji pneumokokami (np. zespół nefrotyczny, cukrzyca, pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne). Polskie wytyczne PTN AIDS 2019 zalecają szczepienia przeciwko pneumokokom osobom dorosłym zakażonym HIV.

W przypadku zaleceń dotyczących nowotworów, polskie wytyczne PTHiT/PALG 2018 *Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią,* dają najwyższą rekomendację szczepieniu skoniugowaną szczepionką przeciw Streptococus pneumoniae (PCV13), a po co najmniej 8 tygodniach szczepionką polisacharydową (PPSV23) w celu poszerzenia spektrum odporności.

W europejskich wytycznych szczepienia przeciwko pneumokomom zalecane są u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy nie byli poddani przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT) we wczesnym stadium przewlekłej białaczki limfocytowej CLL (ESMO 2015/2017, ECIL 2017), w ostrej białaczce szpikowej (AML) i zespołach mielodysplastycznych (MDS) – po zakończeniu chemioterapii (ECIL 2017), w przewlekłej białaczce szpikowej (CML), w szpiczaku mnogim i chłoniakach (ECIL 2017). Rekomendowana jest jedna dawka PCV13, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23. Szczepienia pneumokokom zalecane są również u pacjentów poddanych HSCT, jako rutynowe postępowanie (EBMT Handbook 2019), z tym że liczba zalecanych dawek jest w tym przypadku wyższa niż u pacjentów niepoddanych HSCT: PCV – 3 dawki, pierwsza 3-6 miesięcy po HSCT, PPS – 1 dawka, 6 miesięcy po ostatniej dawce PCV. Podobne zalecenia przedstawiono w amerykańskich wytycznych NCCN 2021 dotyczących infekcji u pacjentów po nowotworach.

W przypadku zaleceń dotyczących przeszczepiania narządów litych polskie wytyczne PTT 2018 ogólnie zalecają stosowanie szczepień ochronnych przeciwko pneumokom, nie doprecyzowując rodzaju szczepionki. Amerykańskie wytyczne AST 2019 zalecają podanie obu szczepionek przeciwko pneumokokom zarówno u kandydatów na dawców przeszczepu jak i kandydatów na biorców przeszczepu: najpierw PCV13, po 8 tygodniach PPSV23 (i dawki przypominającej PPSV23 po 5 latach).

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej – szczepienia przeciwko pneumokokom – zalecenia ogólne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne dotyczące szczepień	
PSO 2021 (Polska)	Szczepienia zalecane Szczepienie przeciw Inwazyjnym zakażeniom STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki) Szczególnie zalecane: 1) dzieciom do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia; 2) osobom dorosłym **powyżej 50 roku życia;** 3) dzieciom i **osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek** i zespołem nerczycowym, **z cukrzycą**, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy; 4) dzieciom i **osobom dorosłym z wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym**; 5) dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, **z wrodzoną i nabytą asplenią;** 6) dzieciom i **osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą** Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki.
Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje 2020 (Polska)	Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje *Niezależnie od wykonywanego zawodu (…)* *Szczepienia przeciwko pneumokokom rekomendowane są z kolei osobom:* • *które mają osłabiony układ odpornościowy,* • *są przewlekle chore (np. chorym na cukrzycę, HIV, choroby serca i płuc, przewlekłe choroby wątroby i niewydolność nerek, a także osobom nadużywającym alkoholu, palaczom),* • *powyżej 50 roku życia.46* *Szczepienia przeciw pneumokokom w wyżej wymienionych grupach są wskazane w Programie Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia.* *(…) W stosunku do osób dorosłych Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW) rekomenduje zmiany w obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych (PSO), które wymieniono poniżej.* *(…) Należy objąć bezpłatnymi szczepieniami przeciw inwazyjnym zakażeniom Streptococcus pneumoniae* ***wszystkie osoby należące do grup ryzyka bez ograniczeń wiekowych****, w tym pracowników.* Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: brak informacji. *Pracodawcy RP z pomocą profesjonalistów medycznych wypracowali stosowne rekomendacje w zakresie szczepień pracowniczych z podziałem na poszczególne grupy zawodowe.*
WHO 2019 (Świat)	Zalecenia dotyczące rutynowych szczepień ochronnych. WHO nie ma obecnie zaleceń dotyczących stosowania **PCV** u osób powyżej 5 r.ż. W przypadku ograniczonych zasobów i wielu konkurujących ze sobą priorytetów zdrowotnych, dostępne dowody nie wspierają stosowania rutynowej immunizacji przy pomocy PPVS23 u starszych osób oraz w populacjach wysokiego ryzyka. Ponadto ze względu na niski poziom dowodów przemawiających na korzyść, rutynowe szczepienie dorosłych pacjentów z HIV nie jest rekomendowane w takich okolicznościach.
ACIP 2020 (USA)	Wytyczne dotyczące zastosowania szczepionek PCV13 i PPS23 u pacjentów ≥65 r.ż. Szczepionka PCV13 **nie jest już dłużej zalecana do rutynowego stosowania u dorosłych ≥65 r.ż**. W zamian zaleca się wspólne podejmowanie decyzji przez lekarza i pacjenta o zastosowaniu **PCV13** u osób w wieku ≥65 lat, które **nie mają** obniżonej odporności, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego ani implantu ślimakowego i które nie otrzymały wcześniej PCV13. Wszyscy dorośli ≥65 r.ż. powinni otrzymać dawkę PPSV23.
NACI 2016 (Kanada)	Wytyczne dotyczące immunizacji Schematy szczepienia przeciwko pneumokokom u osób dorosłych: - osoby ≥ 65 r.ż., niezależnie od czynn ków ryzyka lub wcześniejszych szczepień przeciwko pneumokokom: 1 dawka PPSV23; - osoby dorosłe z obniżoną odpornością (z wyjątkiem pacjentów po HSCT) – jedna dawka **PCV13**, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23, po 5 latach jedna dawka przypominająca PPSV23; - dorośli biorcy HSCT: 3 dawki PCV13, pierwsza 3-9 miesięcy po HSCT, podawane w odstępie co najmniej 4 tygodni, 1 dawka PPSV23 podana 12-18 miesięcy po HSCT (6-12 miesięcy po ostatniej dawce PCV13); niektórzy eksperci zalecaj podanie już po roku dawki przypominającej PPSV23.

ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; NACI – National Advisory Committee on Immunization

Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej – szczepienia przeciwko pneumokokom w zaleceniach dedykowanych wybranym chorobom przewlekłym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
przewlekła niewydolność serca	
WHF 2019 (Świat)	Zalecenia obejmujące postępowanie w leczeniu niewydolności serca. W celu dostarczenia holistycznej opieki pacjentom z niewydolnością serca powinny być również wzięte pod uwagę inne medyczne i społeczne współwystępujące czynniki, takie jak choroby współistniejące, (…) **szczepienia** (…) *Klasy zaleceń:* *I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne. W przypadku efektywności porównawczej, interwencja A jest zalecana/wskazana zamiast interwencji B.*
Przewlekła choroba płuc	
GOLD 2021 (Świat)	Wytyczne dotyczące postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) Szczepionki przeciwko pneumokokom są rekomendowane wszystkim pacjentom ≥ 65 r.ż. Szczepienia w stabilnej POChP Wykazano, że PPSV23 obniża częstość występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc u pacjentów wieku poniżej 65 lat z FEV1 <40% oraz ze schorzeniami współwystępującymi (poziom dowodów: B). W ogólnej populacji osób ≥ 65 r.ż. szczepionka **PCV13** wykazała znaczącą skuteczność w redukcji bakteremii i poważnej inwazyjnej choroby pneumokokowej (poziom dowodów: B).
Cukrzyca	
PTD 2021 (Polska)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2 Szczepienia ochronne u chorych na cukrzycę Każde dziecko chore na cukrzycę powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych (PSO). Obowiązkowe u osób z grupy ryzyka są szczepienia przeciwko Streptococcus pneumoniae od 2. Do 5. Roku życia (szczepionką 10- lub 13-walentną) oraz **zalecane od 6. Roku życia do starości szczepionką 13-walentną.**
Przewlekła niewydolność nerek	
KDIGO 2012 (międzynarodowe)	Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłej niewydolności nerek Przewlekła niewydolność nerek a ryzyko infekcji Rekomenduje się, aby wszyscy dorośli z eGFR o 30 ml/min/1,73 m2 (GFR categories G4-G5) a także Ci z wysokim ryzykiem infekcji pneumokokami (np. zespół nefrotyczny, cukrzyca, pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne) otrzymali wielowalentną **szczepionkę przeciwko pneumokokom**, jeśli nie jest przeciwwskazana (1B). Rekomenduje się, aby wszyscy dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy otrzymali już szczepionkę przeciwko pneumokokom, zostali ponownie zaszczepieni w przeciągu 5 lat (1B). Pacjenci z przewlekła niewydolnością nerek zaszczepieni przeciwko pneumokokom wydają się rozwijać odmienne miana specyficzne dla serotypów, niższy poziom przeciwciał i szybszy jego spadek w porównaniu do zdrowych osób. Lekarze powinni być świadomi wpływu specyficznych szczepionek na odpowiedź na szczepienie i długość jej trwania. Powyższa wiedza dyktuje stosowanie w praktyce klinicznej dawki przypominającej. Klasa zaleceń: 1 – rekomendowane (większość pacjentów powinna otrzymać tę interwencję – w większości sytuacji zalecenie można przyjąć jako zasadę) Poziom wiarygodności danych: B – dowody naukowe umiarkowanej jakości. Prawdopodobnie rzeczywiste efekty interwencji będą zbliżone do efektu oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest on zasadniczo inny.
Zakażenie wirusem HIV	
PTN AIDS 2019 (Polska)	Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV – Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS *Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV* *S. pneumoniae – sposób immunizacji: schemat 2 dawkowy PCV13 i PPV23 w zależności od statusu immunologicznego i historii szczepień* *• CD4+> 200 kom/µl: I dawka: PCV13; II dawka: PPV23 po 8 tygodniach* *• CD4+ <200 kom/µl: I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach lub po wzroście CD4+ >200 kom/µl (bardziej zalecane)* *• osoby wcześniej szczepione przeciw pneumokokom szczepionką polisacharydową: jedna dawka PCV 13 nie wcześniej niż po roku od PPV23* *Dawka przypominająca: wiek >65. r.ż.: podać dawkę przypominającą, nawet jeśli otrzymały szczepienie przeciw pneumokokom przed 65. r.ż., z zachowaniem odstępu co najmniej 5 lat od poprzedniej dawki.*

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; **PTN AIDS** - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; **WHF** – World Heart Federation

Tabela 13. Wytyczne praktyki klinicznej – szczepienia przeciwko pneumokokom w zaleceniach dotyczących nowotworów i przeszczepiania tkanek i narządów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHiT/PALG 2018 (Polska)	Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG Ogólne zalecenia dotyczące chorych na nowotwory W licznych badaniach (…) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych w zapobieganiu infekcjom i zmniejszeniu śmiertelności z ich powodu u chorych na nowotworowe i nienowotworowe choroby krwi. Przeciwwskazania do ich przeprowadzenia są wąskie i obejmują następujące stany: czynna choroba nowotworowa w okresie intensywnej chemioterapii i/lub radioterapii; czynna infekcja; intensywna immunosupresja (steroidoterapia: prednizon > 0,5 mg/kg/dobę > 14 dni, rytuksymab lub inne przeciwciała monoklonalne anty-CD20). Szczepienia powinny być podawane przed rozpoczęciem leczenia choroby nowotworowej, co w praktyce rzadko jest możliwe. Najwyższą rekomendację mają następujące szczepienia: (…) **skoniugowaną szczepionką przeciw Streptococus pneumoniae (PCV13)**, a po co najmniej 8 tygodniach szczepionką polisacharydową (PPSV23) w celu poszerzenia spektrum odporności. Skoniugowana szczepionka 13-walentna przeciwko Streptococcus pneumoniae **(PCV13) Prevenar 13** – sposób podawania: jednorazowo domięśniowo (i.m.) w mięsień naramienny. Brak danych co do konieczności powtarzania szczepienia PCV13. Polisacharydowa szczepionka przeciwko Streptococcus pneumoniae (PPSV23) Pneumovax 23 – sposób podawania: Podskórnie (s.c.) lub i.m. w mięsień naramienny. Nie wcześniej niż 8 tygodni po PCV13. Powtórnie podaje się po upływie 5 lat. Nowotwory mieloproliferacyjne. Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS) i ostre białaczki szp kowe (AML): U chorych na AML i MDS, niezależnie od schorzeń współistniejących i stosowanego leczenia, zaleca się szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, ze względu na większe ryzyko tych infekcji w porównaniu z populacją ogólną. Wskazania do przeprowadzenia szczepień ochronnych u chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne U chorych na CML zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13) (CIIt).
ESMO 2015, aktualizacja 2017 (Europa)	Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej Infekcje są częstym powikłaniem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). We wczesnym stadium CLL zaleca się **szczepienie przeciwko pneumokomom** i sezonowo przeciwko grypie [IV, B]. Poziom dowodów naukowych: IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; Siła rekomendacji: B – mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane.
ECIL 2017 (Europa)	Wytyczne dotyczące szczepień pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którzy nie byli poddani przeszczepieniu komórek macierzystych Szczepienia u pacjentów z nowotworami szp ku – szczepienia przeciwko pneumokokom: - Ostra białaczka szpikowa (AML) i zespoły mielodysplastyczne (MDS): pacjenci powinni byś zaszczepienie/ponownie zaszczepieni 3-6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii stosowanie do wieku i krajowych rekomendacji; - Przewlekła białaczka szpikowa (CML): pacjenci powinni być zaszczepieni przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (C II t). Mimo braku danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie **PCV**, zaleca się podanie jednej dawki PCV, a następnie po 2 miesiącach jednej dawki PPSV23. - Inne przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne: szczepienie przeciwko pneumokokom stosowanie do wieku i krajowych rekomendacji. Szczepienia u pacjentów chorobami limfoproliferacyjnymi – szczepienia przeciwko pneumokokom: - Szpiczak mnogi (MM): rekomendowana jedna dawka **PCV13**, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23 (B II u), najlepiej przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego; - Chłoniaki: rekomendowana jedna dawka **PCV13**, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23 (B II u), najlepiej przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego, z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymiują chemioterapię wysokodawkową ora tych, którzy otrzymują lub otrzymali przeciwciała anty-CD20 w przeciągu ostatnich 6 miesięcy; - Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL): rekomendowana jedna dawka **PCV13**, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23 (B II u), najlepiej przed rozpoczęciem leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EBMT Handbook 2019 (Europa)	**W wytycznych wśród wskazań do HSCT wymieniono: ostrą białaczkę szpikową (AML), ostrą białaczkę limfoblastyczna (ALL), zespoły mielodysplasyczne (MDS),** Szczepienia powinny być rozważone jako rutynowa praktyka u wszystkich biorców HSTC, zarówno autologicznych, alogenicznych, dorosłych jak i dzieci. Skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom **(PCV)** - 3 dawki, pierwsza 3-6 miesięcy po HSCT (BI) Polischarydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (PPS) – 1 dawka, 6 miesięcy po ostatniej dawce PCV (BII) Szczepienie przed przeszczepieniem komórek macierzystych nie jest skuteczne w utrzymaniu długotrwałej potransplantacyjnej odpowiedzi immunologicznej. W celu zapewnienia ochrony pacjentom HSCT wymagana jest kompletna seria szczepień po przeszczepie. Odróżnia to tych pacjentów od pacjentów po przeszczepieniu narządów litych, dla których szczepienia rekomendowane są przed dokonaniem przeszczepienia narządu. Zakażenia pneumokokami są częstym i poważnym powikłaniem HSCT. Inwazyjna choroba pneumokokowa występuje po HSCT 50 razy częściej niż w populacji ogólnej. Rodzaje szczepionek: Szczepionka polisacharydowa – 23-walentna szczepionka polisacharydowa (Pneumo23, Pneumovax23): słabo immunognenna, odpowiedź zależna od limfocytów T, brak korzyści z zastosowania dawki przypominającej; słaba odpowiedź, szczególnie u pacjentów z GVHD; zastosowanie szczepionko PS po szczepionce PCV zwiększa poziom i zakres odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu PCV. W niektórych przypadkach przy braku odpowiedzi na PCV można uzyskać odpowiedź na PS. **Szczepionka skoniugowana (PCV):** wysoce immunogenna, odpowiedź zależna od limfocytów T, korzyść z zastosowania dawki przypominającej. W większości krajów dostępna szczepionka 13-walentna **Prevenar 13** (która zastąpiła wcześniejszą szczepionkę 7-walentną), w części krajów dostępna szczepionka10-walenta (Synflorix) W 5 próbach klinicznych (w 4 zastosowano PCV-7, w 1 zastosowano PCV-13) wykazano dobrą odpowiedź na PCV po 3 dawkach (zakres 54-98%), znacznie lepszą niż w przypadku zastosowania szczepionki PS. PCV zawsze powinna być podawana przed PSV
NCCN 2021 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia infekcji w przebiegu nowotworów</u> Ogólne zalecenia dotyczące szczepień ochronnych u pacjentów z nowotworami: Nowozdiagnozowanym pacjentom z nowotworem, nieszczepionym przeciwko pneumokokom, należy podać PCV13, a następnie PPSV23 po co najmniej 8 tygodniach. Podanie kolejnej dawki PPSV23 powinno zależeć od aktualnych zaleceń dla dorosłych z grupy wysokiego ryzyka. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali uprzednio PPSV23, podanie PCV13 powinno nastąpić co najmniej po roku od ostatniej dawki PPSV23. Dla pacjentów potrzebujących dodatkowej dawki PPSV23 powinna być ona podania nie wcześniej niż po 8 tygodniach od podania PCV13. Schemat szczepienia po autologicznym lub alogenicznym HCT: - PCV13: 6-12 miesięcy po HCT, 3 dawki; - PPSV23 po kompletnej serii szczepień PCV13: ≥12 miesięcy po HCT, 1 dawka. Splenektomia i funkcjonalna asplenia: Naświetlania śledzony skutkują funkcjonalną asplenią, która predysponuje pacjentów do w kierunku sepsy spowodowanej pneumokokami. Rekomendowana jest immunizacja przy pomocy szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom.
PTT 2018 (Polska)	<u>Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych:</u> Główną przyczyna śmiertelności w odległym okresie po przeszczepieniu płuc stanowi przewlekłe odrzucanie graftu (…). Do potencjalnych działań, które mogą zapobiegać wystąpieniu przewlekłego odrzucania przeszczepionych płuc należą: (…) **szczepienia ochronne przeciwko** grypie i **pneumokokom**.
AST 2019 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące szczepień ochronnych u kandydatów na dawców i u biorców przeszczepów narządów litych</u> <u>Podsumowanie zaleceń:</u> U kandydatów na dawców przeszczepu i u biorców przeszczepu należy podać obie szczepionki przeciwko pneumokokom: **PCV13** i PPSV23 (silna rekomendacja, umiarkowany poziom dowodów). PCV13 powinna być podana jako pierwsza, a następnie PPSV23 – minimum 8 tygodni później. Dawka przypominająca PPSV23 powinna być podana po 5 latach. <u>Zalecenia dotyczące schematu szczepienia przeciwko pneumokokom u biorców przeszczepu:</u> Osoby nieszczepione lub z niekompletnym cyklem szczepień (<3 dawki): dwie dawki **PCV 13**, pierwsza dawka ≥8 tygodni po ostatniej dawce, druga dawka ≥8 tygodni później; Osoby z niekompletnym cyklem trzech dawek szczepionki: jedna dawka **PCV13**, ≥8 tygodni po ostatniej dawce; Osoby po czterech dawkach PCV7 lub innym kompletnym cyklu szczepień PCV7 właściwym dla wieku: jedna dawka **PCV13**, ≥8 tygodni po ostatniej dawce. Po zakończeniu kompletnego cyklu szczepień PCV13, należy podać dawkę PPSV23 ≥8 tygodni po ostatniej dawce PCV13. Druga dawka PPSV23 powinna być podana 5 lat później.

allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; AST - American Society of Transplantation; EBMT – The European Society for Blood and Marrow Transplantation; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PALG - Polish Adult Leukemia Group; PCV13 – szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine); PPSV23 – szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (ang. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine); PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; PTT - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Targowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie geriatrii, przesłał następujące stanowisko: *w mojej opinii refundowana dla seniorów powinna być szczepionka 23-walentna PPSV23, a nie PCV-13. PPSV23 skierowana jest p/ko dodatkowym 11 serotypom pneumokoków, nieobecnym w szczepionce PCV-13. Tych 11 unikatowych serotypów częściej wywołuje IPD u osób w starszym wieku z chorobami przewlekłymi lub immunosupresją w porównaniu z najmłodszą grupą pacjentów, u których PCV-13 jest wystarczająca.* Opinie pozostałych dwóch ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów %)	*Jedyną pośrednią profilaktyką są powszechne szczepienia dzieci urodzonych po 31.12.2016 r. przeciwko pneumokokom – dzieci są bowiem najczęstszym źródłem zakażeń osób dorosłych Leczenie IChP* *Szczepienia PCV13 płatne przez pacjentów (…)*	*Brak realnej alternatywy dla szczepień przeciwko pneumokokom.*
Technologia najskuteczniejsza	*Szczepienia PCV13 (…) - jedyna skuteczna profilaktyka*	
Technologia najtańsza	*Szczepienia PCV13* *Najtańsza dla państwa, bo koszt ponosi pacjent. Niestety, przez brak refundacji rzadko stosowana.*	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	*Ryzyko nadużyć wydaje się niewielkie, jeśli niemalże 89% osób > 65 roku życia będzie miało wskazania do szczepienia. Uważam, że powinno się zapewnić refundację wszystkim osobom > 65 roku życia, zwłaszcza w kontekście pandemii COVID-19, wtedy to ryzyko nadużyć istotnie zmaleje. Biorąc pod uwagę świadomość zdrowotną Polaków i wpływy ruchów antyszczepionkowych, jeśli szczepieniu podda się 50% populacji uprawnionej do refundacji – będzie to bardzo dobry wynik.*	*Brak możliwości pod warunkiem stosowania zgodnie z rekomendacjami na receptę lekarską*
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	*Wg mnie wszyscy chorzy > 65 roku życia odniosą korzyść – jeśli nawet nie są chorzy w danym momencie, to ryzyko wielu poważnych chorób wzrasta wraz z wiekiem. Odpowiedź immunologiczna osoby zaszczepionej przed wystąpieniem przewlekłej choroby będzie bardziej efektywna, aniżeli szczepienie w chwili rozpoznania lub leczenia przewlekłej choroby.* *Grupą, która odniesie szczególną korzyść będą chorzy z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności bez przeciwwskazań do szczepień (np. chorzy po transplantacjach szpiku, narządów, chorzy po leczeniu onkologicznym, leczeni immunosupresyjnie z różnych powodów)*	*We wskazaniu refundacyjnym wymieniono grupy, które mają wysokie i bardzo wysokie ryzyko zachorowania na choroby pneumokokowe, dlatego wszystkie osoby z wymienionych grup skorzystają dzięki zaszczepieniu się przeciwko pneumokokom, co pozwoli im uniknąć zachorowania na Inwazyjną Chorobę Pneumokokową czy Pneumokokowe Zapalenia Płuc*
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	*Będzie to bardzo niewielka grupa osób, która nie może być szczepiona ze względu na ryzyko powikłań poszczepiennych oraz chorzy z ciężką dysfunkcją immunologiczną pierwotną lub wtórną z przeciwwskazaniami do szczepień – np. chorzy do 3 mies. od przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych).*	*We wskazaniu refundacyjnym nie wymieniono grup, które nie odniosłyby korzyści przez zaszczepienie się*

Pytanie	Prof. dr hab. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii
	Nie skorzystają także osoby, które nie zechcą się szczepić ze względu na fałszywe przekonanie o szkodliwości szczepień.	
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	*Wg mnie jeśli zostanie rozwiązany problem refundacji Prevenar 13, trudnością będzie przekonanie niektórych lekarzy do rekomendowania tych szczepień w omawianych populacjach oraz przekonanie samych pacjentów do szczepienia.* *Kolejnym problemem będzie konieczność zastosowania szczepień poza wskazaniami rejestracyjnymi (wg ChPL zalecane jest szczepienie jednorazowe u osób dorosłych, wg danych naukowych konieczne mogą być szczepienia dwiema lub trzema dawkami – takie zalecenia dotyczą np. chorych po przeszczepach macierzystych komórek krwiotwórczych). Rozwiązaniem będzie uzyskanie zgody na zastosowanie szczepionki niezgodnie z CHPL, a zgodnie z aktualna wiedzą.*	*Szczepionka Prevenar 13 jest wysoce skuteczna w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc, jednak chroni przed 13 serotypami w niej zawartymi. Zgodnie z danymi Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) za 2020 r. pokrycie szczepionki PCV13 dla całej populacji kształtuje się na poziomie 55%. Szczepionka skoniugowana o większej zawartości serotypów lepiej odpowiadałaby na potrzeby epidemiologiczne. Szczepionki z większą zawartością serotypów (15-walentna i 20-walwntna) są już w badaniach klinicznych, więc w niedługiej przyszłości powinny być dostępne również w Polsce.*
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	*Leczenie IChP jest bardzo drogie (konieczność hospitalizacji, często niewydolność oddechowa, posocznica wymagające leczenia w OIOM, interwencje chirurgiczne, itp.) i często nieefektywne. Dane dotyczące chorych dorosłych z nowotworami wskazują na 20% śmiertelność, a uwzględniając wiek wydaje się, że > 65 roku życia ryzyko zgonu jest jeszcze wyższe.* *Stara zasada, że taniej i skuteczniej jest zapobiegać, aniżeli leczyć sprawdza się w tym przypadku bardzo wyraźnie.* *Nie mam żadnej wątpliwości, że szczepienia przeciwko pneumokokom szczepionką PCV13 wszystkich chorych z grup ryzyka > 5 roku życia powinny być refundowane, a > 65 roku – wszystkich osób, niezależnie od występowania chorób zwiększających ryzyko IChP.* *Innym problemem będzie odsetek osób, które zechcą się zaszczepić. Bardzo niebezpieczne ruchy antyszczepionkowe (lub proepidemiczne) straszą ludzi ryzykiem powikłań związanych ze szczepieniami. Niestety walka z tym zjawiskiem jest bardzo trudna – trafia na podatny grunt, a za szerzenie fałszywych informacji nie grozi praktycznie żadna kara.*	*Obecnie dostępna na rynku 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom, Prevenar 13, jest w pełni płatna, zatem istnieje bariera kosztowa – nie wszystkie osoby w wieku starszym stać na zapłacenie za szczepienie. W ubiegłym roku szczepienie przeciw, również ze względu na pandemię COVId-19, było bardzo popularne, i wiązało się z brakiem dostępności produktu. Cena szczepionki w związku z jej czasowym brakiem była sztucznie zawyżana. Refundacja pozwoli na stały dostęp do produktu w stałej urzędowej cenie dla osoby starszej.*
Inne uwagi	*Wg mojej opinii refundacja szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką PCV13 (Prevenar13) powinny być objęte wszystkie osoby z grup ryzyka > 5 roku życia, a wszystkich > 65 roku życia niezależnie od stanu zdrowia w danym momencie. Byłoby to uzasadnione merytorycznie i ekonomicznie, a także sprawiedliwe społecznie. Ryzyko ICHP u chorego z asplenią jest podobne w wieku 10, 15 czy 65 lat. Trudno wytłumaczyć, dlaczego osoba < 65 roku życia z czynnikiem ryzyka ICHP musi za szczepienie płacić, a > 65 roku będzie miała szczepienie refundowane.*	*Brak*

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

W obrocie na rynku krajowym znajdują się trzy szczepionki przeciw pneumokokom: Synflorix, Prevenar 13 i Pneumovax 23, z czego Synflorix nie jest zarejestrowana do stosowania u osób dorosłych. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia w sprawie leków refundowanych, żadna z nich nie jest finansowana ze środków publicznych w populacji pacjentów powyżej 65. roku życia.

Szczepienia przeciw pneumokokom dla osób dorosłych zostały ujęte w Programie Szczepień Ochronnych jako zalecane. Komunikat GIS, którego fragment przytoczono w tabeli poniżej wskazuje, że szczepienia przeciw inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae* są szczególnie zalecane m.in. w grupie osób powyżej 50. roku życia, a także osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym zmarskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą, osobom

uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy, z wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią, z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim. Grupa docelowa wskazana w PSO jest więc szersza od populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Prevenar 13.

Tabela 15. Wyciąg z Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021*

Szczepienie przeciw	***Szczególnie zalecane***	***Uwagi***
Inwazyjnym zakażeniom STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki)	*1) dzieciom do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącymdo grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia;* *2) osobom dorosłym powyżej 50 roku życia;* *3) dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym zmarskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy;* *4) dzieciom i osobom dorosłym z wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym;* *5) dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią;* *6) dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.*	*Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem szczepionki skoniugowanej należy kontynuować do zakończenia schematu szczepienia.* *1.Szczepionki skoniugowane – od 2 miesiąca życia.* *2.Szczepionka polisacharydowa – od ukończenia 2 roku życia.*

* Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021; punkt II. Szczepienia zalecane, s. 24-25.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby	*Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23® (PPSV23) nie jest refundowana w Polsce. Dodatkowo dotychczas dostęp do szczepionki na polskim rynku był ograniczony, a szczepionka nie była dostępna w aptekach. Zgodnie z danymi sprzedażowymi dostarczanymi przez firmę IQVIA, w okresie od stycznia 2016 roku do sierpnia 2020 roku włącznie, w Polsce do aptek i centrów medycznych sprzedawana była wyłącznie szczepionka PCV13. Dopiero od września 2020 roku na rynku dostępna była szczepionka PPSV23, której sprzedaż stanowiła średnio 8% sprzedanych szczepionek miesięcznie (średnio ok. 5 700 dawek miesięcznie). Pomimo ponownego pojawienia się szczepionki PPSV23 na rynku w Polsce pod koniec 2020 roku, jej sprzedaż pozostaje na bardzo niskim poziomie. Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują podawanie skoniugowanej szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności u osób w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka, a następnie uzupełnienie szczepienia preparatem Pneumovax 23®. Decyzja wydana zarówno przez EMA jak i FDA, która zatwierdziła stosowanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13 w celu zapobiegania zapaleniom płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej u osób starszych, została oparta na różnicy w odpowiedzi immunologicznej występującej u pacjentów po podaniu PCV13 w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej po podaniu PPSV23. Osoby, u których w pierwszej kolejności został podany preparat Prevenar 13® miały większe miana przeciwciał aktywności opsonofagocytarnej w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 jako pierwszą.*	Część z odnalezionych wytycznych (PSO 2021 i PTW 2020, ESMO 2017, PTT 2018, KDIGO 2012a, WHF 2019) nie precyzuje, która ze szczepionek jest zalecana w populacji dorosłych pacjentów z grup ryzyka – PCV13 (Prevenar 13) czy PPSV23 (Pneumovax 23). Wytyczne ACIP 2020 u dorosłych ≥65 r.ż. w rutynowym postępowaniu zalecają PPSV23. W wybranych przypadkach wytyczne zalecają podanie PCV13 a następnie po minimum 8 tyg. PPSV23, celem zwiększenia poziomu i zakresu odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu PCV (PTHiT/PALG 2018: nowotwory hematologiczne i mieloproliferacyjne, asplenia; EBMT Handbook 2019: ostra białaczka szpikowa i limfoblastyczna, zespoły mielodysplasyczne; NCCN 2021: nowotwory; AST 2019: kandydaci na dawców i biorców przeszczepów narządów litych). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4 AWA. Z uwagi na dostępność obu szczepionek w Polsce, analitycy AOTM dodatkowo przedstawili zestawienie wyników uzyskanych dla obu szczepionek (rozdz. 4.2.2.1)

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices; AST - American Society of Transplantation; EBMT – The European Society for Blood and Marrow Transplantation; ESMO – European Society for Medical Oncology; KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PALG - Polish Adult Leukemia Group; PCV13 – szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine); PPSV23 – szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (ang. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine); PSO – Program Szczepień Ochronnych; PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; PTT - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne; PTW - Polskie Towarzystwo Wakcynologii; WHF - World Heart Federation

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była *ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej – PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań*.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli powyżej 65. roku życia ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: • przewlekłą chorobą serca, • przewlekłą chorobą wątroby, • przewlekłą chorobą płuc, • cukrzycą, • implantem ślimakowym, • wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, • wrodzoną lub nabytą asplenią, • niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, • przewlekłą niewydolnością nerek, • wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, • uogólnioną chorobą nowotworową, • zakażeniem wirusem HIV, • chorobą Hodgkina, • jatrogenną immunosupresją, • białaczką, • szpiczakiem mnogim, • przeszczepem narządu litego.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Definicja populacji docelowej jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem
Interwencja	Szczepionka PCV13.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	Placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub brak szczepienia.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Uwagi pod tabelą.
Punkty końcowe	Skuteczność: • śmiertelność, • zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem *S. pneumoniae*), • potwierdzone niebakteryjne i nieinwazyjne zapalenia płuc, • inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem *S. pneumoniae*). Bezpieczeństwo: • działania niepożądane raportowane w badaniach.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia, immunogenności i nosicielstwa noso-gardłowego.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, w których dostępne były wyniki dotyczące populacji z ≥ 1 czynnikiem ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* • badania dotyczące efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których dostępne były wyniki dotyczące efektywności szczepienia w analizowanej populacji z ≥ 1 czynn kiem ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* lub w których populacja z 1≥ czynn kiem ryzyka stanowiła ≥ 80% włączonych pacjentów	• badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe.	Przyjęte kryteria włączenia mogą skutkować pominięciem badań dotyczących skuteczności praktycznej.
Inne kryteria	• badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • raporty z randomizowanych badań klinicznych, • niepublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Publikacje w języku angielskim i polskim.	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne • badania wtórne opublikowane do 2015 (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych). Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

PCV13 – szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine); PPSV23 – szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (ang. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine)

Wnioskodawca jako komparator dla PCV13 wskazał placebo, z uwagi na to, że: *Program Szczepień Ochronnych nie definiuje jaka szczepionka powinna być zastosowana w szczepieniach zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń Streptococcus Pneumoniae u pacjentów powyżej 65 r .ż nie precyzuje jaka powinna być sekwencja szczepień dostępnymi preparatami. Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują podawanie skoniugowanej szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności u osób w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka, a następnie uzupełnienie szczepienia preparatem Pneumovax 23®. Decyzja wydana zarówno przez EMA jak i FDA, która zatwierdziła stosowanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13 w celu zapobiegania zapaleniom płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej u osób starszych, została oparta na różnicy w odpowiedzi immunologicznej występującej u pacjentów po podaniu PCV13 w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej po podaniu PPSV23. Osoby, u których w pierwszej kolejności został podany preparat Prevenar 13® miały większe miana przeciwciał aktywności opsonofagocytarnej w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 jako pierwszą. Podanie szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności gwarantuje wysoką odpowiedź immunologiczną na serotypy w niej zawarte. Z wytycznych praktyki klinicznej wynika więc, że szczepionki PCV13 i PPSV23 uzupełniają się. (*APD, str. 90)

Komentarz analityków AOTMiT: Należy zauważyć, że część z odnalezionych wytycznych (PSO 2021 i PTW 2020, ESMO 2017, PTT 2018, KDIGO 2012a, WHF 2019) nie precyzuje, która ze szczepionek jest zalecana w populacji z grupami ryzyka. ACIP 2020 u dorosłych ≥65 r.ż. zaleca PPSV23. W wybranych przypadkach wytyczne zalecają podanie PCV13 a następnie po minimum 8 tyg. PPSV23, celem zwiększenia poziomu i zakresu odpowiedzi uzyskanej po szczepieniu PCV (PTHiT/PALG 2018: nowotwory hematologiczne i mieloproliferacyjne, asplenia; EBMT Handbook 2019: ostra białaczka szpikowa i limfoblastyczna, zespoły mielodysplasyczne; NCCN 2021: nowotwory; AST 2019: kandydaci na dawców i biorców przeszczepów narządów litych). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4 AWA. Z uwagi na dostępność obu szczepionek w Polsce, analitycy AOTMiT dodatkowo przedstawili zestawienie wyników uzyskanych dla obu szczepionek (rozdz. 4.2.2.1).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w: MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- Centre for Reviews and Dissemination,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),

- IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de Santé),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee).

W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych). Jako końcową datę wyszukiwania podano 8 stycznia 2021 r.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa 25.01.2021 r. dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa na stronach internetowych Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.05.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli przegląd Chilson 2020 przedstawiający wyniki dot. odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa u pacjentów z obniżoną odpornością. Odnaleziono także prospektywne kohortowe badanie Vila-Corcoles 2018, które zostało wykluczone przez wnioskodawcę z powodu nieodpowiedniej populacji - do badania włączano pacjentów w wieku >50 lat i nie przedstawiono wyników w populacji pacjentów w wieku > 65 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia *S. Pneumoniae.* Z uwagi na to, że badanie objęło 2 025 730 osób, wśród których 42% wśród zaszczepionych stanowili pacjenci z obniżoną odpornością definiowaną przez obecność jednego z następujących: rak (neoplazja narządu litego lub nowotwór hematologiczny), przewlekła ciężka nefropatia (zespół nerczycowy, niewydolność nerek, dializa lub przeszczep), anatomiczna lub czynnościowa asplenia, niedobór odporności (w tym AIDS) oraz długotrwałe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym, zdecydowano się dodatkowo przedstawić wyniki tego badania. Należy też jednocześnie zauważyć, że badanie to zostało opisane w przeglądzie Berild 2020, uwzględnionym przez wnioskodawcę. Dodatkowo uwzględniono także wyniki prospektywnego badania Ouldali 2020 oraz publikację przedstawiającą wyniki badania Jackson 2013 (oceniającego odpowiedź immunologiczną pacjentów po powtórnym szczepieniu PCV13 i PPSV23 oraz wpływ początkowej immunizacji za pomocą PCV13 na odpowiedź immunologiczną po kolejnym szczepieniu).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, kontrolowane placebo badanie CAPiTA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)., dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Badanie CAPiTA zostało opisane w 7 publikacjach (Bonten 2015, Webber 2017, Patterson 2016, van Werkhoven 2015, Suaya 2018, Gessner 2019b, Huijts 2017a). Do niniejszego przeglądu włączono wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* z badania CAPiTA, opisanych w trzech analizach post-hoc: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017a. Dodatkowo do przeglądu włączono 2 badania kliniczno-kontrolne, w których dostępne były dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (McLaughlin 2018[6], Prato 2018[7]). Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano badania o różnym typie, nie przeprowadzono metaanaliz wyników.

Do analizy włączono także 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Berild 2020) oraz dwa opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego (McLaughlin 2019 i raport Winje 2019).

1. Opracowanie Berild 2020 dotyczyło skuteczności szczepień (PPV23 i PCV13) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych, bez ograniczenia do pacjentów będących w grupach ryzyka. Wyszukiwaniem objęto okres od stycznia 2016 r. do kwietnia 2019 r. Do przeglądu włączono wyniki:

[6] badanie kliniczno kontrolne typu test negative, Stany Zjednoczone: dorośli w wieku ≥ 65 lat

[7] badanie kliniczno-kontrolne typu test negative, Włochy: dorośli w wieku ≥ 65 lat

- 6 badań dot. PPV23 (Kolditz 2018[8], Suzuki 2017, Djennad 2018, Dominguez 2017, Kondo 2018, Kim 2019)
- 9 badań dot. PCV13: CAPiTA[9], Vila-Corcoles 2018[10], Kolditz 2018[8]; Prato 2018[7]; McLaughlin 2018[6].

Ze względu na różne punkty końcowe nie przeprowadzono metaanalizy. Okres obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach wyniósł do 5 lat. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio PCV13 i PPV23.

2. Opracowanie McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc spowodowanego serotypem 3 w populacji w wieku ≥ 65 lat (wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono tylko w bazie PubMed). Do opracowania włączono badanie CAPiTA, badanie kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018[6] oraz nieopublikowane badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na terenie Argentyny, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Lopardo 2018).
3. Raport Winje 2019 dotyczył skuteczności i efektywności praktycznej szczepień PCV13 i PPV23 przeciw pneumokokom w populacji dorosłych i stanowi podsumowanie dostępnych dowodów z opracowań: Berild 2019 (populacja osób dorosłych), raportu belgijskiej agencji KCE dot. analizy ekonomicznej Blommaert 2016 obejmującego populację w wieku >65 r.ż. (Belgian Health Care Knowledge Centre) oraz przeglądu systematycznego Falkenhorst 2017 (dot. tylko szczepionki PPV23 w populacji dorosłych >60 r.ż.), jako podstawa do przedstawienia krajowych zaleceń dotyczących stosowania szczepionek przeciwko pneumokokom u osób starszych w Norwegii, Szwecji i Danii. Raport uwzględnia publikacje z lat 2000 - kwiecień 2019:
   - 18 publikacji dotyczących skuteczności PPV23 (3 RCT i 15 badań obserwacyjnych) o okresie obserwacji do 5 lat.
   - 9 badań oceniających skuteczność szczepionki PCV13 w populacji dorosłych: 1 publikacja podstawowa i 5 analiz post-hoc randomizowanego badania klinicznego CAPiTA (pacjenci w wieku ≥65 lat), 3 badania obserwacyjne (Vila-Corcoles 2018, McLaughlin 2018, Prato 2018) o okresach obserwacji od roku do 5 lat.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio PCV13 i PPV23.

Wnioskodawca w AKL na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych przedstawił jedynie informacje dotyczące skuteczności PCV13, stąd analitycy AOTMiT dodatkowo w rozdz. 4.2.2.1 przedstawili wnioski dotyczące skuteczności obu szczepionek: PPV23 i PCV13.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CAPiTA (Bonten 2015, Webber 2017, analizy post-hoc: Patterson 2016, van Werkhoven 2015, Suaya 2018, Gessner 2019b, Hu jts 2017a Źródło finansowania: Pfizer	- kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione, faza 4 - wieloośrodkowe (101 ośrodków rekrutujących i 59 ośrodków nadzorujących w Holandii) - hipoteza - superiority - okres obserwacji: średnio 3,97 lat w badaniu podstawowym, analizy post-hoc – do 5 lat z wyjątkiem Suaya 2018 i Huijts 2017a (4 lata) - interwencje Grupa A: 1 dawka PCV13 Grupa B: PLA Typ analizy: - **mITT** - zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia, która zakładała równoważny	Kryteria włączenia: –wiek ≥65 lat (w trakcie przyjęcia szczepionki), średni wiek w badaniu: 72,8 lat; –brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, –brak stanów obniżających odporność (wymienione w kryteriach wykluczenia); –zdolność do wypełnienia elektronicznego dziennika badania oraz innych procedur badawczych. Kryteria wykluczenia: - wcześniejsze szczepienie licencjonowanym lub eksperymentalnym preparatem przeciw pneumokokom; –pobyt w domu opieki, zakładzie opieki długoterminowej lub innej instytucji oraz wymaganie opieki pielęgniarskiej;	Pierwszorzędowy: skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP)*, wywołanego przez serotypy szczepionkowe. Pozostałe (wybrane): - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe. - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu

[8] badanie kohortowe, Niemcy: dorośli w wieku ≥ 60 lat

[9] publikacje Gessner 2018, Huijts 2017, Suaya 2018, Webber 2017, Patterson 2016

[10] badanie kohortowe, Hiszpania: dorośli w wieku ≥ 50 lat

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	okres obserwacji między grupami PCV13 i placebo, obejmowała uczestników, u których wystąpił epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej z początkiem objawów co najmniej 14 dni po szczepieniu. Populację tą podzielono na dwie podgrupy w zależności od stanu immunologicznego uczestn ka **w momencie wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc** lub inwazyjnej choroby pneumokokowej: obejmującą osoby z niedoborem odporności / z obniżoną odpornością a bo obejmującą osoby immunokompetentne. - ***per-protocol*** - z analizy per-protocol wykluczono pacjentów, u których objawy pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP nastąpiły po wystąpieniu określonych zaburzeń, takich jak: zaburzenia odporności, immunosupresja, niedrożności oskrzeli spowodowanej pierwotnym rakiem płuc, innym nowotworem z przerzutami do płuc, poobturacyjnym zapaleniem płuc (z wyłączeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), zespołem nabytego niedoboru odporności lub rozpoznanym lub podejrzewanym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jiroveci* lub czynną gruźlicą. *Ocenę bezpieczeństwa PCV13 przeprowadzono w dwóch populacjach: ogólnej populacji włączonej do badania, dla której dostępne były jakiekolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa (N=84 492) oraz w specjalnie wyznaczonej podgrupie bezpieczeństwa (N=2 011). Podgrupę bezpieczeństwa stanowili odrębnie włączeni uczestnicy badania, których poddano obserwacji przez 2 lata, w celu uzyskania dodatkowych danych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych mierzono w okresie 28 dni po szczepieniu wśród wszystkich uczestników badania oraz przez 6 mies. po szczepieniu w podgrupie bezpieczeństwa.*	–przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki PCV13; –przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki przeciw grypie (jeśli ma być podawana); –historia wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z podaną szczepionką lub jej składn kiem; –niedobór odporności (zakażenie wirusem HIV, białaczka, chłoniak, choroba Hodgkina, szpiczak mnogi, uogólniony nowotwór złośliwy, przewlekła niewydolność nerek, terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy od podania badanej szczepionki, przeszczep narządów lub szpiku kostnego); - szczepienie szczepionką przeciw grypie w ciągu ostatnich 7 dni. <u>Liczba pacjentów</u> PCV 13: 42 237 PLA: 42 255 **Odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednego czynnika umiarkowanego ryzyka, wyniósł 49%** (N=41 385). Wśród najczęściej występujących chorób współistniejących u pacjentów w całej populacji badania były choroby serca (25,4%), choroby płuc (10,2%), cukrzyca (9,3%) oraz astma (4,9%).	inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe –ciężkie zdarzenia niepożądane, –zdarzenia niepożądane, –reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po podaniu szczepionki - eksploracyjne punkty końcowe (m.in. wszystkie epizody potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi, pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc, pierwszy epizod potwierdzonego niebakteryjnego/nieinwazyjneg o pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc, pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, pierwszy epizod inwazyjnej choroby pneumokokowej, zgon z powodu potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi i inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami szczepionkowymi, zgon z powodu pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc i inwazyjnej choroby pneumokokowej, zgon z jakiejkolwiek przyczyny)
McLaughlin 2018 **Źródło finansowania: Pfizer**	- zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne typu test-negative - jednoośrodkowe (1 szpital dla dorosłych w USA) - interwencje **Przypadki**: Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe (N=68)	<u>Kryteria włączenia</u> - pacjenci w wieku ≥65 lat - pacjenci hospitalizowani w okresie pomiędzy 1 kwietnia 2015 roku, a 30 kwietnia 2016 roku;** - dokumentacja medyczna umożliwiająca ocenę statusu zaszczepienia przeciw pneumokokom; - pacjenci hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc.	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapaleń płuc wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce; - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc bez bakteriemii,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Kontrola: Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego przez serotypy nieszczepionkowe lub z powodu innej etiologii (N=1 966) W ciągu 5 lat przed włączeniem do badania: - 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, - 14% (288) pacjentów zostało zaszczepionych PCV13, - 3% pacjentów zostało zaszczepionych jednocześnie PCV13 i PPSV23. **Szczepienie PCV13 w ciągu 5 lat:** - w grupie przypadków PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe: 4,4% - w grupie PZP spowodowanego przez serotypy nieszczepionkowe lub z powodu innej etiologii: 14,5%	Kryteria wykluczenia: - pacjenci w wieku <65 lat; - pacjenci ze szpitalnym zapaleniem płuc; - pacjenci, którzy nie przekazali próbki moczu do badania w kierunku obecności antygenów przeciw *S. Pneumoniae;* - brak ostatecznej diagnozy dotyczącej zapalenia płuc przy wypisie; - pacjenci, u których nie była dostępna dokumentacja medyczna dotycząca statusu zaszczepienia; - pacjenci, którzy otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom ≤30 dni przed pobraniem próbki do testu wykrywającego obecność serotypów *S. Pneumoniae*. Liczba pacjentów N= 2 034 Mediana wieku wyniosła 79 lat. **W badaniu 87,9% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka.** Najczęściej występującymi czynnikami wysokiego ryzyka*** były przewlekła choroba nerek (22,8%) i nowotwory złośliwe (19,1%), natomiast umiarkowanego ryzyka^ – POChP (52,6%) i choroba wieńcowa (35,4%), zastoinowa niewydolność serca (31,9%), cukrzyca (32,2%).	wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce.
Prato 2018 **Źródło finansowania: Pfizer**	Badanie kliniczno-kontrolne typu test-negative wieloośrodkowe (13 szpitali oraz 15 ośrodków POZ, Włochy) Okres obserwacji: 2 lata **Przypadki**: pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu pneumokokowego PZP (N=59) **Kontrola**: pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu PZP o etiologii innej niż pneumokokowa (N=127) 32% pacjentów było zaszczepionych PPSV23 a 11% pacjentów było zaszczepionych PCV13. **Szczepienie PCV13 w ciągu 5 lat:** - Pacjenci z pneumokokowym PZP: 8,5% - Pacjenci z PZP wywołanym innym czynnikiem etiologicznym niż *S. Pneumoniae*: 11,8%	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku ≥65 lat z podejrzeniem pozaszpitalnego zapalenia płuc, zgłaszający się do szpitala lub podstawowej opieki zdrowotnej, - występujące co najmniej 2 z 11 objawów klinicznych PZP i radiograficznie potwierdzone zapalenie płuc. Kryteria wykluczenia: - hospitalizacja w okresie <10 dni przed włączeniem do badania, - pensjonariusze domu opieki lub placówki opieki długoterminowej. N= 266 Mediana wieku wyniosła 79 lat. Najczęściej występującymi chorobami były choroby serca (52,7%), choroby układu oddechowego (43,6%), cukrzyca (24,7%), przewlekła choroba nerek (6%). Nie określono łącznego odsetka pacjentów z ≥ 1 choroba współistniejącą/czynnikiem ryzyka.	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

* aby epizod PZP został uznany za spowodowany przez serotypy szczepionkowe, musiały być spełnione jednocześnie kryteria rozpoznania klinicznego i radiologicznego zapalenia płuc oraz kryterium m krobiologiczne.

** dotyczy okresu, kiedy ACIP wydała rekomendację powszechnego szczepienia populacji w wieku ≥ 65 lat przeciw pneumokokom.

*** pacjenci zdefiniowani jako cierpiący na określone stany obniżające odporność, w tym niedobór odporności, zakażenie wirusem HIV, uogólniony nowotwór złośliwy (z wyłączeniem raka skóry), nowotwór hematologiczny, choroby wymagające leczenia lekami immunosupresyjnymi, w tym długotrwała terapia kortykosteroidami lub radioterapia, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek (w tym schyłkowa niewydolność nerek), przeszczep narządów.

^ pacjenci, u których nie stwierdzono obecności schorzeń obniżających odporność, ale stwierdzono obecność ≥1 choroby przewlekłej, w tym zastoinowej niewydolności serca, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy, choroby wątroby, alkoholizmu lub palenia papierosów.

mITT - zmodyf kowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. modified intention-to-treat); PCV13 – szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine); PLA – placebo; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; PPSV23 – szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (ang. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine); POZ – podstawowa opieka zdrowotna; PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 8.12 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski zostały przedstawione w rozdz. 4.1 oraz 6.3 AKL.

Kryteria rozpoznania klinicznego pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) w badaniu CAPiTA (Rozdz. 8.10 AKL) były następujące:

- *kaszel,*
- *ropna plwocina lub zmiana charakteru plwociny,*
- *temperatura > 38 lub < 36,1 °C,*
- *wyniki osłuchowe zgodne z zapaleniem płuc, w tym rzężenia i/lub inne dowody konsolidacji płuc,*
- *leukocytoza (>10x10^9 białych krwinek/l lub > 15% niedojrzałej postaci neutrofili),*
- *stężenie białka C-reaktywnego > 3 x górnej granicy normy,*
- *niedotlenienie z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej < 60 mmHg, gdy pacjent oddycha powietrzem z pomieszczenia.*

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu kontrolowanego badania z randomizacją CAPiTA według Cochrane Handbook. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych domenach. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego. Wiarygodność badań kliniczno-kontrolnych oceniono za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*), a metodykę badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Badanie McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Przegląd Berild 2020 otrzymał 8 pkt w skali AMSTAR, a więc był przeglądem o umiarkowanej jakości.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration w badaniu CAPiTA włączonym przez wnioskodawcę do przeglądu.

Domena	Ocena	Komentarz wnioskodawcy
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa. *Grupy badane zostały losowo uporządkowane w blokach po 10 pacjentów. Pudełko wysyłkowe produktu zawierało tace z 10 strzykawkami każda, odpowiadające 10 pacjentom.*
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	*Każdy ośrodek został poinstruowany o kolejności użycia strzykawek ze szczepionkami w pudełku wysyłkowym.*
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepione.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	*Personel sponsora był zaślepiony co do przydziału do grupy, jak i wyników badania serotypowego, obecności u pacjenta pozaszpitalnego zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz wyników analizy immunogenności*
Niekompletność wyn ków	niskie	*Dane o efektach terapeutycznych w pełni kompletne.*
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyf kowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Obserwowana skuteczność kliniczna PCV13 w badaniu klinicznym CAPiTA może różnić się w innych populacjach w zależności od charakterystyki epidemiologicznej serotypów szczepionkowych w danym*

regionie. Badanie CAPiTA przeprowadzono w jednym kraju (Holandii), w jednorodnej populacji, w której zapadalność na chorobę pneumokokową była stosunkowo niska (Rozdz. 5 AKL).

2. *W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018), odsetek pacjentów zaszczepionych PCV13 w okresie badawczym był stosunkowo niski (około 14%). Niemniej jednak historię szczepień przeciw pneumokokom zebrano w rygorystyczny sposób, który wymagał dostępu do dokumentacji medycznej w celu weryfikacji statusu zaszczepienia.* (Rozdz. 5 AKL).
3. *Podobnie w drugim z włączonych badań kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018) odsetek pacjentów zaszczepionych PCV13 w regionie objętym badaniem był na poziomie 32% w populacji w wieku 65-75 lat oraz 10% w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Ponadto badanie to mogło być obarczone błędem selekcji pacjentów do badania. Rekrutacja do badania była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej.* (Rozdz. 5 AKL).
4. *Badanie przeprowadzone na terenie Włoch było niskiej jakości wg skali NOS, w którym włączono tylko 10% planowanej populacji, a rekrutację do badania przerwano przed zaplanowanym terminem. Ponadto w analizie efektywności nie uwzględniono czynników zakłócających*. (Rozdz. 6.3.1 AKL).
5. W przeglądzie Berild 2020 *badanie Vila-Corcoles 2018, pomimo otrzymania 7/9 punktów w skali NOS miało inne ograniczenia wynikające z niezbilansowania czynników, które mogły mieć wpływ na wynik oszacowania. Populacja zaszczepiona PCV13 była istotnie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do grupy kontrolnej, w której 34% pacjentów stanowiła populacja z zaburzeniami odporności w porównaniu do 5,3% w grupie niezaszczepionych, a 27% pacjentów było w wieku 80 lat lub więcej w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej. W grupie PCV13 odsetek zaszczepionych PPSV23 w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania był prawie dwukrotnie większy względem grupy kontrolnej (81% vs 34%, p<0,001). Pomimo faktu, że badaniem objęto dużą populację, tylko 0,2% pacjentów zostało zaszczepionych PCV13, a okres obserwacji wyniósł 1 rok*. (Rozdz. 4.1 AKL).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu Prato 2018 nie określono łącznego odsetka pacjentów z ≥ 1 choroba współistniejącą/ czynnikiem ryzyka.

Należy też zauważyć, że w badaniu McLaughlin 2018 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, 14% - PCV13 i 3% - jednocześnie PCV13 i PPSV23. W badaniu Prato 2018 odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 – 11%. W związku z tym, że odsetek pacjentów w obu badaniach zaszczepionych PCV13 nie przekroczył 20%, trudno jest na ich podstawie wyciągać wnioski o skuteczności PCV13.

W przeglądzie Berild 2020 wykluczono badania, które obejmowały tylko pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w grupie umiarkowanego ryzyka zakażenia S. pneumoniae pochodziły z analizy post-hoc, która miała charakter eksploracyjny. W analizie nie uwzględniono pacjentów z zaburzeniami odporności/immunosupresją, a więc z grupy wysokiego ryzyka zakażenia S. pneumoniae, co było zgodne z kryteriami włączenia do badania CAPiTA. Odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka w badaniu CAPiTA wyniósł 49% (N=41 385).* (Rozdz. 5 AKL).

Komentarz analityków Agencji: Badanie wykluczało pacjentów z niedoborem odporności, zgodnie z kryteriami wykluczenia: zakażenie wirusem HIV, białaczka, chłoniak, choroba Hodgkina, szpiczak mnogi, uogólniony nowotwór złośliwy, przewlekła niewydolność nerek, terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy od podania badanej szczepionki, przeszczep narządów lub szpiku kostnego, co powoduje, że w badaniu uwzględniono tylko kilka z kilkunastu wnioskowanych wskazań i wykluczono ich znaczną część. Ponadto, jak wspomniał wnioskodawca, odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka w badaniu CAPiTA wyniósł 49%. Dodatkowo, w badaniu CAPITA choroby współistniejące zgłaszano samodzielnie na początku badania i nie były one weryfikowane na podstawie dokumentacji medycznej. Osoby ze schorzeniami obniżającymi odporność wykluczano z badania stąd grupa z obniżoną odpornością w CAPITA jest mała i obejmuje tylko tych,

u których obniżona odporność pojawiła się po rejestracji do badania (n = 82). Kilka wskazań wykluczonych z CAPiTA została uwzględniona w pozostałych publikacjach przedstawionych przez wnioskodawcę. Podsumowując, w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono pacjentów z implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 20. Zestawienie wskazań zawartych we wniosku refundacyjnym oraz uwzględnionych w badaniach/przeglądach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Wskazania wymienione we wniosku refundacyjnym	CAPiTA (RCT)	McLaughlin 2018 (badanie kliniczno-kontrolne)	Prato 2018^ (badanie kliniczno-kontrolne)	Berild 2020^ (przegląd systematyczny)
przewlekła choroba serca	**+ UR**	**+ UR**	**+**	**+**
przewlekła choroba wątroby	**+ UR**	-	**+**	**+**
przewlekła choroba płuc	**+ UR**	**+ UR**	**+**	**+**
cukrzyca	**+ UR**	**+ UR**	**+**	**+**
implant ślimakowy	-	-	-	-
wyciek płynu mózgowo rdzeniowego	-	-	-	-
wrodzona lub nabyta asplenia	-	-	**+***	**+**
niedokrwistość sierpowata i inne hemoglobinopatie	-	-	-	-
przewlekła niewydolność nerek	-	**+ WR**	**+**	**+**
wrodzony lub nabyty niedobór odporności	-	**+**	-	**+^^**
uogólniona choroba nowotworowa	-	**+ nowotwory złośliwe** WR**	-	**+****
zakażenie wirusem HIV	-	-	-	**+**
choroba Hodgkina	-	?	-	?
jatrogenna immunosupresja	-	-	-	**?**
białaczka	-	?	-	?
szpiczak mnogi	-	?	-	?
przeszczep narządu litego	-	-	-	-

* 2 pacjentów w badaniu

** nie doprecyzowano jakie występuje stadium zaawansowanie nowotworu ani jego typ

+: w badaniu podano informację o pacjentach z danym schorzeniem; -: w badaniu podano, że pacjenci z danym schorzeniem znajdowali się w kryteriach wykluczenia.

^ nie zdefiniowano nasilenia czynników ryzyka

^^ obniżenie odporności było zmienną złożoną definiowaną przez obecność jednego z następujących: rak (neoplazja narządu litego lub nowotwór hematologiczny), przewlekła ciężka nefropatia (zespół nerczycowy, niewydolność nerek, dializa lub przeszczep), anatomiczna lub czynnościowa asplenia, niedobór odporności (w tym AIDS) oraz długotrwałe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym (w: Villa-Corcoles 2018)

UR – umiarkowanego ryzyka, WR – wysokiego ryzyka

2. *Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano badania o różnym typie, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz wyników.* (Rozdz. 4.3 AKL).
3. W przeglądzie Berild 2020nie przeprowadzono metaanalizy z uwagi na różnice w metodologii oraz charakterystykach włączonych badań. (Rozdz. 4.1 AKL).
4. *Opracowanie wtórne* (Berild 2020) *dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych, jednak odnosiło się do szerszej populacji, bez ograniczenia tylko do pacjentów będących w grupach ryzyka*. (Rozdz. 6.3.1 AKL).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Z uwagi na treść wnioskowanego wskazania, poniżej przedstawiono wyniki AKL wnioskodawcy na podstawie badania CAPiTA, dotyczące skuteczności klinicznej PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka. Wnioskodawca w AKL przedstawił również wyniki skuteczności klinicznej PCV13 w **ogólnej populacji** w wieku ≥ 65 lat (szczegóły rozdz. 4.4.1 AKL), a także w zależności od wieku, szczegóły rozdz. 4.4.4 AKL (jednakże wyniki tej ostatniej należy interpretować z ostrożnością ponieważ badanie CAPiTA nie było zaprojektowane do oceny skuteczności szczepionki w podgrupach ze względu na wiek: *liczba osób w wieku ≥ 85 lat była niewielka, a populacja ta stanowiła ok. 3,5% całej populacji włączonej do badania CAPiTA*.).

Dla populacji ogólnej podano również informacje dot. skuteczności PCV13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi, która wyniosła 32% (nie wykazano istotnej statystycznie różnicy względem braku szczepienia, p=0,2430).

Skuteczność kliniczna w AKL jest zdefiniowana jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia określonego punktu końcowego.

Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka (badanie CAPiTA)

- Skuteczność PCV13 w grupie umiarkowanego ryzyka (zdef. występowaniem choroby serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź nie leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu)

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – badanie CAPiTA (Suaya 2018, Gessner 2019b) okres obserwacji: 4 do 5 lat

Punkt końcowy	Populacja	n/N		Skuteczność ochronna [%] (95%CI); p*
		PCV13	PLA	
Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*				
pierwszy epizod PZP	per protocol	56 / 20 680 ()	83 / 20 705 ()	**32,5 (3,9; 53,0); p=bd**
	mITT	43 / 20 680	72 20 705	**40,3 (11,4; 60,2); p=bd**
wszystkie epizody PZP	per protocol	60 / 20 680	88 / 20 705	**31,8 (4,0; 51,9); p=bd**
	mITT	47 / 20 680	74 / 20 705	**36,5 (6,9; 57,1;) p=bd**
pierwszy epizod pneumokokowego PZP	mITT	106 / 20 680	137 / 20 705	22,6% (-0,4; 40,5); p=0,27
wszystkie epizody pneumokokowego PZP	mITT	114 / 20 680	147 / 20 705	**22,5% (0,3; 39,8); p=0,028**
Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny				
pierwszy potwierdzony radiologicznie epizod PZP	mITT	574 / 20 680	601 / 20 705	4,5 (-7,3; 15,0); p=0,22
wszystkie potwierdzone radiologicznie PZP	mITT	678 / 20 680	737 / 20 705	8,0 (-2,2; 17,2); p=0,062
pierwszy klinicznie potwierdzony epizod PZP	mITT	866 / 20 680	921 / 20 705	6,0 (-3,3; 14,4); p=0,10
wszystkie klinicznie potwierdzone PZP	mITT	1078 / 20 680	1177 / 20 705	**8,4 (0,4; 15,8); p=0,01**
Inwazyjna choroba pneumokokowa				
IChP spowodowana serotypami szczepionkowymi**	mITT	6 / 20 680	26 / 20 705	**76,9 (42,7; 92,2); p=0,0003**
IChP bez względu na serotyp**	mITT	25 / 20 680	51 / 20 705	**51,0 (19,4; 70,9); p=0,0019**

Punkt końcowy	Populacja	n/N		Skuteczność ochronna [%] (95%CI); p*
		PCV13	PLA	
Zgony				
zgon z jakiejkolwiek przyczyny	mITT	2044 / 20 680	2058 / 20 705	0,7 (-5,6; 6,6); p=0,42
zgon związany z zakażeniem lub zarażeniem	mITT	25 / 20 680	51 / 20 705	21,4 (-1,2; 39,0); p=0,031
zgon związany z ostrą infekcją dróg oddechowych	mITT	56 / 20 680	72 / 20 705	22,2 (-11,8; 46,2); p=0,092

* p-value dla testu jednostronnego;

** dotyczy wszystkich epizodów IChP w całym horyzoncie obserwacji badania CAPiTA; tylko u jednego pacjenta w grupie kontrolnej wystąpiły 2 epizody IChP, bez względu na serotyp *S. pneumoniae.*

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa; mITT - zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. modified intention-to-treat); PCV13 – szczepionka przeciw pneumokokom skoniugowana (ang. Pneumococcal Conjugate Vaccine); PLA – placebo; PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc

W badaniu CAPiTA po 4 do 5 latach obserwacji w populacji per-protocol i mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka (zdef. występowaniem choroby serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź nie leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu) wykazano istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanych serotypami szczepionkowymi (skuteczność wyniosła od 31,8% do 40,3%). Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia wykazano także w populacji mITT w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym *S. pneumoniae* (skuteczność wyniosła 22,5%), natomiast w przypadku oceny skuteczności PCV13 w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym *S. pneumoniae* nie odnotowano różnicy statystycznie istotnej względem grupy przyjmującej placebo.

W ocenie ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka, istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia odnotowano jedynie w zapobieganiu wszystkim klinicznie potwierdzonym PZP (skuteczność wyniosła 8,4%). W przypadku oceny skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszego i wszystkich potwierdzonych radiologicznie epizodów PZP oraz pierwszego klinicznie potwierdzonego epizodu PZP nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia wykazano także w zapobieganiu IChP (spowodowanej serotypami szczepionkowymi a także bez względu na serotyp, skuteczność wyniosła od 51,0% do 76,9%) w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka.

Z kolei w ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu zgonom (z jakiejkolwiek przyczyny, związanym z zakażeniem lub zarażeniem lub z ostrą infekcją dróg oddechowych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka (szczepienie PCV13 wiązało się ze zmniejszeniem częstości zgonów o około 22%).

- Skuteczność PCV13 w zależności od chorób współistniejących

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy Huijts 2017a (badanie CAPiTA), dotyczące wpływu chorób współistniejących na skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP:

- w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy (pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi) podczas badania CAPiTA,

- oraz w kohorcie 40 427 pacjentów, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – badanie CAPiTA (Huijts 2017a)

Choroba współistniejąca	Populacja	n/N (%)		Skuteczność ochronna [%] (95%CI); p
		PCV13	PLA	
Pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowany przez *S. pneumoniae* w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy* podczas badania CAPiTA				
Choroba płuc	per protocol	33 / 49 (67)	49 / 90 (51)	27,2 (-13,8; 53,5); p=0,0605^
Choroba serca	per protocol	18 / 49 (37)	35 / 90 (39)	**48,4 (9,0; 70,8);** p=0,8087^

Choroba współistniejąca	Populacja	n/N (%)		Skuteczność ochronna [%] (95%CI); p
		PCV13	PLA	
Pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowany przez *S. pneumoniae* w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy* podczas badania CAPiTA				
Cukrzyca	per protocol	3 / 49 (6)	29 / 90 (32)	**89,5 (65,5; 96,8); p=0,0020^**
Palenie tytoniu	per protocol	9 / 49 (18)	21 / 90 (23)	**57,4 (6,9; 80,5);** p=0,4878^
Jakakolwiek choroba współistniejąca (choroba płuc, serca, cukrzyca, choroba wątroby, splenektomia, palenie tytoniu)	per protocol	41 / 49 (84)	75 / 90 (83)	**45,3 (19,9; 62,6);** p=0,9567^
Pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od chorób współistniejących w kohorcie 40 427 pacjentów, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej.				
Choroba układu oddechowego potwierdzona w dokumentacji medycznej	per protocol	17 / 2 393 (0,7)	20 / 2 417 (0,8)	13,5 (-65,2; 54,7); p=0,661
	mITT	21 / 2 393 (0,9)	23 / 2 417 (1,0)	7,1 (-67,9; 48,6); p=0,808
Cukrzyca potwierdzona w dokumentacji medycznej	per protocol	2 / 2 928 (0,1)	14 / 2 958 (0,5)	**85,6 (36,7; 96,7); p=0,010**
	mITT	4 / 2 928 (0,1)	17 / 2 958 (0,6)	**76,3 (29,6; 92); p=0,010**

* pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi

^ p dla interakcji

W kohorcie 139 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, u których wystąpiło PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi, odnotowano istotną statystycznie wyższą skuteczność szczepienia PCV13 w porównaniu do placebo w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi: u pacjentów z jakimikolwiek chorobami współistniejącymi, a także u pacjentów z chorobą serca, cukrzycą i palących. Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi u pacjentów z chorobą płuc, w powyższej kohorcie podczas badania CAPiTA.

Z kolei w kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA w wieku ≥ 65 lat, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej, odnotowano istotną statystycznie wyższą skuteczność szczepienia PCV13 w porównaniu do placebo w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu przez *S. pneumoniae* u pacjentów z potwierdzoną cukrzycą zarówno w populacji per-protocol jak i mITT. Natomiast przy ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu przez *S. pneumoniae* u pacjentów z potwierdzoną chorobą układu oddechowego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (zarówno w populacji per-protocol jak i mITT).

- Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od statusu immunologicznego

W okresie 4-letniej obserwacji, epizody CAP lub IChP spowodowane serotypami szczepionkowymi, które wystąpiły u pacjentów po obniżeniu odporności/immunosupresji dotyczyły 82 chorych (39 w grupie szczepionych PCV13 i 43 w grupie otrzymujących placebo) (Bonten 2015).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – badanie CAPiTA (Bonten 2015), po 4 latach obserwacji

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	n/N (%)		Skuteczność ochronna [%] (95%CI); p
			PCV13	PLA	
pierwszy epizod potwierdzonego VT-CAP	bez zaburzeń odporności*	mITT	51 / 42 240 (0,12)	93 / 42 256 (0,22)	**45,16 (21,79; 61,93); p<0,001**
	z zaburzeniami odporności/immunosupresją*	mITT	14 / 42 240 (0,03)	11 / 42 256 (0,03)	-27,27 (-212,14; 46,70); p=0,69
pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI VT-CAP	bez zaburzeń odporności	mITT	35 / 42 240 (0,08)	63 / 42 256 (0,15)	**44,44 (14,41; 64,48); p=0,006**
	z zaburzeniami odporności/immunosupresją	mITT	7 / 42 240 (0,02)	10 / 42 256 (0,02)	30,00 (-105,47; 77,60); p=0,63
pierwszy epizod IChP spo-wodowanej serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae*	bez zaburzeń odporności	mITT	7 / 42 240 (0,017)	28 / 42 256 (0,066)	**75,00 (41,43; 90,78) p<0,001**
	z zaburzeniami odporności/immunosupresją	mITT	1 / 42 240 (0,002)	3 / 42 256 (0,007)	66,67 (-315,14; 99,37) p=0,69

*Populację mITT podzielono na dwie podgrupy w zależności od stanu immunologicznego uczestn ka w momencie wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej: obejmującą osoby z niedoborem odporności / z obniżoną odpornością albo obejmującą osoby immunokompetentne

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa; NB/NI VT-CAP – pozaszpitalne niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi; VT-CAP – pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi

Różnicę znamienną statystycznie na korzyść PCV13 w porównaniu z placebo w ocenie skuteczności w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego NB/NI VT-CAP oraz VT-CAP i IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi odnotowano w podgrupach pacjentów bez zaburzeń odporności, w przypadku pacjentów z zaburzeniami odporności/immunosupresją obserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Ocenę stanu immunologicznego uczestnika przeprowadzono w momencie wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności praktycznej z 2 badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative* na podstawie AKL wnioskodawcy i informacji z publikacji (McLaughlin 2018 i Prato 2018).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – badania McLaughlin 2018 i Prato 2018

McLaughlin 2018				
Punkt końcowy	**N**	**PZP ogółem spowodowane serotypami szczepionkowymi PCV13**	**PZP ogółem, w których nie zidentyfikowano serotypów szczepionkowych *S. pneumoniae*, w tym o etiologii innej niż pneumokokowa**	**Efektywność* szczepienia PCV13 [%] (95% CI)**
Wszystkie PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi	2 034	68	1 966	72,8 (12,8; 91,5)
PZP bez bakteriemii, spowodowane serotypami szczepionkowymi	2 014	62	1 952	70,1 (4,1; 90,7)
Prato 2018				
Punkt końcowy		**Grupa badana n/N**	**Grupa kontrolna n/N**	**Skuteczność szczepienia (95% CI)**
pneumokokowe PZP w populacji ogólnej badania		5/54	15/208**	33,2 (-106,6; 82)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae* w populacji ogólnej badania		3/36	17/126***	38,1 (−131,9; 89)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae* w populacji z najwyższą wyszczepialnością (65-74 lata)		2/14	8/32***	42,3 (−244,1; 94,7)
pneumokokowe PZP w populacji z ≥ 1 chorobą przewlekłą		5/46	15/90**	34,6 (−104,6; 82,5)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae* w populacji z ≥ 1 chorobą przewlekłą		3/31	17/105***	40,1 (−127,5; 89,4)

* skuteczność obliczono jako 1 minus iloraz szans z modelu regresji logistycznej PCV13 vs brak PCV13 pomnożony przez 100%.

** kontrolę stanowili pacjenci z PZP o etiologii innej niż *S. pneumoniae.*

*** kontrolę stanowili pacjenci z PZP spowodowanym nieszczepionkowymi lub nieokreślonymi serotypami *S. pneumoniae* lub niepneumokokowym zapaleniem płuc.

PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc

W badaniu McLaughlin 2018 skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc z powodu zakażenia serotypami szczepionkowymi w populacji osób w wieku ≥ 65 lat wyniosła 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%). Podobnie wysoką skuteczność PCV13 wykazano w zapobieganiu PZP bez bakteriemii, spowodowanymi serotypami szczepionkowymi (70,1%; 95%: 4,1; 90,7). Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

Dodatkowo, w grupie pacjentów z PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi w porównaniu z grupą kontrolną było istotnie mniej chorych w grupie wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (29,4% vs 46,4%, p=0,02) oraz mniej zaszczepionych PCV13 (4,4% (3/68) vs 14,5% (285/1966), p=0,02).

W badaniu McLaughlin 2018 przeprowadzono także analizę serotypów szczepionkowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu PZP, którzy otrzymali PCV13 (n = 288) lub nie (n = 1746). U pacjentów z PZP, którzy otrzymali PCV13, rzadziej były wykrywane serotypy PCV13: 3/288 (1,0%) w porównaniu z grupą niezaszczepioną PCV13: 65/1746 (3,7%), p = 0,02.

W dodatkowej analizie wrażliwości, w której grupę kontrolną zdefiniowano jako pacjentów (N=96) z pneumokokowym PZP, spowodowanym przez serotypy niezawarte w PCV13 (wykluczono przypadki niepneumokokowego PZP z grupy kontrolnej), skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi wyniosła 64,3%, jednak wynik nie był istotny statystycznie. W kolejnej analizie wrażliwości kontrolę stanowiła populacja z niepneumokokowym PZP (N=1870), a oszacowana skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP wywołanym przez serotypy szczepionkowe wyniosła 73,1% (95% CI: 13,9; 91,6).

Z kolei w badaniu Prato 2018 skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP, niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* wyniosła 33,2% (95%CI: -106,6%; 82%), a w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu serotypami szczepionkowymi 38,1% (95%CI: -131,9%; 89%). Wśród pacjentów z największym odsetkiem wyszczepialności (65-75 lat), efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi oszacowano na 42,3% (95%CI: -244,1%; 94,7%). Wśród pacjentów z ≥1 współistniejącą chorobą, efektywność szczepionki w zapobieganiu PZP niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* a także PZP wywołanego serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 34,6% (95%CI: -104,6%; 82,5%) oraz 40,1% (95%CI: -127,5%; 89,4%). Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

- Berild 2020 (Rozdz. 4.1 AKL).

Badanie kohortowe Vila-Corcoles 2018 nie wykazało żadnego ochronnego efektu szczepionki PCV13 po roku obserwacji w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiejkolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat. Autorzy wyniki tłumaczą wzrostem infekcji innymi mikroorganizmami (zwłaszcza u osób z grupy wysokiego ryzyka lub w podeszłym wieku), należy też zwrócić uwagę na niski odsetek zaszczepionych osób PCV13 (W badaniu łącznie obserwowano 2 025 730 członków kohorty (1,990,701 osobolat, prawie 80% całej populacji powyżej 50 lat w Katalonii)), w tym 6 912 osobolat zostało zaszczepionych PCV13. Na początku badania kohorta 5 010 członków otrzymała PCV13 (wśród nich 81% otrzymało też PPV23). Z pozostałych 2 020 720 członków kohorty początkowo zaklasyfikowanych do grupy niezaszczepionej 4 460 otrzymało później PCV13.

W badaniu Kolditz 2018 skorygowana skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc powstałemu z jakiejkolwiek przyczyny w populacji w wieku ≥ 60 lat wyniosła 11% (95%CI: 3; 19). Okres obserwacji w badaniu wyniósł do 5 lat.

W badaniu McLaughlin 2018 skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniom płuc wywołanym przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat wyniosła: 71% (95%CI: 6; 91). Szczepienie PCV13 zostało wykonane w okresie do 5 lat przed włączeniem do badania.

W badaniu Prato 2018 skuteczność szczepionki w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc wyniosła 33% (95%CI: -107; 82) natomiast w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat wyniosła 38% (95%CI: -132; 89).

- McLaughlin 2019

Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3, oszacowana na podstawie skumulowanych danych z trzech badań, wyniosła 52,5% (95%CI: 6,2; 75,9). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki badania McLaughlin 2019

Badanie (okres obserwacji)	Przypadki PZP spowodowane serotypem 3 S. pneumoniae	Grupa kontrolna: przypadki PZP spowodowane przez serotypy nieszczepionkowe	Efektywność PCV13 % (95% CI)
	zaszczepieni PCV13/brak szczepienia PCV13		
CAPiTA* (4 lata)	9/20	806/826	53,9 (-1,9; 79,1)
McLaughlin 2018 (do 5 lat)	2/25	285/1 861	52,8 (-100; 88,9)
Lopardo 2018 (b.d.)	0/11	17/283	100 (29,6**) (-1145; 96,0)
Wynik skumulowany	11/56	1 108/2 790	52,5 (6,2; 75,9)

* w celu skumulowania wyników z randomizowanego badania CAPiTA z pozostałymi badaniami kliniczno-kontrolnymi, dane z badania CAPiTA zostały tak ustrukturyzowane, aby odzwierciedlały badanie kliniczno-kontrolne.

** w badaniu Lopardo 2018 nie odnotowano żadnego przypadku PZP spowodowanego serotypem 3; wobec czego autorzy przyjęli korektę 0,5 zamiast 0 w grupie badanej, aby móc oszacować przedział ufności. Skuteczność szczepionki przy zastosowaniu ww korekty wyniosła 29,6% (95% CI: -1145; 96,0).

- Raport Winje 2019

Według autorów raportu szczepionka PCV13 zapewnia ochronę przed inwazyjną chorobą pneumokokową i pneumokokowym zapaleniem płuc u osób starszych. Odnotowana skuteczność szczepionki PCV13 jest niższa wśród pacjentów z czynnikami ryzyka w porównaniu do pacjentów bez tych czynników, jednak zachowana została istotna statystycznie przewaga PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia.

W głównej publikacji badania CAPiTA odnotowano spadek skuteczności szczepionki wraz z rosnącym wiekiem pacjenta. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe wyniosła 53% (95%CI: 24; 71) w grupie wiekowej 65- 74 lat, 46% (95%CI: -4; 74) w grupie wiekowej 75-84 lat oraz -100% (95%CI: -1156; 58) dla pacjentów w wieku ≥ 85 lat. Liczba pacjentów w wieku ≥ 85 lat była niewielka, więc wynik należy interpretować z ostrożnością.

W badaniu CAPiTA skuteczność szczepionki w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wśród pacjentów z obniżoną odpornością wyniosła 67% (95%CI: -315; 99), a niebakteryjnemu/nieinwazyjnemu PZP, spowodowanym serotypami szczepionkowymi 30% (95%CI: -105,5; 78). Jednocześnie wykazano nieistotny statystycznie brak wpływu szczepienia na pneumokokowe zapalenia płuc w populacji osób z obniżoną odpornością (VE=-27; 95%CI: -212; 47). Przedziały ufności były szerokie ze względu na małą liczbę pacjentów z obniżoną odpornością w badaniu CAPiTA. Analizy post-hoc wykazały skuteczność szczepień wśród pacjentów z chorobami współistniejącymi wynoszącą: od 32% (95%CI: 4; 52) (Suaya 2018) do 45% (95%CI: 20; 63) (Huijts 2017) w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi, 23% (95%CI; 0,3; 40) w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, 51% (95%CI: 19; 71) w zapobieganiu IChP bez względu na serotyp (Gessner 2018). Odnotowana skuteczność szczepionki PCV13 jest niższa wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat z czynnikami umiarkowanego ryzyka zakażenia S. pneumoniae w porównaniu do pacjentów zdrowych. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Włoch efektywność szczepienia PCV13 w populacji osób z chorobami współistniejącymi w zapobiegniu pneumokokowemu PZP i IChP spowodowanemu przez serotypy szczepionkowe wyniosła odpowiednio 34% (95% CI: -105 do 83) i 40% (-128 do 89). (AKL rozdz. 6.3.3).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie CAPiTA, populacja ogólna (bez podziału na grupy ryzyka) 4 lata obserwacji

Zdarzenie	n/N (%)		RR (95%CI); p
	PCV13	PLA	
Zgony ogółem	3006 / 42 237 (7,1)	3005 / 42 255 (7,1)	1,00 (0,95; 1,05); p=0,976
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu* (cała populacja pacjentów w badaniu)			
dowolne poważne zdarzenie niepożądane	327 / 42 237 (0,77)	314 / 42 255 (0,74)	1,04 (0,89; 1,22); p=0,603
serca	72 / 42 237 (0,17)	74 / 42 255 (0,18)	0,97 (0,70; 1,35); p=0,870
żołądkowo-jelitowe	17 / 42 237 (0,04)	18 / 42 255 (0,04)	0,94 (0,49; 1,83); p=0,867
ogólne i w miejscu podania	23 / 42 237 (0,05)	7 / 42 255 (0,02)	**3,29 (1,41; 7,66); p=0,006** **RD: 0,04 (0,01; 0,06); p=0,003**
infekcje i zarażenia	32 / 42 237 (0,08)	36 / 42 255 (0,09)	0,89 (0,55; 1,43); p=0,629
urazy, zatrucia i komplikacje w trakcie procedury	34 / 42 237 (0,08)	46 / 42 255 (0,11)	0,74 (0,47; 1,15); p=0,182
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	71 / 42 237 (0,17)	59 / 42 255 (0,14)	1,20 (0,85; 1,70); p=0,292
układu nerwowego	35 / 42 237 (0,08)	39 / 42 255 (0,09)	0,90 (0,57; 1,42); p=0,643
układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22 / 42 237 (0,05)	20 / 42 255 (0,05)	1,10 (0,60; 2,02); p=0,757
naczyniowe	14 / 42 237 (0,03)	7 / 42 255 (0,02)	2,00 (0,81; 4,96); p=0,134
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu w podgrupie# bezpieczeństwa			

Zdarzenie	n/N (%)		RR (95%CI); p
	PCV13	PLA	
poważne zdarzenie niepożądane	70 / 1 006 (6,96)	60 / 1 005 (6,0)	1,17 (0,83; 1,63); p=0,368
Zdarzenia niepożądane (AE) w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu w podgrupie# bezpieczeństwa			
zdarzenie niepożądane ogółem	188 / 1 006 (18,7)	144 / 1 005 (14,3)	**1,30 (1,07; 1,59); p=0,009** **RD: 0,04 (0,01; 0,08); p=0,008**
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji w podgrupie# bezpieczeństwa			
jakakolwiek reakcja miejscowa	352 / 917 (38,4)	73 / 867 (8,4)	**4,56 (3,61; 5,76); p<0,001** **RD: 0,30 (0,26; 0,34); p<0,001**
Zaczerwienienie** (jakiekolwiek)	43 / 886 (4,9)	10 / 859 (1,2)	**4,17 (2,11; 8,24); p<0,001** **RD: 0,04 (0,02; 0,05); p<0,001**
Silne zaczerwienienie	4 / 881 (0,5)	1 / 859 (0,1)	3,90 (0,44; 34,83); p=0,223
Ból*** (jakikolwiek)	330 / 914 (36,1)	53 / 863 (6,1)	**5,88 (4,47; 7,74); p<0,001** **RD: 0,30 (0,26; 0,33); p<0,001**
Silny ból	3 / 881 (0,3)	1 / 860 (0,1)	2,93 (0,31; 28,10); p=0,352
Obrzęk** (jak kolwiek)	60 / 888 (6,8)	10 / 859 (1,2)	**5,80 (2,99; 11,26); p<0,001** **RD: 0,06 (0,04; 0,07); p<0,001**
Silny obrzęk	1 / 881 (0,1)	1 / 859 (0,1)	0,98 (0,06; 15,56); p=0,986
Ograniczenie ruchu ramion (jakiekolwiek)	126 / 891 (14,1)	28 / 865 (3,2)	**4,37 (2,93; 6,51) p<0,001** **RD: 0,11 (0,08; 0,13) p<0,001**
Ograniczenie ruchu ramion (silne)	11 / 882 (1,2)	6 / 861 (0,7)	1,79 (0,66; 4,82); p=0,249
Uogólnione zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w ciągu 1 tygodnia po podaniu szczepionki PCV13 w podgrupie# bezpieczeństwa			
Dowolne zdarzenie ogólnoustrojowe	363 / 918 (39,5)	315 / 907 (34,7)	**1,14 (1,01; 1,28); p=0,034** **RD: 4,81 (0,38; 9,24); p=0,033**
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	168 / 895 (18,8)	130 / 876 (14,8)	**1,26 (1,03; 1,56); p=0,028** **RD: 3,93 (0,45; 7,41); p=0,027**
Zmęczenie (silne***)	12 / 883 (1,4)	8 / 863 (0,9)	1,47 (0,60; 3,57); p=0,399
Ból głowy (bez względu na stopień nasilenia)	142 / 892 (15,9)	130 / 878 (14,8)	1,08 (0,86; 1,34); p=0,516
Ból głowy (silny***)	5 / 881 (0,6)	5 / 861 (0,6)	0,98 (0,28; 3,36); p=0,971
Wymioty (bez względu na stopień nasilenia)	3 / 881 (0,3)	8 / 862 (0,9)	0,37 (0,10; 1,38); p=0,138
Biegunka (bez względu na stopień nasilenia)	51 / 887 (5,7)	76 / 873 (8,7)	**0,66 (0,47; 0,93); p=0,018** **RD: -2,96 (-5,37; -0,54); p=0,017**
Biegunka (silna^^)	6 / 881 (0,7)	4 / 862 (0,5)	1,47 (0,42; 5,18); p=0,551
Nowy uogólniony ból mięśni (bez względu na stopień nasilenia)	165 / 896 (18,4)	73 / 868 (8,4)	**2,19 (1,69; 2,84); p<0,001** **RD: 10,01 (6,87; 13,14); p<0,001**
Nowy uogólniony ból mięśni (silny***)	6 / 882 (0,7)	1 / 860 (0,1)	5,85 (0,71; 48,49); p=0,102
Zaostrzony uogólniony ból mięśni	81 / 889 (9,1)	38 / 866 (4,4)	2,08 (1,43; 3,02); p<0,001 RD: 4,72 (2,39; 7,06); p<0,001
Zaostrzony uogólniony ból mięśni (silny***)	6 / 882 (0,7)	1 / 860 (0,1)	5,85 (0,71; 48,49); p=0,102
Nowy uogólniony ból stawów (bez względu na stopień nasilenia)	46 / 884 (5,2)	47 / 866 (5,4)	1,37 (0,96; 1,97); p=0,087
Nowy uogólniony ból stawów (silny***)	3 / 882 (0,3)	3 / 860 (0,3)	0,98 (0,20; 4,82); p=0,975
Zaostrzony uogólniony ból stawów	46 / 884 (5,2)	36 / 865 (4,2)	1,25 (0,82; 1,91); p=0,304
Gorączka	26 / 885 (2,9)	11 / 860 (1,3)	**2,30 (1,14; 4,62); p=0,020** **RD: 1,66 (0,32; 3,00); p=0,015**
Dreszcze	84 / 891 (9,4)	73 / 866 (8,4)	1,12 (0,83; 1,51); p=0,464

Zdarzenie	n/N (%)		RR (95%CI); p
	PCV13	PLA	
Wysypka	29 / 882 (3,3)	7 / 860 (0,8)	**4,04 (1,78; 9,17); p=0,001** **RD: 2,47 (1,15; 3,80); p<0,000**
Spadek apetytu	47 / 886 (5,3)	32 / 865 (3,7)	1,43 (0,92; 2,22); p=0,108
Stosowanie leków przeciwbólowych	71 / 887 (8,0)	54 / 872 (6,2)	1,29 (0,92; 1,82); p=0,141
Stosowanie leków przeciwgorączkowych	28 / 883 (3,2)	13 / 863 (1,5)	**2,11 (1,10; 4,04); p=0,025** **RD: 1,66 (0,25; 3,08); p=0,021**
rozpoznanie choroby przewlekłej w ciągu 1-6 miesięcy po szczepieniu	17 / 1 006 (1,7)	12 / 1 005 (1,2)	1,42 (0,68; 2,95) p=0,354

* w tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥20 pacjentów w badaniu w obu grupach (wyniki dla całej populacji pacjentów w badaniu). Pozostałe zdarzenia niepożądane są opisane w rozdz. 4.5.1.2 AKL

** silny- >10 cm

*** silny- uniemożliwia codzienną aktywność

^ silny- niezdolność do poruszania ręką nad ramieniem

^^ silna- 6 lub więcej luźnych stolców w ciągu 24 godzin

Podgrupę bezpieczeństwa stanowili odrębnie włączeni uczestnicy badania, których poddano obserwacji przez 2 lata, w celu uzyskania dodatkowych danych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych mierzono w okresie 28 dni po szczepieniu wśród wszystkich uczestników badania oraz przez 6 mies. po szczepieniu w podgrupie bezpieczeństwa.

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu w grupie otrzymującej PCV13 w populacji ogólnej badania (bez podziału na grupy ryzyka) odnotowano istotnie więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania niż w grupie placebo. Również zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu, istotnie częściej występowały w grupie otrzymującej PCV13 niż w grupie placebo. Częstość występowania zgonów, pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu (dowolnych; serca; żołądkowo-jelitowych; infekcji i zarażeń; urazów, zatruć i komplikacji w trakcie procedury; nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych; układu nerwowego; układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; naczyniowych), a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu była podobna w obu grupach.

W przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, znamiennie częściej w grupie pacjentów stosujących szczepionkę PCV13 w porównaniu z grupą placebo występowały: jakakolwiek reakcja miejscowa; zaczerwienienie (jakiekolwiek); ból (jakikolwiek); obrzęk (jakikolwiek); ograniczenie ruchu ramion (jakiekolwiek); z kolei częstość występowania zaczerwienienia, bólu, obrzęku lub ograniczenia ruchu ramion w silnym stopniu była porównywalna w obu grupach pacjentów.

Spośród uogólnionych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się w ciągu 1 tygodnia po podaniu szczepionki PCV13, w grupie pacjentów otrzymujących PCV13 odnotowano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących uogólnionych reakcji niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia, w porównaniu z placebo: dowolne zdarzenie ogólnoustrojowe, zmęczenie, nowy uogólniony ból mięśni, zaostrzony uogólniony ból mięśni, gorączka, wysypka oraz stosowanie leków przeciwgorączkowych. Jednocześnie stosowanie PCV13 wiązało się z istotnie mniejszą częstością wystąpienia biegunki w porównaniu z placebo. Większość odnotowanych reakcji miejscowych miała nasilenie łagodne i umiarkowane. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o silnym nasileniu (zmęczenie, ból głowy, biegunka, nowy uogólniony ból mięśni, zaostrzony uogólniony ból mięśni i nowy uogólniony ból stawów) była zbliżona w obu grupach pacjentów.

W pozostałych publikacjach uwzględnionych w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Vila-Corcoles 2018

Prospektywne badanie kohortowe EPIVAC (Effectiveness of Pneumococcal and Influenza Vaccinations among Adults in Catalonia), przeprowadzone w Hiszpanii. Badanie objęło populację 2 025 730 osób, wśród których 42% zaszczepionych stanowili pacjenci z obniżoną odpornością definiowaną przez obecność jednego z następujących: rak (neoplazja narządu litego lub nowotwór hematologiczny), przewlekła ciężka nefropatia (zespół nerczycowy, niewydolność nerek, dializa lub przeszczep), anatomiczna lub czynnościowa asplenia, niedobór

odporności (w tym AIDS) oraz długotrwałe leczenie kortykosteroidami lub innym lekiem immunosupresyjnym. Średnia wieku w badaniu wyniosła 66 lat (SD:11,5). Badanie to miało ograniczenia wynikające z niezbilansowania czynników, które mogły mieć wpływ na wynik oszacowania. Populacja zaszczepiona PCV13 była istotnie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do grupy kontrolnej: 34% pacjentów stanowiła populacja z zaburzeniami odporności w porównaniu do 5,3% w grupie niezaszczepionych, a 27% pacjentów było w wieku 80 lat lub więcej w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej. W grupie PCV13 odsetek zaszczepionych PPSV23 w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania był prawie dwukrotnie większy względem grupy kontrolnej (81% vs 34%, p<0,001). Pomimo faktu, że badaniem objęto dużą populację, tylko 0,2% pacjentów zostało zaszczepionych PCV13 (w dowolnym czasie przed badaniem), a okres obserwacji wyniósł 1 rok. W analizie statystycznej wyników zastosowano wieloczynnikowy model regresji Coxa do oceny wpływu zmiennych na otrzymane rezultaty.

Wskaźniki zapadalności (na 100 000 osobolat) wyniosły 82,8 (95% CI: 77,7-88,1) dla pneumokokowego zapalenia płuc (289,3 w przypadku zaszczepionych PCV13 vs 82,1 dla niezaszczepionych PCV13), 637,9 (95% CI: 599,0–678,7) dla zapalenia płuc z jakiejkolwiek przyczyny (3 298,6 u zaszczepionych PCV13 vs 626,6 u nieszczepionych PCV13) i 2 367,2 (95% CI: 2222,8–2518,7) dla zgonu z każdej przyczyny (5 944,1 u zaszczepionych PCV13 vs 2 354,5 u niezaszczepionych PCV13).

Biorąc pod uwagę wszystkie przypadki zapalenia płuc, śmiertelność wyniosła 8,3% (19/228) u osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z 6,7% (836/12471) u niezaszczepionych PCV13 (p = 0,330). Przy uwzględnieniu pneumokokowego zapalenia płuc, śmiertelność wyniosła 10% (2/20) u osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z 4,9% (79/1628) u niezaszczepionych PCV13 (p = 0,290).

W analizach nieskorygowanych, a także w analizach skorygowanych o wiek i płeć, w grupie szczepionej PCV13 odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia wszystkich analizowanych punktów końcowych. W przypadku uwzględnienia regresji wieloczynnikowej, szczepienie PCV13 nie wpłynęło znacząco na ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu pneumokokowego zapalenia płuc (wieloczynnikowy skorygowany współczynnik ryzyka [mHR]: 1,17; 95% CI: 0,75–1,83; p = 0,493) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (mHR: 1,07; 95% CI: 0,97–1,18; p = 0,190), ale pozostało istotnie powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiejkolwiek przyczyny wśród zaszczepionych osób (mHR: 1,69; 95% CI: 1,48–1,94; p <0,001).

W analizach stratyfikowanych według wieku i sytuacji immunologicznej pacjenta, analiza wieloczynnikowa wykazała, iż szczepienie PCV13 nie miało znaczącego wpływ na wystąpienie hospitalizacji z powodu pneumokokowego zapalenia płuc i śmierci z jakiejkolwiek przyczyny. Jednak wydaje się, że jest to w znacznym stopniu powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiejkolwiek przyczyny wśród osób starszych (mHR: 1,76; 95% CI: 1,52–2,04; p<0,001), osób z obniżoną odpornością (mHR: 1,51; 95% CI: 1,24–1,83; p <0,001) i osób z prawidłową odpornością (mHR: 1,86; 95% CI: 1,55–2,25; p <0,001).

Autorzy publikacji zwracają uwagę, że w badaniu CAPiTA także nie wykazano żadnej znaczącej skuteczności PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc z jakiejkolwiek przyczyny, śmierci z powodu zapalenia płuc i śmierci z dowolnej przyczyny. Skuteczność PCV13 przeciw wszystkim typom pneumokokowego zapalenia płuc wynosiła w badaniu CAPiTA 30,6% (95% CI:9,8%; 46,7%), co pokrywa się z danymi obserwowanymi w badaniu Vila-Corcoles (mHR: 1,17; 95%CI: 0,75–1,83). Z drugiej strony, biorąc pod uwagę zapalenie płuc z jakiejkolwiek przyczyny, nie wykluczono całkowicie wśród ogólnej populacji osób starszych w badaniu CAPITA zerowego lub negatywnego wpływu PCV13 na zapobieganie zapaleniom płuc ogółem (skuteczność PCV13 wyniosła od - 5% do 14%).

Autorzy podkreślają, że porównanie obu badań jest trudne ze względu na różnice metodologiczne i epidemiologiczne. Oszacowana skuteczność PCV13 w populacji, w której spodziewane jest większe rozpowszechnienie krążących serotypów PCV13 (CAPiTA) nie może być odniesiona do skuteczności PCV13 w populacji z niewielką przewagą krążących serotypów PCV13 (Hiszpania, przy uwzględnieniu efektu stadnego po szczepieniu dzieci).

Chilson 2020

Celem przeglądu było podsumowanie dostępnych danych dot. szczepienia za pomocą PCV13 pacjentów z obniżoną odpornością i innymi grupami wysokiego ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wskazanymi w rekomendacji ACIP. Przeszukano bazy Ovid MEDLINE, Ovid Embase i Derwent Drug File celem zidentyfikowania publikacji (bez ograniczenia typu badania) opisujących odpowiedź immunologiczną na PCV13 u osób wysokiego ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej z datą odcięcia 12 lipca 2018 r. Odnaleziono 30 publikacji dot. pacjentów z obniżoną odpornością: w tym osoby z wrodzoną lub nabytą asplenia (cztery artykuły; n = 277), zakażenie wirusem HIV (osiem artykułów; n = 1025), zaburzenia hematologiczne (osiem artykułów; n = 534), choroby autoimmunologiczne / reumatologiczne (siedem artykułów; n = 487), przeszczep narządu litego (dwa artykuły; n = 66) i przewlekła niewydolność nerek (jedna praca; n = 17). Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania PCV13 u osób z implantami ślimakowymi, zespołem nerczycowym, wrodzonym lub nabytym

niedoborem odporności (inne niż zakażenie wirusem HIV), wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, chorobą Hodgkina lub uogólnionym nowotworem.

Odpowiedzi w stężeniu przeciwciał na PCV13 u osób z obniżoną odpornością i wysokiego ryzyka IPD były zmienne i ogólnie niższe w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, jednakże w opinii autorów obawy dot. immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki nie zostały potwierdzone.

Ograniczeniem uzyskanych wyników są różnice w sposobie pomiaru punktów końcowych stosowanych w badaniach do pomiaru immunogenności (np. różny próg stężenia przeciwciał).

PCV13 była ogólnie dobrze tolerowana, zdarzenia niepożądane pokrywały się z wcześniej zgłaszanymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i ból w miejscu wstrzyknięcia.

Ouldali 2020

Autorzy przeprowadzili quasi-eksperymentalną przerywaną analizę szeregów czasowych na podstawie prospektywnych danych z francuskiego krajowego systemu nadzoru szczepień przeciwko pneumokokom. Uwzględniono wszystkie przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci i dorosłych z ponad 250 szpitali w okresie od 1 stycznia 2001 r. do 31 grudnia 2017 r., a izolaty próbek poddano serotypowaniu. Do analizy włączono 75 903 pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową, w tym 4302 (5,7%) dzieci w wieku poniżej 2 lat i 37 534 (49,4%) dorosłych w wieku ≥65 lat. Przed wdrożeniem PCV7 szacowana miesięczna zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wynosiła 0,88 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Po wdrożeniu szczepień PCV13 w 2010 r. nastąpił istotny spadek częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej osiągając szacunkową miesięczną zapadalność na poziomie 0,52 przypadków na 100 tys. mieszkańców w grudniu 2014 r. ogółem. Następnie od stycznia 2015 r. odnotowano wzrost zakażeń i w grudniu 2017 r. szacunkowa miesięczna zapadalność wyniosła 0,73 przypadków na 100 tys. mieszkańców. U osób dorosłych w wieku ≥65 lat zapadalność wzrosła od 1,54 przypadków na 100 tys. mieszkańców w grudniu 2014 r. do 2,08 przypadków na 100 tys. mieszkańców w grudniu 2017 r., u dzieci w wieku poniżej 2 lat były to odpowiednio wartości: 0,93 i 1,73. Głównymi zidentyfikowanymi serotypami zaangażowanymi we wzrost u dorosłych w wieku ≥65 lat były 12F, 22F, 9N i 8 (inne niż w PCV13). Stwierdzono, iż wdrożenie PCV13 doprowadziło do znacznego zmniejszenia częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, jednak wzrost liczby przypadków od 2015 r. związany z kilkoma pojawiającymi się serotypami innymi niż zawarte w PCV13, zagraża długoterminowym korzyściom ze szczepień.

Autorzy publikacji wskazują również na wyniki przeprowadzonego przez nich przeglądu, dotyczącego zjawiska zastępowalności serotypowej, na podstawie którego stwierdzono, że w kilku odnalezionych badaniach odnotowano wystąpienie tego zjawiska po upływie 5 lat od wprowadzenia szczepień przeciwko PCV13: w kilku krajach zaobserwowano wzrost częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez serotypy inne niż PCV13, ale tylko w określonych podgrupach - u osób starszych w Anglii i Walii, zapalenie opon mózgowych u dzieci we Francji, inwazyjnej choroby pneumokokowej niezwiązanej z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci w Niemczech i u małych dzieci w Izraelu. Z kolei nie odnotowano tego w USA, co autorzy wyjaśniają różnicami w podłożu genetycznym, które mogą wywoływać zmienność potencjału chorobowego u osób zaszczepionych. Według autorów, długofalowe konsekwencje zastępowalności serotypowej w ogólnej częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej przy szczepieniach PCV13 pozostają niewyjaśnione i powinny stanowić przyczynę do prac nad szczepionkami nowych generacji.

PCV13 vs PPSV23

Z uwagi na brak porównania PCV13 z PPSV23 w AKL wnioskodawcy, poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności PCV13 i PPSV23 na podstawie przeglądów włączonych do AKL przez wnioskodawcę i publikacji Jackson 2013 . Charakterystyka obu przeglądów została zamieszczona w rozdz. 4.1.3.

Berild 2020

W przeglądzie Berild 2020 nie wykonano metaanalizy, przedstawiono jedynie zestawienie wyników dotyczących skuteczności szczepień za pomocą PCV13 i PPSV23. Według autorów badania obserwacyjne wskazują na skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu zapaleniom płuc typu szczepionkowego. Skuteczność PCV13 w ochronie przed zapaleniem płuc wyniosła [%]:

- zapalenie płuc ogółem: -69 (95%CI: -94; -48); pneumokokowe zapalenie płuc:- 17 (95%CI: -83 ; 25) w badaniu Vila-Corcole 2018s. Należy jednak zauważyć, że w badaniu Vila-Corcoles 2018 tylko 0,2% było zaszczepionych PCV13. Autorzy stwierdzili, że w grupie zaszczepionej jest zwiększone ryzyko zapalenia płuc, ale grupa ta była znacznie starsza, z większą liczbą chorób współistniejących.

- zapalenie płuc ogółem: 11 (95%CI: 3; 9) w badaniu Kolditz 2018.
- pneumokokowe zapalenie płuc: 33 (95%CI: -107; 82), zapalenie płuc szczepionkowe: 38 (95%CI: -132; 89) w badaniu Prato 2018.
- zapalenie płuc szczepionkowe: 71 (95%CI: 6; 91) w badaniu McLaughlin 2018.

Z kolei skuteczność ochrony PPSV23 przed zapaleniem płuc w 6 badaniach wahała się od 3%-42%.

W pięciu badaniach dot. PPSV23 przedstawiono wyniki dot. skuteczności szczepienia stratyfikowane według grup wiekowych: wskazują one na malującą skuteczność PPSV23 wraz z wiekiem pacjenta, tylko jedno badanie wskazało na tendencję odwrotną w najstarszej grupie wiekowej (≥85). W przypadku PCV13 jedno badanie wykazało zmniejszanie się skuteczności w zależności od wieku, natomiast w drugim nie odnotowano żadnej różnicy.

Winje 2019

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność szczepionek PPSV23 i PCV13.

Dowody dot. skuteczności (zdef. jako procentowe zmniejszenie zapadalności na chorobę w grupie szczepionej w porównaniu z grupą niezaszczepioną) PCV13 opierają się na jednym dużym badaniu populacji osób w wieku podeszłym ogólnie zdrowych (CAPiTA), natomiast publikacje dot. skuteczności PPSV23 opierają się na kilku badaniach obserwacyjnych o umiarkowanej jakości. Wyniki uzyskane z badania RCT i badań obserwacyjnych są niespójne, co utrudnia podsumowanie dostępnych dowodów. Różnice w populacjach, projektach badań i czasie obserwacji utrudniają podsumowanie dostępnych dowodów. Zarówno PPSV23, jak i PCV13 są porównywalnie skuteczne w zapobieganiu wszystkim typom inwazyjnej choroby pneumokokowej. Skuteczność szczepionki PPSV23 była wyższa w badaniach klinicznych niż w badaniach obserwacyjnych, prawdopodobnie z uwagi na krótszy czas obserwacji. Wydaje się, że PCV13 zapewnia lepszą ochronę niż PPSV23 przed inwazyjną chorobą pneumokokową typu szczepionkowego (serotypy wspólne dla PCV13 i PPSV23). Ogólnie odnalezione badania wskazują na porównywalną skuteczność PPSV23 i PCV13.

Obie szczepionki wykazywały ogólnie niższą skuteczność wraz z upływem wieku pacjentów w grupach z chorobami współistniejącymi w porównaniu z grupami bez znanego ryzyka. Z wyjątkiem jednego badania kliniczno-kontrolnego z ogólnie wysoką oszacowaną skutecznością, obie szczepionki nie wykazały istotnej skuteczności w grupach z obniżoną odpornością w porównaniu z placebo.

Na podstawie wyników analiz post-hoc badania CAPiTA stwierdzono, że skuteczność PCV13 pojawiła się wkrótce po szczepieniu i utrzymywała się przez cały czas trwania badania (prawie 4 lata). Jednakże liczby przypadków zapalenia płuc w czwartym roku były niskie i potencjalnie niewystarczające, aby wykazać zanik efektu.

Autorzy raportu wskazują również, że pomiar skuteczności szczepień w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc jest trudny ze względu na brak znormalizowanych narzędzi diagnostycznych. Różnice w czułości i swoistości testu mogą wpływać na liczbę zgłoszonych przypadków zapalenia płuc.

Jackson 2013

Faza przedłużona wcześniejszego badania RCT Jackson 2013a wraz dodatkową częścią otwartą (badanie oceniające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PCV13 w porównaniu z PPSV23 stosowanych u dorosłych wcześniej nieszczepionych), która miała na celu ocenę odpowiedzi immunologicznej po powtórnym szczepieniu PCV13 i PPSV23 oraz określenie wpływu początkowej immunizacji za pomocą PCV13 na odpowiedź immunologiczną po kolejnym szczepieniu. Kontynuacja badania (follow-up) przeprowadzona została 3,5–4 lata po badaniu wstępnym, które polegało na podaniu dorosłym w wieku 60-64 lat szczepionki PCV13 lub PPSV23 (przypisanej losowo) oraz szczepionki PCV13 dorosłym w wieku 50-59 lat (część otwarta badania). W przedłużeniu badania, dorośli w wieku 60-64 lat, którzy otrzymali PCV13 zostali zrandomizowani do grup: PCV13 (N=108) lub PPSV23 (N=108), natomiast ci, którzy uprzednio otrzymali PPSV23 zostali ponownie zaszczepieni PPSV23 (N=189). Dorośli z otwartej części badania ponownie otrzymali PCV13 (N=214). Populacja pacjentów obejmowała osoby ze stabilnymi (zdefiniowanymi jako niewymagające znaczących zmian w terapii lub hospitalizacji) potwierdzonymi wcześniej chorobami przewlekłymi (np. sercowo-naczyniowe, choroby płuc, nerek, wątroby, alkoholizm oraz cukrzyca). Wykluczano osoby z poważnymi chronicznymi zaburzeniami (nowotwór złośliwy z przerzutami, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc, schyłkowa niewydolność nerek, niestabilna klinicznie choroba serca, upośledzone funkcje odpornościowe lub wcześniejsze przyjęcie szczepionki przeciw pneumokokom. Przeprowadzono ocenę immunogenności za pomocą zwalidowanych testów OPA: oceny miana aktywności opsonofagocytarnej (OPA) dla 13 serotypów PCV13 przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu). Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona 6 miesięcy po szczepieniu (telefonicznie).

PPSV23 po PCV13 vs PPSV23 (60-64 lat): Stwierdzono, że średnie geometryczne miana OPA po podaniu PPSV23 po PCV13 były istotnie statystycznie większe dla 10 z 13 serotypów (1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 18C, 19A, 19F, 23F) i nie gorsze dla pozostałych (4, 9V, 14), w porównaniu z odpowiedziami po pojedynczym podaniu PPSV23 w badaniu wstępnym.

PPSV23 po PCV13 vs PCV13 (60-64 lat): OPA po PPSV23 podawanym po PCV13 były statystycznie istotnie większe dla 7 z 13 serotypów (1, 3, 5, 7F, 14, 19A, 19F) i nie gorsze dla 4 z pozostałych 6 serotypów (4, 6B, 18C, 23F) w porównaniu z odpowiedziami po podaniu PCV13 w badaniu wstępnym. Odpowiedź OPA była znacząco niższa dla 3 serotypów (4, 6A, 9V), należy tu zauważyć, że wynik potwierdza brak serotypu 6A w PPSV23.

2 x PCV13 vs PCV13: Odpowiedź OPA po 2 dawkach PCV13 była statystycznie istotnie większe w porównaniu do wyniku po pojedynczej dawce PCV13: dla 7 z 13 serotypów (1, 5, 6B, 14, 19A, 19F, 23F) u dorosłych w wieku 60–64 lat i 6 z 13 serotypów (1, 5, 6B, 14, 19F, 23F) u dorosłych w wieku 50–59 lat. 3 serotypy (4, 6A, 9V) dały statystycznie gorsze odpowiedzi w młodszej grupie wiekowej.

2 x PPSV23 vs PPSV23 (60-64 lat): Odpowiedź OPA po 2 dawkach PPSV23 była istotnie statystycznie niższa dla 9 z 13 serotypów (3, 4, 5, 6A, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i nie gorsza dla pozostałych 4 serotypów (1, 6B, 7F, 19A) w porównaniu z pojedynczą dawką PPSV23.

PPSV23 po PCV13 vs 2 x PPSV23 (60-64 lat): Odpowiedź OPA po podaniu PPSV23 pacjentom, którzy wcześniej otrzymali PCV13, byli statystycznie istotnie większa dla wszystkich serotypów w porównaniu z odpowiedzią na podwójną dawkę PPSV23.

2 x PCV13 vs 2 x PPSV23 (60-64 lat): Odpowiedź OPA po drugiej dawce PCV13 była statystycznie istotnie większa dla wszystkich serotypów w porównaniu z odpowiedzią po drugiej dawce PPSV23.

2 x PCV13 (50-59) vs 2 x PCV13 (60-64)Odpowiedź OPA po 2 dawkach PCV13 w młodszej grupie wiekowej była statystycznie istotnie większa dla 5 serotypów (4, 6A, 7F, 9V, 19A) w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną w starszej grupie wiekowej.

W badaniu nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani zgonów związanych ze szczepieniami. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były łagodne reakcje miejscowe, bóle mięśni, zmęczenie, bóle głowy.

Według autorów, ponowne szczepienie PPSV23 nie jest rutynowo wskazane częściowo ze względu na zmniejszoną odpowiedź immunologiczną obserwowaną po ponownym szczepieniu, co może wynikać z odmiennego mechanizmu stymulacji układu odpornościowego w porównaniu z obserwowanym po podaniu szczepionki skoniugowanej, polegający na bezpośrednim pobudzeniu komórek B z pominięciem limfocytów T. PCV13 wywołuje odporność zależną od limfocytów T, dlatego też wywołuje odpowiedź przypominającą przy kolejnym narażeniu na bakterie lub ponownym szczepieniu preparatem, co daje możliwość znacznego przedłużenia ochrony.

Ograniczeniem badania jest fakt, iż kilku z autorów było pracownikami / lub otrzymało granty od Pfizer, dodatkowo było też sponsorowane przez firmę Pfizer. Sponsor i wszyscy autorzy byli zaangażowani w projekt badania oraz zbieranie, analizę i interpretację danych, napisanie manuskryptu oraz w decyzję o przedłożeniu manuskryptu do publikacji..

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Prevenar 13

- *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

Prevenar 13 zapewnia ochronę tylko przed serotypami Streptococcus pneumoniae, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13 może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową. Należy zwrócić się do właściwej organizacji krajowej, aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności

produktu Prevenar 13 u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

- Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13 z 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom nie zostało zbadane. W badaniach klinicznych, w których Prevenar 13 został podany 1 rok po podaniu 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom, odpowiedź immunologiczna na wszystkie serotypy była mniejsza, w porównaniu do sytuacji, w której Prevenar 13 był podany osobom wcześniej niezaszczepionym 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

- Działania niepożądane

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13 wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowanie samej szczepionki Prevenar 13.

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. (…) Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe. Reakcje niepożądane występowały najczęściej u najmłodszych dorosłych, czyli u osób w wieku od 18 do 29 lat.

Ogólnie, kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często (≥ 1/10), a w innych grupach wiekowych często (≥ 1/100 to < 1/10) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych. (…)

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13 z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13 podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

URLP, EMA, FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Prevenar 13) na stronie URPL. Nie odnaleziono też żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Prevenar 13 na stronie EMA i FDA.

Informacje z AKL wnioskodawcy

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV13 na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. Przedstawiono informacje z systemu VAERS (ang. Vaccine Adverse Event Reporting System) do którego można zgłosić ewentualne skutki uboczne pojawiające się po przyjęciu szczepienia, odnotowane pomiędzy czerwcem 2012 roku, a grudniem 2015 roku.

W tym okresie *w systemie VAERS pojawiło się 2 976 zgłoszeń działań niepożądanych wśród pacjentów w wieku ≥19 lat, spośród których 2 511 (84%) zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku ≥65 lat. W tej grupie wiekowej, 22% stanowili mężczyźni, a mediana wieku pacjentów wyniosła 73 lata (65-100 lat). Mediana czasu pomiędzy szczepieniem, a pojawieniem się pierwszych działań niepożądanych wyniosła 1 dzień (0-368 dni). Ponad 150 (6%) zdarzeń określono jako ciężkie, w tym odnotowano 14 zgonów. 1 817 (72%) zgłoszeń dotyczyło pojedynczego podania szczepionki PCV13, a najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi było zaczerwienienie w miejscu iniekcji (30%), a także ból i obrzęk w miejscu iniekcji (18%). (…) Około 85% ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych ze zgonem dotyczyło pacjentów w wieku ≥65 lat. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano reakcje ogólne i w miejscu podania szczepionki (33%), infekcje i zarażenia (22%), wśród których najczęściej występowało zapalenie płuc oraz wstrząs septyczny/posocznica. Kolejne raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń serca (9%), układu nerwowego (8%), w tym*

*zespół Guillaina-Barrégo. Raportowano także zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (5%), układu immunologicznego (5%), układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4%), metabolizmu i odżywiania (2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia psychiczne (2%). (*AKL rozdz. 4.7)

4.3. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki Prevenar 13 u osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego). Dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę nie uwzględniają wszystkich wskazań z podanych grup ryzyka wymienionych we wniosku refundacyjnym (szczegóły Tabela 13), tj. w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono pacjentów z implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami. Dodatkowo w przypadku pozostałych wskazań tylko przy niektóre uwzględniały pacjentów z grupy wysokiego/umiarkowanego ryzyka (CAPiTA, McLaughlin 2018), natomiast przy części z nich nie określono grup ryzyka (Prato 2018, Berild 2020).

Wyniki analizy skuteczności przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badanie RCT CAPiTA) wskazują, że szczepionka PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach umiarkowanego ryzyka (zdef. występowaniem choroby serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź nie leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu) powoduje znamienne statystycznie w porównaniu z grupą placebo obniżenie liczby epizodów PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi. Należy jednak zauważyć, że odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka w badaniu CAPiTA wyniósł 49%, ponadto w analizie nie uwzględniono pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Badania kliniczno-kontrolne dot. skuteczności praktycznej PCV13: Prato 2018 i McLaughlin 2018 również wskazują na skuteczność PCV13 przeciwko PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi, jednakże przedstawione dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (obliczona skuteczność wyniosła od 33% do 73%) Należy też zauważyć, że w badaniu Prato 2018 nie określono łącznego odsetka pacjentów z ≥ 1 chorobą współistniejącą/czynnikiem ryzyka, z kolei w badaniu McLaughlin 2018 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, 14% - PCV13 i 3% - jednocześnie PCV13 i PPSV23. W badaniu Prato 2018 odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 – 11%. W związku z powyższymi ograniczeniami trudno jest na podstawie dostępnych dowodów wyciągać wnioski o skuteczności PCV13 we wszystkich wnioskowanych wskazaniach w grupach umiarkowanego i wysokiego ryzyka.

Informacje z dowodów wtórnych (Berild 2020) w większości potwierdzają wyniki AKL, jednakże obserwowana skuteczność PCV13 jest nieco niższa w pojedynczych publikacjach (w jednym z włączonych badań Vila-Corcoles 2018 nie wykazano żadnego ochronnego efektu szczepionki PCV13 w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiejkolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat., w drugim - Kolditz 2018 wyniosła ona 11%), należy też podkreślić, że w przeglądzie Berild 2020 wykluczono badania, które obejmowały tylko pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej. W opracowaniu McLaughlin 2019 skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3, oszacowana na podstawie skumulowanych danych z trzech badań, wyniosła 52,5%. W Chilson 2020 odpowiedzi w stężeniu przeciwciał na szczepienie PCV13 u osób z obniżoną odpornością i wysokiego ryzyka IPD były zmienne i ogólnie niższe w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, jednakże w opinii autorów obawy dot. immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki nie zostały potwierdzone. Ograniczeniem uzyskanych wyników w Chilson 2020 są różnice w sposobie pomiaru punktów końcowych stosowanych w badaniach do pomiaru immunogenności (np. różny próg stężenia przeciwciał).

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio obie dostępne w Polsce szczepionki przeciwko pneumokokom: PCV 13 i PPSV23. Dowody wtórne (Berild 2020) wskazują na skuteczność zarówno PCV 13 jak i PPSV23 w zapobieganiu zapaleniom płuc typu szczepionkowego. Według Winje 2019 zarówno PPSV23, jak i PCV13 są porównywalnie skuteczne w zapobieganiu wszystkim typom inwazyjnej choroby pneumokokowej. Skuteczność szczepionki PPV23 była wyższa w badaniach klinicznych niż w badaniach obserwacyjnych, prawdopodobnie z uwagi na krótszy czas obserwacji. Wydaje się, że PCV13 zapewnia lepszą ochronę niż PPSV23 przed inwazyjną chorobą pneumokokową typu szczepionkowego (serotypy wspólne dla PCV13 i PPSV23). Obie szczepionki wykazywały też ogólnie niższą skuteczność wraz z upływem wieku pacjentów w grupach z chorobami współistniejącymi w porównaniu z grupami bez znanego ryzyka. Z wyjątkiem jednego

badania kliniczno-kontrolnego z wysoką oszacowaną skutecznością, obie szczepionki nie wykazały istotnej skuteczności w grupach z obniżoną odpornością w porównaniu z placebo.

Na podstawie wyników analiz post-hoc badania CAPiTA stwierdzono, że skuteczność PCV13 pojawiła się wkrótce po szczepieniu i utrzymywała się przez cały czas trwania badania (prawie 4 lata). Jednakże liczby przypadków zapalenia płuc w czwartym roku były niskie i potencjalnie niewystarczające, aby wykazać zanik efektu. Należy też zwrócić uwagę na zjawisko zastępowalności serotypowej występujące po przyjęciu szczepionki, ujawniające się pojawiającymi się w populacji szczepionej serotypami innymi niż zawarte w PCV13.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na bezpieczny profil zdarzeń niepożądanych, większość z nich dotyczy zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji: znamiennie częściej w grupie pacjentów stosujących szczepionkę PCV13 w porównaniu z grupą placebo występowały: jakakolwiek reakcja miejscowa; zaczerwienienie (jakiekolwiek); ból (jakikolwiek); obrzęk (jakikolwiek); ograniczenie ruchu ramion (jakiekolwiek); z kolei częstość występowania zaczerwienienia, bólu, obrzęku lub ograniczenia ruchu ramion w silnym stopniu była porównywalna w obu grupach pacjentów. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu w grupie otrzymującej PCV13 odnotowano istotnie więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania niż w grupie placebo. Również zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu, istotnie częściej występowały w grupie otrzymującej PCV13 niż w grupie placebo. Częstość występowania zgonów, pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu (dowolnych; serca; żołądkowo-jelitowych; infekcji i zarażeń; urazów, zatruć i komplikacji w trakcie procedury; nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych; układu nerwowego; układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; naczyniowych), a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu była podobna w obu grupach.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztowej szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej – PCV13 (Prevenar 13) w profilaktyce osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną choroba nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego w porównaniu do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem interwencji (PLC).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie założono dożywotni, 100-letni horyzont czasowy (35 lat).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

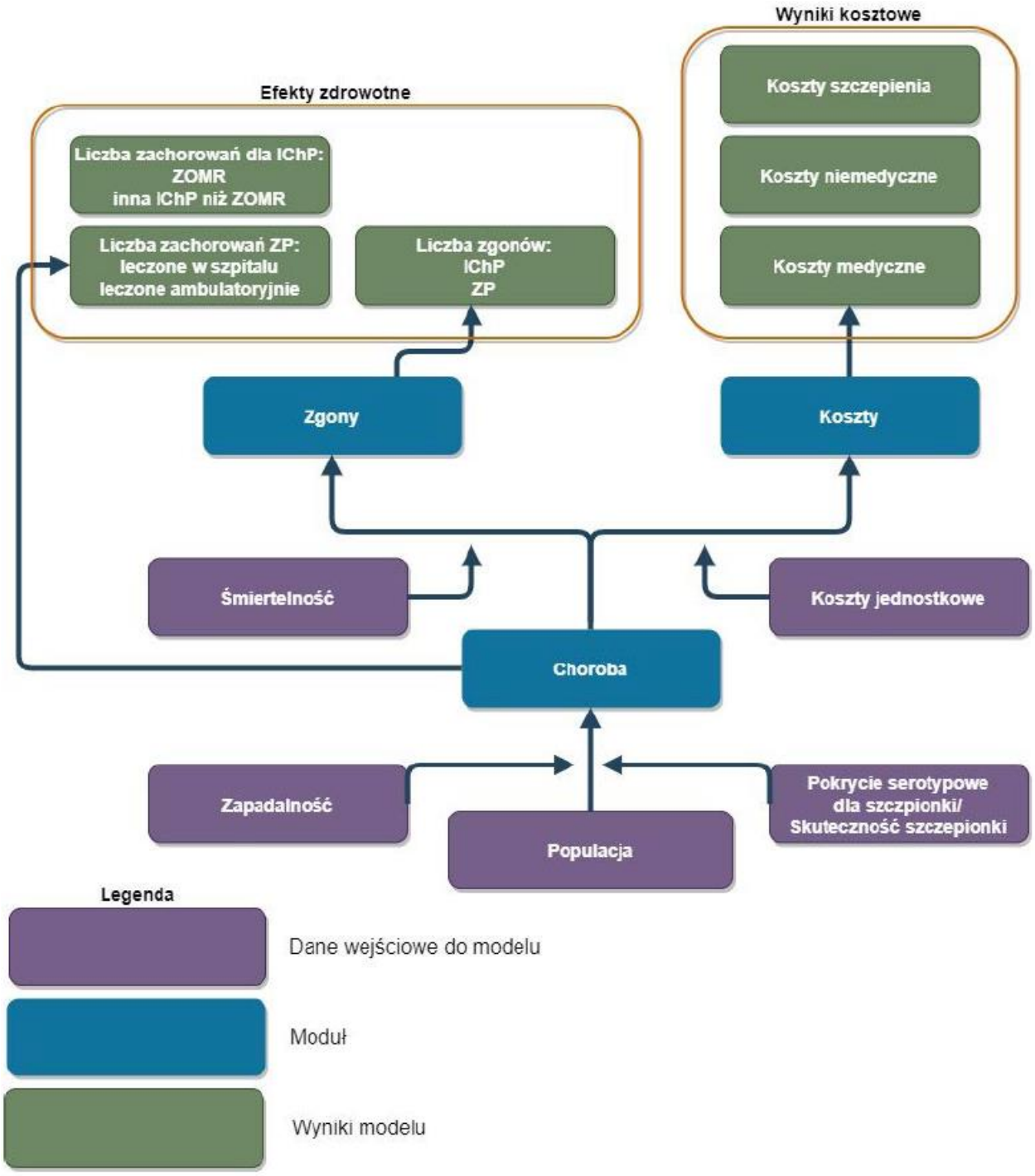
Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich kohortowy model Markowa: *Prevenar Public Health and Economic Impact Model for Adults*. W pierwszym kroku kohorta została scharakteryzowana względem grup wiekowych oraz ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej. Następnie zgodnie z charakterystyką przypisywane zostały ryzyka wystąpienia zdarzeń. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP):
  - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR),
  - inne postaci IChP niż ZOMR,
- zachorowania na zapalenia płuc (ZP):
  - leczone w szpitalu (ZP z hospitalizacją),
  - leczone ambulatoryjnie,
- zgony:
  - z powodu IChP,
  - z powodu ZP,
  - z innych powodów.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy (szczegóły: rozdz. 2.5 AE wnioskodawcy).



Rycina 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy (AE wnioskodawcy, s. 21)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz zostały zestawione w tabeli 37 w rozdziale 2.9. W modelowaniu wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące:

- epidemiologii chorób pneumokokowych:

- IChP w podziale na zapalenia mózgowo-rdzeniowe oraz bakteriemie (inne niż ZOMR IChP),
- zapalenia płuc w podziale na leczone szpitalnie i ambulatoryjnie,
- wartości HR ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej w grupie podwyż-szonego ryzyka względem ryzyka w grupie osób zdrowych (tj. bez podwyższonego ryzyka choroby pneumokokowej),

– dane dotyczące szczepień:
- skuteczność względem IChP oraz ZP,
- czas trwania skuteczności,
- pokrycia serotypowego dla szczepionki,

– śmiertelności:
- z powodu IChP, ZP,
- ogólnej w populacji generalnej.

Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną dla grupy pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zachorowania na choroby pneumokokowe oparto na wynikach badania CAPiTA, stanowiącego główne źródło danych dotyczących skuteczności szczepienia PCV13 w populacji docelowej tj. u osób powyżej 65 r.ż. z chorobami współistniejącymi (patrz: rozdz. 4). Ponadto, zgodnie z wynikami analizy post-hoc badania CAPITA (van Werkhoven 2015) założono zróżnicowaną skuteczność szczepionki pomiędzy grupami wiekowymi. W analizie wnioskodawcy *podjęto decyzję o uwzględnieniu efektu wieku za analizą ekonomiczną Mangen 2015. Autorzy tej publikacji wykonali analizę wpływu wieku na skuteczność szczepień w badaniu CAPITA po wykluczeniu mało wiarygodnych danych z grupy 85+. Za opisem w suplemencie Mangen 2015 wpływ wieku oszacowano wykorzystując model proporcjonalnego hazardu Coxa. (…)* (AE wnioskodawcy, s. 29).

Z uwagi na wyłączenie z badania CAPiTA pacjentów z obniżoną odpornością, skuteczność szczepienia w grupie wysokiego ryzyka określono w oparciu o badanie Klugman 2003. W powyższym badaniu oceniono skuteczność szczepionki PCV9 z uwzględnieniem populacji dzieci o obniżonej odporności, z wirusem HIV. *Wyniki badania wskazują, że skuteczność szczepienia względem IChP wywołanych serotypem szczepionkowym w grupie HIV-pozytywnej stanowi 78% skuteczności zaobserwowanej w grupie HIV-negatywnej. Skuteczność szczepionki względem zapalenia płuc w grupie HIV-pozytywnej stanowiła 65% zaobserwowanej skuteczności w grupie HIV-negatywnej. Takie założenie pojawia się również w innych analizach ekonomicznych (Mangen 2015, Marbai 2018)* (AE wnioskodawcy, s. 30).

W analizie założono, że skuteczność szczepionki będzie ulegać stopniowemu zmniejszeniu[11] i spadnie do zera po 16-latach przyjętego horyzontu czasowego, zarówno w grupie o umiarkowanym jak i o wysokim ryzyku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna szczepionki PCV13 w pierwszych 5 latach od szczepienia uwzględniona w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Ryzyko zachorowania na choroby pneumokokowe	Grupa wiekowa	Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP spowodowanym serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP o jakiejkolwiek etiologii*	Źródło
Umiarkowane	65-74 lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CAPITA**, Mangen 2015. Dane dot. skuteczności dla okresu 5-16 lat przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy oraz w arkuszu *Skuteczność* dokumentu *PCV13_dorośli_dane do modelu_2021_02_08*
	75-84 lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	≥85 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[11] *5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat i 20% od 15 do 16 lat od zaszczepienia za Mangen 2015.*

Ryzyko zachorowania na choroby pneumokokowe	Grupa wiekowa	Skuteczność względem IChP spowodowanej serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP spowodowanym serotypem szczepionkowym	Skuteczność względem ZP o jakiejkolwiek etiologii*	Źródło
Wysokie	65-74 lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Klugman 2003 Dane dot. skuteczności dla okresu 5-16 lat przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy oraz w arkuszu *Skuteczność* dokumentu *PCV13_dorośli_dane do modelu_2021_02_08*
	75-84 lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	≥85 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

** W oszacowaniu założono etiologię pneumokokowego zapalenia płuc w przypadku 27,3% ZP (Said 2013) oraz pokrycie szczepionkowe na poziomie obserwowanym w 2019 dla IChP, tj. 61,8% (KOROUN 2019, patrz rozdział 2.6.2.4)* (AE wnioskodawcy, s. 30).

*** Wykorzystano dane z analizy per protocol z uwagi, że z tej populacji wykluczono pacjentów, u których wystąpiły czynniki chorobowe obniżające odporność. Zgodnie z wynikami badania Klugman 2003 skuteczność jest niższa u osób z grupy wysokiego ryzyka o 22% względem IChP i 35% względem ZP. Stąd też wyniki CAPITA w populacji per protocol są bardziej odpowiednie do oszacowania skuteczności w grupie o umiarkowanym ryzyku* (AE wnioskodawcy, s. 29).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy, rozdz. 2.7):

- koszty szczepienia produktem leczniczym Prevenar 13,
- koszty leczenia IChP:
  - koszty ZOMR,
  - koszty IChP innej niż ZOMR
  - koszty zapalenia płuc leczonego w szpitalu,
  - koszty zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Prevenar 13 będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Koszty preparatu Prevenar 13

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 05909990737420	**Wariant bez RSS**					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant z RSS:					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]					

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności;

Tabela 29. Koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 2.7.2)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Źródło
Koszty szczepionki			
Prevenar 13 bez RSS	[redacted]	[redacted]	Dane otrzymane od wnioskodawcy
Prevenar 13 z RSS	[redacted]	[redacted]	
Koszty leczenia IChP*			
Koszt leczenia ZOMR	10 643,71		– raport AOTMiT 2019, – wycena JGP A57 z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, – Zarządzenie 184/2019/DSOZ.
Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR**	8 320,79		– założenia wnioskodawcy, – konieczność pobytu w OIT u pacjentów z IChP o innym niż ZOMR charakterze na podstawie Beutels 2006, Vergison 2006, – wycena JGP S56 z Zarządzenia 4/2021/DSOZ, – Zarządzenie 184/2019/DSOZ.
Koszt leczenia szpitalnego ZP	Grupa 65-74 lata: 3 116,61 Grupa ≥75 lat: 3 102,43		– Dane przekazane przez NFZ za rok 2019 – Zarządzenie 4/2021/DSOZ.: *Zidentyfikowano 4 grupy JGP, w ramach których odbywa się leczenie zapalenia płuc pacjentów dorosłych, tj. D17, D18, D47 i D48.*
Koszt leczenia ambulatoryjnego ZP^	14,26	185,98	Perspektywa NFZ: – Zalecenia dotyczące antybiotykoterapii (Hryniewicz 2016) – Koszt leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w zależności od wieku (MZ 2021, DGL 2020a, DGL 2020b). Perspektywa wspólna: – Jahnz-Różyk 2010

* Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku *PCV13_dorośli_dane do modelu_2021_02_08* w arkuszu *koszty*.

** *Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR oszacowano jako koszt leczenia bakteriemii/posocznicy.*

^ *Koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc u dorosłych, bez względu na etiologię, oszacowano biorąc pod uwagę, że chorzy będą wymagali średnio 2 porad u lekarza rodzinnego i terapii antybiotykowej (Tab. 32). Przyjęto, że koszt porad wynosi 0 zł ze względu na rozliczanie kosztów podstawowej opieki zdrowotnej poprzez roczną stawkę kapitacyjną niezależną bezpośrednio od liczby udzielonych pacjentowi porad.*

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wartości bazowe użyteczności dla populacji zdrowej oparto na danych z publikacji Golicki 2015 opisującej użyteczności stanów zdrowia dla polskiej populacji ogólnej względem wieku.

Zmniejszenie użyteczności dla IChP oparto o dane z publikacji Bennett 2000 oraz Melegaro 2004. Poniżej przedstawiono uzasadnienie wnioskodawcy:

Wartość zmniejszenia użyteczności dla poszczególnych chorób została określona po przeanalizowaniu odnalezionych publikacji: przeglądu systematycznego użyteczności (Shiri 2019) oraz innych analiz ekonomicznych dotyczących szczepionek przeciw pneumokokom (rozdział 2.14.2). Podczas wyboru zestawu użyteczności kierowano się zasadami zachowania jak największej wiarygodności i spójności wybranych użyteczności. W miarę możliwości w pierwszej kolejności brano pod uwagę publikacje raportujące użyteczności dla więcej niż jednego stanu zdrowia z modelu.

Analiza dostępnych danych wykazała, że [wybrany] *zestaw (…) będzie najbardziej odpowiedni do oszacowania wpływu szczepień na jakość życia. Wartości te były tożsame z zestawami wykorzystywanymi w najnowszych opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących szczepionki Prevenar 13. Takie podejście pozwala zachować spójność postrzegania zmniejszenia użyteczności z powodu chorób pneumokokowych w środowisku naukowym zajmującym się oceną efektywności kosztowej szczepień przeciw pneumokokom. Podsumowując*

wykorzystywany zestaw użyteczności można uznać za wiarygodny i odpowiedni do oceny efektywności kosztowej szczepień w świetle obecnie dostępnych danych (AE wnioskodawcy, s.38).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) (AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8)

Stan zdrowia		Wartość użyteczności	Zmniejszenie użyteczności	Źródło*
Użyteczności bazowe dla osób zdrowych	65-74 lata	0,815	-	Golicki 2015, dane Polskiej populacji ogólnej, mierzone kwestionariuszem EQ-5D-3L
	75+	0,730	-	
Posocznica		-	0,0079	Bennett 2000
ZOMR		-	0,0232	Bennett 2000
Zapalenie płuc z hospitalizacją		-	0,0060	Melegaro 2004
Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie		-	0,0040	Melegaro 2004

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Prevenar 13	Brak szczepienia (PLC)	Prevenar 13	Brak szczepienia (PLC)
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	26 144,06			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Prevenar 13 w miejsce braku szczepienia jest . Z perspektywy płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania PCV13 vs PLC wyniósł 26 144,06 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość ICUR jest większa z perspektywy wspólnej i wynosi 55 106,41 zł/QALY oraz zł/QALY odpowiednio dla scenariusza bez RSS i z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu[12], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 285,20 zł w wariancie bez RSS oraz [redacted] zł po uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem refundowanego komparatora w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 13 scenariuszy, obejmujących łącznie 18 wariantów analizy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.11).

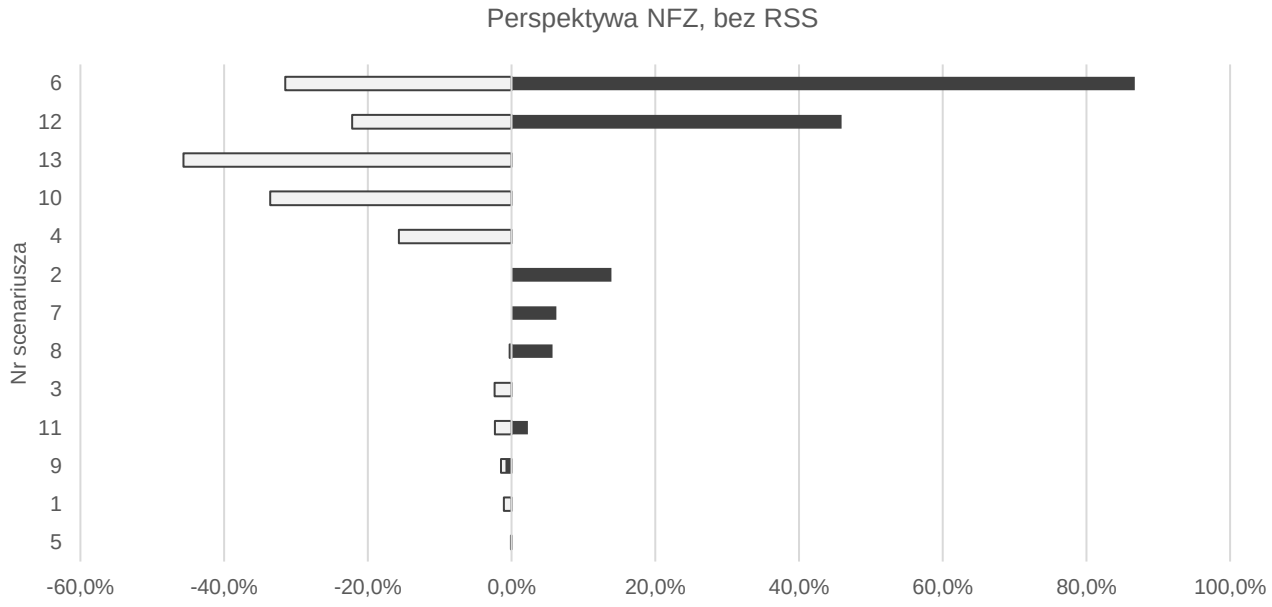
Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od ok. -46% do 87% w wariancie bez RSS oraz od ok. [redacted] w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR przyjmował wartości od 14 208,55 zł/QALY do 48 816,39 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz od [redacted] w wariancie z RSS.

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego w obu rozważanych wariantach, ma przyjęcie niższego odsetka ZP o etiologii pneumokokowej tj. 11% (scenariusz nr 6a). Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma natomiast przyjęcie alternatywnych wartości dla skuteczności szczepionki względem ZP i odsetka ZP o etiologii pneumokokowej (scenariusz nr 13).

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są zbliżone.



Wykres 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa płatnika publicznego (wariant bez RSS). Rozważane scenariusze analizy zostały scharakteryzowane w AE wnioskodawcy, tabela 38.

[12] 155 514 zł/QALY

Wykres 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy – perspektywa płatnika publicznego (wariant z RSS). Rozważane scenariusze analizy zostały scharakteryzowane w AE wnioskodawcy, tabela 38.

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13 w perspektywie NFZ wyniosło 100% zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS (AE wnioskodawcy rozdz. 3.2.2)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności szczepionki PCV13 w populacji z wysokim ryzykiem, wykorzystano dane z badania dot. skuteczności szczepionki PCV9 w populacji dzieci bez i z wirusem HIV (Klugman 2003). Powyższe podejście zostało przyjęte w analizach ekonomicznych Mangen 2015 oraz Marbaix 2018.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni, (35-letni). Należy jednak zaznaczyć, że założono całkowite zaniknięcie skuteczności po 16-latach od szczepienia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uzasadniono wybór zestawu użyteczności wykorzystany w modelu. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie jako wartości bazowe użyteczności uwzględniono użyteczności uzyskane w polskiej populacji ogólnej, natomiast wniosek dotyczy populacji z chorobami współistniejącymi oraz o obniżonej odporności. Zatem populacja ogólna nie odpowiada populacji wnioskowanej – wartości uwzględnionych użyteczności bazowych mogą się różnić od rzeczywistych. Biorąc jednak pod uwagę dane epidemiologiczne (wysoki odsetek osób o ryzyku umiarkowanym i wysokim w populacji ogólnej powyżej 65 roku życia) oraz stosunkowo niski odsetek osób z wysokim ryzykiem, przyjęty w modelu ekonomicznym wnioskodawcy, powyższe ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na otrzymane wyn ki.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 13 scenariuszy, obejmujących łącznie 18 wariantów analizy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4 oraz 5)

1. *U niektórych pacjentów po przebyciu IChP pojawiają się powikłania neurologiczne lub utrata słuchu. W modelu nie uwzględniono tych zdarzeń, ich wpływu na QALY oraz koszty medyczne, co jest założeniem konserwatywnym.*
2. *W modelu nie korygowano zapadalności o ewentualny efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci. W Polsce powszechne szczepienia PCV10 wśród dzieci zostały wprowadzone w 2017 roku. Obecnie dostępne dane epidemiologiczne dotyczą 2019 roku. Jest to 3. rok od rozpoczęcia powszechnych szczepień dzieci. Ewentualny efekt pośredni powinien być uwzględnionych w danych epidemiologicznych. Analiza przeprowadzona na danych z krajów, które wprowadziły masowe szczepienia PCV10 wskazuje na brak efektu pośredniego na zapadalność IChP, ZP w populacji osób starszych (Hanquet 2018). Stąd też ostatecznie odstąpiono od korekty zapadalności w grupie 65+ o ewentualny efekt pośredni wynikający z powszechnych szczepień dzieci.*

Komentarz Analityka Agencji:

W badaniu Hanquet 2018 odnotowano znaczny efekt pośredni w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat, po pięciu latach szczepień powszechnych dzieci za pomocą PCV10/13. Według danych z 13 ośrodków zlokalizowanych w 10 państwach zapadalność na IChP spowodowana przez wszystkie serotypy wirusa, PCV7 oraz PCV13 spadła odpowiednio o 9% (95% CI: -4%, 19%), 77% (95% CI: 67%, 84%) oraz 38% (95% CI: 19%, 53%), podczas gdy zapalność na IChP spowodowana przez serotypy inne niż w PCV13 wzrosła o 63% (95% CI: 39%, 91%). Należy zaznaczyć, że uwzględnienie danych epidemiologicznych po dwóch latach od wprowadzenia szczepień powszechnych może nie uwzględniać pełnego wpływu efektu pośredniego. Spadek oszacowanego współczynnika zapadalności odnotowano również w 3 i 4 roku od wprowadzenia szczepień (szczegóły: Hanquet 2018, s. 479, tabela 3.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4 oraz 5):

1. *Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych pozwalających zróżnicować zapadalność na IChP i ZP w zależności od grupy ryzyka. Na potrzeby modelu wykorzystano dane z innych krajów Europy, tj. w scenariuszu podstawowym z Wielkiej Brytanii (van Hoek 2012 za Marbaix 2018) i Belgii (Marbaix 2018) a w analizie wrażliwości z Holandii (Mangen 2015).*
2. *Nie odnaleziono również polskich danych dotyczących rozpowszechnienia grup ryzyka. W analizie wykorzystano dane z Holandii (Mangen 2015). Opis grup ryzyka w Mangen 2015 jest najbardziej zbliżony do wnioskowanego wskazania. Użycie danych z innego państwa europejskiego, zamiast z Polski, nie stanowi dużego ograniczenia - odsetek osób stanowiących grupę podwyższonego ryzyka jest podobny w analizowanych krajach.*
3. *Źródłem danych o skuteczności szczepienia PCV13 jest badanie CAPITA. Dane z tego badania pozwalają na stwierdzenie braku spadku skuteczności w okresie 5 lat od szczepienia. Nie są dostępne dane dotyczące utrzymywania się skuteczności w dłuższym horyzoncie analizy. Stąd też w modelowaniu przyjęto arbitralne założenia o 5% rocznym spadku skuteczności od 5. do 10. roku od zaszczepienia, 10% rocznie od 10. do 15. roku od zaszczepienia i 10% w 16. roku od zaszczepienia. Założono brak skuteczności po 16 latach od szczepienia.*
4. *Niniejsza analiza ekonomiczna a także odnalezione analizy ekonomiczne (Mangen 2015 i Marbaix 2018) określają skuteczność szczepionki Prevenar 13 na podstawie wyników badania CAPITA. W badaniu CAPITA wzięły udział osoby z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka określani jako osoby bez obniżonej odporności. Zgodnie z wcześniej przeprowadzonymi badaniami skuteczność szczepienia jest niższa u osób z obniżoną odpornością (Klugman 2003). Dane z badania Klugman 2003 pozwoliły na określenie skuteczności szczepienia u osób z zaburzoną odpornością względem osób bez takich zaburzeń. Badanie Klugman 2003, choć przeprowadzone wśród dzieci pozwala na określenie relacji skuteczności u osób z obniżoną odpornością względem skuteczności w grupie bez obniżonej odporności.*

Dodatkowe ograniczenia:

1. W analizie jako wartości bazowe użyteczności uwzględniono użyteczności uzyskane w polskiej populacji ogólnej, natomiast wniosek dotyczy populacji z chorobami współistniejącymi oraz o obniżonej odporności. Zatem populacja ogólna nie odpowiada populacji wnioskowanej – uwzględnione użyteczności bazowe mogą być zawyżone. Należy jednak zauważyć, że odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka w populacji ogólnej jest wysoki. Według odnalezionych przez wnioskodawcę badań z Europy wynosi od 39% do 62% w grupie 65-74 lata, 43%-75% w grupie 75-84 lata oraz 38%-75% u osób ≥ 85 lat. Wysoki odsetek osób z chorobami współistniejącymi zgodnymi z wnioskowanym wskazaniem w populacji ogólnej ≥ 65 lat został potwierdzony poprzez dane NFZ uzyskane za 2019 r. (szczegóły: rozdz. 3.3). Ponadto, w analizie ekonomicznej Marbaix 2018 przyjęto, że populacja o niskim i umiarkowanym ryzyku ma te same wartości użyteczności w oparciu o dane z badania Sisk 2003. Jedynie grupa z wysokim ryzykiem miała użyteczności niższe względem populacji ogólnej, natomiast dla grupy z ryzykiem niskim i umiarkowanym założono użyteczności wyższe. Dodatkowo, przyjęty w modelu wnioskodawcy odsetek osób z wysokim ryzykiem stanowi około 12%, 17% oraz 20% w grupach wiekowych 65-74, 75-84 oraz ≥ 85 lat. Z uwagi na powyższe uznano, że przyjęcie użyteczności uzyskanych z populacji ogólnej nie stanowi istotnego ograniczenia.
2. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy w pierwszej kolejności brano pod uwagę publikacje raportujące użyteczności dla więcej niż jednego stanu zdrowia z modelu. W analizach ekonomicznych Marbaix 2018 oraz Mangen 2015 przyjęto użyteczności z innych źródeł. W przypadku pneumokokowego zapalenia płuc z hospitalizacją w obu analizach wykorzystano dane z badania CHO-CAP (Mangen 2013), które zbierało dane od 48 634 uczestników badania CAPiTA, dotyczące informacji o stanie zdrowia (EQ-5D). Dane od pacjentów zbierano prospektywnie przez okres do jednego roku. Oszacowany dekrement użyteczności na epizod ZP z hospitalizacją wyniósł -0,0709. Wartość przyjęta w modelu wnioskodawcy jest natomiast niższa i wynosi -0,006. Uwzględnienie wyższego dekrementu użyteczności prowadzi do niższego współczynnika efektywności-kosztowej.
3. Wnioskodawca pokrycie serotypowe dla szczepionki określił na podstawie danych KOROUN z 2019 roku, pokrycie szczepionkowe dla PCV13 w grupie 65+ wynosi 61,8%. Warto jednak zauważyć, że po wprowadzeniu szczepień PCV13 zaobserwowano zjawisko zastępowalności serotypowej, co prowadzi do pojawiania się IChP oraz ZP o serotypach innych niż zawarte w szczepionce. W badaniu Ouldali 2020 odnotowano, iż wdrożenie PCV13 doprowadziło do znacznego zmniejszenia częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, jednak wzrost liczby przypadków od 2015 r. związany z kilkoma

pojawiającymi się serotypami innymi niż zawarte w PCV13, zagraża długoterminowym korzyściom ze szczepień (szczegóły: rozdz. 3.2 oraz 4).

4. W modelu założono szczepieni jedną dawką PCV13. Natomiast, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w niektórych grupach pacjentów z wysokim ryzykiem zalecana jest zastosowanie większej liczby dawek szczepionki PCV13, np. u pacjentów poddanych HSCT. Wytyczne NACI 2016 i EBMT Handbook 2019 w tej grupie pacjentów zalecają 3 dawki PCV 13, a następnie 1 dawkę PPSV23 (szczegóły: rozdz. 3.4.1).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora) (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.14.1).

Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dotyczące opłacalności stosowania szczepionki Prevenar 13 w populacji 65+ z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na choroby pneumokokowe (…).

Spośród odnalezionych analiz jedną przeprowadzono wykorzystując model kohortowy. W dwóch najnowszych analizach, założenia dotyczące skuteczności były oparte w głównej mierze na wynikach badania CAPITA. W analizie Rozenbaum 2010 założenia dotyczące skuteczności były arbitralne z uwagi na brak publikacji wyników badania CAPITA w 2010. Wszystkie analizy wskazują na efektywność kosztową szczepienia. Wartość ICUR dla scenariusza pod-stawowego nie przekroczyła 18 tys. EUR za QALY. (AE wnioskodawcy rozdz. 2.14.2)

Walidacja zewnętrzna

W analizie wykorzystano dane z badania CAPITA, którego okres obserwacji wyniósł ok. 4 lata. Analiza post hoc z badania CAPITA wykazała brak utraty skuteczności przez 5 lat od szczepienia. Ponadto dane nie wskazywały na utratę skuteczności (Patterson 2016) (AE wnioskodawcy: rozdz. 12.4.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie szczepionki Prevenar 13 z brakiem szczepienia (PLC).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Prevenar 13 w miejsce braku szczepienia jest , oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł 26 144,06 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz . Wartość ICUR jest większa z perspektywy wspólnej i wynosi 55 106,41 zł/QALY oraz zł/QALY odpowiednio dla scenariusza bez RSS i z RSS.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 13 scenariuszy, obejmujących 18 wariantów analizy. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od ok. -46% do 87% w wariancie bez RSS oraz od ok. w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR przyjmował wartości od 14 208,55

zł/QALY do 48 816,39 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz od [redacted] w wariancie z RSS.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13 w perspektywie NFZ wyniosło 100% zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Głównym ograniczeniem jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla całej populacji, m.in. osób z obniżoną odpornością oraz brak danych dla okresu dłuższego niż 5 lat. Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności szczepionki PCV13 w populacji z wysokim ryzykiem w modelu wykorzystano dane z badania dot. skuteczności szczepionki PCV9 w populacji dzieci bez i z wirusem HIV (Klugman 2003). W modelu założono całkowite zaniknięcie skuteczności po 16-latach od szczepienia w każdej z grup ryzyka.

Należy też zwrócić uwagę na zjawisko zastępowalności serotypowej występujące po przyjęciu szczepionki. Wprowadzenie szczepień PCV13 zmniejszyło zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową, jednak wzrost liczby przypadków IChP związany z pojawiającymi się serotypami innymi niż zawarte w PCV13 w Europie, zagraża długoterminowym korzyściom ze szczepień (szczegóły: rozdz. 3.2 oraz 4).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z finansowaniem produktu leczniczego Prevenar 13 w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* u dorosłych powyżej 65 roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

Perspektywa

Z uwagi na planowane finansowanie w ramach refundacji aptecznej, analizę wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 15-letni horyzont czasowy. Założono, że pełne wyszczepienie populacji docelowej wystąpił w 10. roku od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, a w kolejnych latach szczepieniem będą objęte osoby, które przekraczają 65 lat, kwalifikując się tym samym do populacji wnioskowanej.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – zakładający brak refundacji produktu leczniczego Prevenar 13. W tym scenariuszu założono, że roczna wyszczepialność z zastosowaniem wnioskowanego produktu zostanie utrzymana w całym horyzoncie analizy. Szacunki oparto o poufne dane wnioskodawcy.
- nowy – uwzględniający objęcie finansowaniem szczepionki Prevenar 13.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzech wariantów scenariusza nowego: podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne wyznaczono na podstawie alternatywnych danych o dystrybucji pacjentów w obrębie grup ryzyka. Dodatkowo przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości parametrów: kosztowych, klinicznych, populacyjnych oraz dotyczących wyszczepialności.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowana populacja obejmuje osoby powyżej 65. roku życia, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej bądź ciężkiego przebiegu choroby i powikłań[13]. Liczebność populacji Polaków powyżej 65. roku życia oszacowano z wykorzystaniem danych GUS (GUS 2014, GUS 2020a). Odsetki pacjentów w tej grupie wiekowej, którzy kwalifikują się do grup podwyższonego ryzyka zgodnych z wnioskowanym wskazaniem, określono na podstawie publikacji Mangen 2015 opartej na danych holenderskich. Uwzględniając założenia dotyczące wyszczepialności opisane w rozdz. 6.1.1 AWA, ustalono że w scenariuszu

[13] Wskazanie ujęte we wniosku refundacyjnym to *profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.*

nowym wnioskodawcy szczepionkę Prevenar 13 może otrzymać – w wariancie podstawowym – od ok. 226 tys. do ok. 539 tys. osób rocznie. Szczegóły podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w scenariuszu nowym – wariant podstawowy (na podstawie AWB wnioskodawcy)

Rok analizy	Liczba osób szczepionych w danym roku (scenariusz nowy, wariant podstawowy)	Odsetek zaszczepionych w populacji docelowej*; komentarz
1	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	
13	[redacted]	
14	[redacted]	
15	[redacted]	

* Na odsetek zaszczepionych składają się osoby zaszczepione w danym roku i osoby zaszczepione w poprzednich latach. Wskaźnik ten jest skorygowany o naturalną śmiertelność w populacji docelowej.

Roczna liczba szczepionych osób w scenariuszu nowym wzrasta do 9. roku analizy, osiągając maksimum na poziomie 539 tys. Według szacunków wnioskodawcy, do tego czasu szczepionka zostanie podana ok. 95% populacji docelowej. Całkowite wyszczepienie populacji docelowej nastąpi w 10. roku analizy.

Obserwowany spadek liczby osób szczepionych w 10. roku w porównaniu z rokiem poprzednim wynika z faktu zaszczepienia 100% osób objętych populacją wnioskowaną. Od 11. roku analizy szczepienia podawane są osobom, które w danym roku ukończyły 65 lat, kwalifikując się tym samym do populacji docelowej. W tym przypadku powolny wzrost aż do roku 15. jest warunkowany prognozami GUS dotyczącymi rosnącego odsetka osób powyżej 65 r.ż. wśród Polaków. Szczegółowy opis poszczególnych etapów szacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.1 AWB wnioskodawcy.

Koszty

W analizie wyróżniono następujące różniące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt produktu Prevenar 13;
- koszty leczenia chorób:
  - inwazyjnej choroby pneumokokowej, w tym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i innych postaci inwazyjnej choroby pneumokokowej;
  - zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc leczonego szpitalnie i ambulatoryjnie.

Wartości powyższych kategorii kosztowych są zgodne z przyjętymi w AE i zostały opisane w rozdz. 5.1.2 AWA.

Udziały w rynku

Wnioskodawca odniósł się do kwestii udziałów w rynku w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych. Wśród szczepionek przeznaczonych do zapobiegania zakażeniom pneumokokowym u osób dorosłych, oprócz szczepionki Prevenar 13, w obrocie znajduje się szczepionka Pneumovax 23. [redacted] Wnioskodawca podkreśla jednak, że w świetle wytycznych praktyki klinicznej, obie szczepionki są względem siebie komplementarne i nie stanowią bezpośredniej konkurencji rynkowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Rok analizy	Populacja		
	Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym
1	3 217 631		
2	3 317 258		
3	3 417 121		
4	3 511 843		
5	3 596 777		
6	3 670 684		
7	3 735 655		
8	3 795 648		
9	3 851 922		
10	3 903 879		
11	3 953 818		
12	4 001 592		
13	4 047 321		
14	4 091 274		
15	4 134 515		

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników AWB według oszacowań wnioskodawcy, przeprowadzonej dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (podstawowego) z perspektywy NFZ. Przedstawiono obliczenia bez RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

W ujęciu całego 15-letniego horyzontu czasowego, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wiązało się . Szczegółowe zestawienia wydatków płatnika publicznego w podziale na kategorie i lata zawiera poniższa tabela.

Kierunek zmian wydatków w poszczególnych latach jest wynikiem zmiennej liczebności populacji docelowej, która została opisana w rozdz. 6.1.2 AWA. W warunkach przedmiotowej analizy, koszty pozostałe są tożsame z kosztami leczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapalenia płuc

Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę, całkowite wyszczepienie populacji docelowej pozwoli uniknąć 443 dodatkowych przypadków zgonu, 246 dodatkowych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej i 4 689 przypadków zapalenia płuc (w tym 1 868 wymagających hospitalizacji) w 10. roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Dokładne zestawienie przypadków zachorowań i zgonów uniknięty dzięki całkowitemu wyszczepieniu populacji docelowej znajduje się w rozdz. 3.2. AWB wnioskodawcy.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Perspektywa NFZ

Rok analizy	Koszt z perspektywy NFZ [mln PLN] bez RSS / z RSS								
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne		
	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
SUMA*									

* Na podstawie modelu wnioskodawcy

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Perspektywa wspólna

Rok analizy	Koszt z perspektywy wspólna [mln PLN] bez RSS / z RSS								
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne		
	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty sumaryczne
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
SUMA*									

* Na podstawie modelu wnioskodawcy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 15-letni horyzont czasowy, który uwzględnia rok osiągnięcia całkowitego wyszczepienia populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca nie przewiduje zmian w analizowanym rynku leków w razie objęcia wnioskowanego produktu refundacją. Zgodnie z odpowiedzią wnioskodawcy na wezwanie do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Stwierdzono różnicę w określeniu komparatora względem AKL (AKL: *placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych;* AE, AWB: *brak interwencji*). Niemniej jednak, w związku z [redacted] można przyjąć, że w praktyce założenia dotyczące komparatorów są zgodne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	We wnioskowanym wskazaniu nie istnieje refundowana technologia medyczna.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	jw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono dodatkową analizę w wariantach: minimalnym i maksymalnym, które oparto o alternatywne założenia dotyczące wyszczepialności w populacji docelowej. Przeprowadzono także deterministyczną analizę wrażliwości, w której oceniono wpływ na wynik parametrów: kosztowych, klinicznych i populacyjnych.

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/40/akt.pdf (dostęp: 13 maja 2021 r.)

„**?**" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; **nd.** – nie dotyczy; **jw.** – jak wyżej

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy)

- *Głównym ograniczeniem analizy jest brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia grup ryzyka zakażeń pneumokokowych. Opublikowane dane epidemiologiczne dla Polski dotyczą poszczególnych czynników ryzyka osobno, np. chorobowości chorób sercowo-naczyniowych. W starszej grupie wiekowej, jaką jest wnioskowana grupa docelowa, często spotykane jest współwystępowanie kilku chorób przewlekłych (Divo 2014). Tym samym oszacowanie rozpowszechnienia grup ryzyka na podstawie danych dla poszczególnych czynników ryzyka jest obarczone znacznym błędem i cechuje się niską wiarygodnością.*
- *Zgodnie z prognozą wnioskodawcy docelowa wyszczepialność roczna w scenariuszu nowym będzie wynosić . Takie założenie jest oparte na polskich danych dla szczepionki przeciwko grypie z sezonu 2018/2019 (NIZP-PZH 2020). Zakłada się, że skłonność do zaszczepienia przeciw pneumokokom nie będzie większa niż obserwowana dla szczepionki przeciw grypie, co potwierdzają dane z innych krajów Europy (IPSOS 2017). Zmiana wyszczepialności w scenariuszach skrajnych analizy wrażliwości w głównej mierze prowadzi do zmiany tempa wyszczepiania populacji i przesunięcia momentu pełnego wyszczepienia populacji.*
- *Liczbę ludności Polski w kolejnych latach oszacowano wykorzystując dane z prognozy GUS z 2014 roku (GUS 2014). Na podstawie danych przedstawionych w prognozie oszacowano prawdopodobieństwa zgonu dla każdego rocznika w kolejnych latach. W ostatnim roku obserwuje się zwiększenie śmiertelności szczególnie w grupie osób starszych w porównaniu do lat poprzednich. Jako przyczynę uważa się występowanie pandemii COVID-19 (Pawłowska 2021). W niniejszej analizie nie uwzględniano efektu pandemii COVID-19 na liczebność populacji docelowej z uwagi na brak danych umożliwiających implementację tego efektu w wiarygodny sposób.*
- *Odsetek ZP o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy badaniami i zależy od wielu czynników, m.in. od stosowania antybiotykoterapii przed badaniem, metody badawczej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono konieczności dodatkowego podania szczepienia w wybranych grupach pacjentów. Takie postępowanie jest zalecane m.in. u osób cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek (wytyczne KDIGO 2012a). Pominięcie kosztów dodatkowych podań może skutkować niedoszacowaniem wydatków zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej.
- Po zaszczepieniu skoniugowanym preparatem PCV13, część odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej (NCCN 2021, AST 2019, PTHiT/PALG 2018) zaleca uzupełniające podanie szczepionki polisacharydowej PPSV23. Rekomendacje dotyczą głównie grup pacjentów o obniżonej odporności. Co ważne, zalecane jest użycie szczepionek w kolejności PCV13 – PPSV23. W opinii AOTMiT koszt podania PPSV23 powinien więc zostać uwzględniony w modelu w scenariuszu nowym, ponieważ dodatkowe szczepienie PPSV23 jest uwarunkowane wcześniejszym podaniem PCV13. Nieuwzględnienie kosztu nierefundowanego szczepienia PPSV23 powoduje zaniżenie inkrementalnych wydatków z perspektywy wspólnej.
- Wnioskodawca nie odniósł się do zjawiska zmiany dystrybucji (zastępowalności) serotypów *S. pneumoniae*, na które zwraca uwagę część źródeł. Rekomendacja refundacyjna HAS 2019 odwołuje się do wzrostu liczby przypadków zakażeń pneumokokowych we Francji wywołanych przez serotypy nieobjęte szczepionką. Również krajowe dane KOROUN wskazują na spadek skuteczności szczepionki PCV13 spowodowany zastępowalnością serotypów. Biorąc pod uwagę długi horyzont analizy, nieuwzględnienie tego zjawiska stanowi ograniczenie analizy.
- AWB wnioskodawcy opiera się na założeniu o osiągnięciu całkowitej wyszczepialności w ciągu 10 lat od objęcia produktu Prevenar 13 refundacją. Zdaniem AOTMiT jest to założenie wyjątkowo trudne do zrealizowania w praktyce. . W nadesłanym do AOTMiT stanowisku Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Sylwia Kołtan wyraziła opinię, że w Polsce *szczepieniu podda się nie więcej niż 50% z grupy wiekowej.* W związku z powyższym jest wątpliwe, by osiągnięcie 100% wyszczepialności we wnioskowanej populacji było możliwe. Jednocześnie warto podkreślić, że założenie wnioskodawcy ma charakter konserwatywny.

- W związku z możliwym szerokim zasięgiem produktu Prevenar 13 po objęciu refundacją, parametrem wpływającym na niepewność obliczeń jest wielkość populacji docelowej. Szacunki wnioskodawcy i ankietowanych przez AOTMiT ekspertów różnią się znacząco, co wpływa negatywnie na wiarygodność wyników AWB.
- Produkt leczniczy Prevenar 13 jest wskazany w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae*, dlatego może przyczyniać się do uniknięcia chorób powodowanych wyłącznie przez te patogeny. Ocena odsetka zapaleń powodowanych przez pneumokoki jest utrudniona ze względu na brak rutynowych badań bakteriologicznych. W związku z powyższym szacowanie oszczędności wynikających ze szczepienia wnioskowanym produktem wiąże się z niepewnością.
- Charakterystyka wybranych grup podwyższonego ryzyka przedstawiona w publikacji Mangen 2015 różni się od charakterystyki populacji wnioskowanej. Co ważne, dane z publikacji Mangen 2015 posłużyły do określenia wielkości populacji docelowej, zatem związana z nimi niepewność może wpływać bezpośrednio na wyniki analizy wpływu na budżet.
- Model wnioskodawcy nie uwzględnia możliwości pojawienia się konkurencji na rynku w ciągu 15 lat od objęcia refundacją, co jest jednak założeniem konserwatywnym.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki skrajnych wariantów analizy podstawowej. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowano przyjmując graniczne wartości z obliczonego zakresu liczebności populacji docelowej. Wykorzystano w tym celu alternatywne założenia o dystrybucji pacjentów w obrębie grup ryzyka. Opis skrajnych wariantów scenariusza nowego znajduje się w rozdz. 2.2.2 AWB wnioskodawcy.

Dla przejrzystości, wyniki każdego z trzech wariantów analizy przedstawiono jako sumę wydatków ponoszonych w ciągu 15 lat objętych horyzontem czasowym AWB. Wartości pochodzą z arkusza obliczeniowego wnioskodawcy.

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet w całym horyzoncie czasowym analizy– warianty podstawowy, minimalny i maksymalny (na podstawie AWB wnioskodawcy)

Wariant	Koszty inkrementalne w całym horyzoncie analizy [mln PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS (zmiana)*	z RSS (zmiana)	bez RSS (zmiana)	z RSS (zmiana)
Podstawowy	[redacted]			
Minimalny	[redacted]			
Maksymalny	[redacted]			

* zmiana wyrażona względem scenariusza podstawowego

Dodatkowo przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych założeń dotyczących wartości parametrów kosztowych, klinicznych i populacyjnych. Wyniki oraz szczegółowe omówienie założeń znajdują się w rozdziale 2.6 AWB wnioskodawcy. Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ w całym horyzoncie czasowym miało:

[redacted]

Z perspektywy wspólnej największe zmiany wyników względem analizy podstawowej spowodowało:

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała krytycznych ograniczeń i błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Dane NFZ pozyskane przez AOTMiT wskazują, że szacunkowa liczba osób do zaszczepienia w 1. roku po objęciu szczepionki Prevenar 13 refundacją może wynieść ok. 3,33 mln osób, z tym że należy zwrócić uwagę, ze jest to wariant minimalny (szczegóły rozdz. 3.3.) Jest to liczba o ok 5% większa niż określona przez wnioskodawcę (ok. 3,17 mln w 1. roku), choć warto dodać, że dane NFZ-AOTMiT nie obejmują osób po 65. roku życia z jatrogenną immunosupresją, ujętą we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym zdecydowano odstąpić od obliczeń własnych z jednoczesnym zastrzeżeniem, że niekompletność danych NFZ można uznać za ograniczenie w ocenie wielkości populacji docelowej.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Prevenar 13 nastąpi

Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały zmienność wyników nieprzekraczającą w ujęciu sumarycznych wydatków ponoszonych we wszystkich latach.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano szereg ograniczeń,

Z uwagi na wykorzystanie danych kosztowych pochodzących z analizy ekonomicznej, ograniczenia przedstawione w rozdz. 5 AWA mają zastosowanie również do niniejszej analizy wpływu na budżet.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Prevenar 13 we wskazaniu profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.05.2021 przy zastosowaniu słów kluczonych Prevenar 13/ PCV13. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (PBAC 2016, HAS 2019), i 1 rekomendację ZN 2016 negatywną dla wskazana profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku 65-74 lat, natomiast pozytywną dla populacji z podwyższonym ryzykiem zakażeń pneumokokowych w wieku 65-74 lat. W rekomendacjach pozytywnych HAS 2019 oraz ZN 2016 wskazano na korzyść kliniczną szczepienia u osób starszych oraz w wieku 65-74 lat z chorobami współwystępującymi zwiększającymi ryzyko chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*. Według rekomendacji PBAC z 2016 r. u osób starszych zalecono stosowanie PCV13 w miejsce dotychczas stosowanej szczepionki PPV23 z uwagi na wyższą efektywność kosztową. Natomiast, zgodnie z rekomendacjami PBAC 2019 harmonogram szczepień przeciwko pneumokokom powinien objąć zarówno szczepionkę PCV13 jak i PPV23, jako interwencje o akceptowalnej efektywności kosztowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Prevenar 13

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019 (Francja)	Czynne uodpornianie dorosłych w wieku 18 lat i więcej oraz u osób starszych, w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez *S. pneumoniae.*	Rekomendacja **pozytywna** Uzasadnienie Według Komisji szczepionka Prevenar 13 przynosi znaczącą korzyść kliniczną (fr. *Sevice Medical Rendu*) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób w wieku 18 lat i starszych, którym zaleca się szczepienie (dorośli z obniżoną odpornością i dorośli z jedną z chorób lub stanów zdrowia predysponujących do wystąpienia zakażenia pneumokokami). Ponadto, w opinii zaznaczono konieczność połączenia szczepienia PCV13 z nieskoniugowaną szczepionką VPP23 w celu zwiększenia pokrycia serotypowego oraz brak badań oceniających kliniczną skuteczność tej strategii. Zwrócono uwagę na zjawisko zastępowalności serotypów obserwowane we Francji od czasu wprowadzenia szczepienia Prevenarem 13 – wzrost przypadków spowodowanych szczepami serotypów nieobjętych szczepionką. Inne zalecenia Komisja podkreśla znaczenie monitoringu epidemiologicznego prowadzonego przez Krajowe Centrum ds. pneumokoków (fr. Centre National de Référence des pneumocoques).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2016, aktualizacja 2019 (Australia)	Czynne uodpornianie dorosłych powyżej 70 lat, którzy nie są rdzennymi mieszkańcami oraz w wieku powyżej 50 lat dla rdzennych mieszkańców, którzy wcześniej nie przyjmowali szczepienia przeciw pneumokokom, w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez *S. pneumoniae.*	Rekomendacja **pozytywna** w 2016 r. – wykazano wyższą efektywność kosztową szczepionki PCV13 względem PPV23 i zalecono stosowanie PCV13 zamiast PPV23. W 2019 r. PBAC zarekomendował harmonogram szczepień przeciwko pneumokokom obejmujący zarówno szczepionkę PCV13 jak i PPV23, jako interwencje o akceptowalnej efektywności kosztowej. Wg zaleceń w Narodowym Programie Szczepień powinni zostać szczepieni: – Wszyscy zdrowi dorośli nie będący rdzennymi mieszkańcami oraz mieszkańcy wysp Cieśniny Torresa w wieku ≥ 70 lat: PCV13 (pojedyncza dawka); – Wszyscy dorośli Aborygeni i mieszkańcy wysp Cieśniny Torresa w wieku ≥ 50 lat: PCV13 (pojedyncza dawka) i PPV23 (dwie kolejne dawki w odstępie około pięciu lat); – Wszystkie osoby w wieku ≥ 5 lat z nowo zdiagnozowanym stanem chorobowym powodującym bardzo wysokie ryzyko zakażenia pneumokokami: PCV13 (pojedyncza dawka) i PPV23 (dwie kolejne dawki w odstępie około pięciu lat).
ZN 2016 (Holandia)	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku 65-74 lat.	Rekomendacja **negatywna dla wnioskowanego wskazania.** Rekomendacja **pozytywna** dla populacji z podwyższonym ryzykiem w wieku 65-74 lat. Prevenar 13 (PCV13) powinien być włączony do podstawowego koszyka świadczeń tylko wtedy, gdy profilaktyka jest wyraźnie wskazana. Oznacza to, że musi istnieć wyraźnie zwiększone ryzyko w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka, takie jak choroby współistniejące. Uzasadnienie Prevenar 13 wykazuje skuteczność w zakresie zapobiegania chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc wywołane przez S. pneumoniae u dorosłych w wieku od 65 do 74 lat. W badaniu wysokiej jakości z udziałem osób starszych w wieku od 65 do 74 lat o niskim lub średnim ryzyku zakażenia pneumokokami wykazano, że PCV13 jest skuteczny w względem placebo w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej. PCV13 ma akceptowalny profil bezpieczeństwa.

HAS – Haute Autorité de Santé; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; ZN – Zorginstituut Nederland

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo			
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			

Państwo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Litwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łotwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wie ka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Prevenar 13 jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W większości przypadków nie podano informacji o poziomie finansowania. Zgodnie z powyższym zestawieniem, . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.03.2021 r., znak PLR.4500.542.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 22.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna), zawiesina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN 05909990737420

we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

Według ChPL zarejestrowane wskazania dla szczepionki Prevenar 13 są następujące:

Czynne uodpornienie 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 uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniae u dorosłych w wieku ≥18 lat i osób w podeszłym wieku.

Stosowanie szczepionki Prevenar 13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae to bakteria odpowiedzialna za choroby pneumokokowe, a także wiodący czynnik zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych i sepsy u ludzi. Pneumokoki wywołują przede wszystkim zapalenie płuc u dorosłych i odpowiadają za 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego u osób dorosłych w Polsce. (…) Patogen jest również najczęściej odpowiedzialny za pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP).

Inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHP) to: zapalenie opon mózgowych, posocznica, zapalenie płuc z bakteriemią.

Alternatywne technologie medyczne

W obrocie na rynku krajowym znajdują się trzy szczepionki przeciw pneumokokom: Synflorix, Prevenar 13 i Pneumovax 23, z czego Synflorix nie jest zarejestrowana do stosowania u osób dorosłych. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia w sprawie leków refundowanych, żadna z nich nie jest finansowana ze środków publicznych w populacji pacjentów powyżej 65. roku życia.

Biorąć pod uwagę, że większość aktualnych wytycznych klinicznych rekomendują podawanie skoniugowanej szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności u osób w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka, a następnie uzupełnienie szczepienia preparatem Pneumovax 23, Wnioskodawca jako komparator wybrał placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki Prevenar 13 u osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, kontrolowane placebo badanie CAPiTA (ang. Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń S. pneumoniae, w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Do niniejszego przeglądu włączono wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*. Dodatkowo do przeglądu włączono 2 badania kliniczno-kontrolne, w których dostępne były dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia S. pneumoniae (McLaughlin 2018 , Prato 2018). Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano badania o różnym typie, nie przeprowadzono metaanaliz wyników.

Do analizy włączono także 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Berild 2020) oraz dwa opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego (McLaughlin 2019 i raport Winje 2019).

Dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę nie uwzględniają wszystkich wskazań z podanych grup ryzyka wymienionych we wniosku refundacyjnym, tj. w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono pacjentów z implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami. Dodatkowo w przypadku pozostałych wskazań tylko niektóre badania lub publikacje uwzględniały pacjentów z grupy wysokiego/umiarkowanego ryzyka (CAPiTA, McLaughlin 2018), natomiast przy części z nich nie określono grup ryzyka (Prato 2018, Berild 2020).

Wyniki analizy skuteczności przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badanie RCT CAPiTA) w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach umiarkowanego ryzyka (zdef. występowaniem choroby serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź nie leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu) po 4 do 5 latach obserwacji w populacji per-protocol i mITT wskazują na istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanych serotypami szczepionkowymi (skuteczność, rozumiana jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia PZP wyniosła od 31,8% do 40,3%). Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia wykazano także w populacji mITT w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym S. pneumoniae (skuteczność rozumiana jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia pneumokokowego PZP wyniosła 22,5%), natomiast w przypadku oceny skuteczności PCV13 w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym S. pneumoniae nie odnotowano różnicy statystycznie istotnej względem grupy przyjmującej placebo.

W ocenie ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka, istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia odnotowano jedynie w zapobieganiu wszystkim klinicznie potwierdzonym PZP (skuteczność wyniosła 8,4%). W przypadku oceny skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszego i wszystkich potwierdzonych radiologicznie epizodów PZP oraz pierwszego klinicznie potwierdzonego epizodu PZP nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia wykazano także w zapobieganiu IChP (spowodowanej serotypami szczepionkowymi a także bez względu na serotyp, skuteczność wyniosła od 51,0% do 76,9%) w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka.

Z kolei w ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu zgonom (z jakiejkolwiek przyczyny, związanym z zakażeniem lub zarażeniem lub z ostrą infekcją dróg oddechowych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat umiarkowanego ryzyka (szczepienie PCV13 wiązało się ze zmniejszeniem częstości zgonów o około 22%).

W kohorcie 139 pacjentów w wieku ≥ 65 lat, u których wystąpiło PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi, odnotowano istotną statystycznie wyższą skuteczność szczepienia PCV13 w porównaniu do placebo w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi: u pacjentów z jakimikolwiek chorobami współistniejącymi, a także u pacjentów z chorobą serca, cukrzycą i palących. Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi u pacjentów z chorobą płuc, w powyższej kohorcie podczas badania CAPiTA.

Z kolei w kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA w wieku ≥ 65 lat, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej, odnotowano istotną statystycznie wyższą skuteczność szczepienia PCV13 w porównaniu do placebo w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu przez S. pneumoniae u pacjentów z potwierdzoną cukrzycą zarówno w populacji per-protocol jak i mITT. Natomiast przy ocenie skuteczności PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu przez S. pneumoniae u pacjentów z potwierdzoną chorobą układu oddechowego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (zarówno w populacji per-protocol jak i mITT).

Należy jednak zauważyć, że odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka w badaniu CAPiTA wyniósł 49%, ponadto w analizie nie uwzględniono pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Badania kliniczno-kontrolne dot. skuteczności praktycznej PCV13: Prato 2018 i McLaughlin 2018 również wskazują na skuteczność PCV13 przeciwko PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi, jednakże przedstawione dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (obliczona skuteczność wyniosła od 33% do 73%). Należy też zauważyć, że w badaniu Prato 2018 nie określono łącznego odsetka pacjentów z ≥ 1 chorobą współistniejącą/czynnikiem ryzyka, z kolei w badaniu McLaughlin 2018 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, 14% - PCV13 i 3% - jednocześnie PCV13 i PPSV23. W badaniu Prato 2018 odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 – 11%. W związku z powyższymi ograniczeniami trudno jest na podstawie dostępnych dowodów wyciągać wnioski o skuteczności PCV13 we wszystkich wnioskowanych wskazaniach w grupach umiarkowanego i wysokiego ryzyka.

Informacje z dowodów wtórnych (Berild 2020) w większości potwierdzają wyniki AKL, jednakże obserwowana skuteczność PCV13 jest nieco niższa w pojedynczych publikacjach (w jednym z włączonych badań Vila-Corcoles 2018 nie wykazano żadnego ochronnego efektu szczepionki PCV13 w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiejkolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat, w drugim - Kolditz 2018 wyniosła ona 11%), należy też podkreślić, że w przeglądzie Berild 2020 wykluczono badania, które obejmowały tylko pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej. W opracowaniu McLaughlin 2019 skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3, oszacowana na podstawie skumulowanych danych z trzech badań, wyniosła 52,5%. W Chilson 2020 odpowiedzi w stężeniu przeciwciał na szczepienie PCV13 u osób z obniżoną odpornością i wysokiego ryzyka IPD były zmienne i ogólnie niższe w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, jednakże w opinii autorów obawy dot. immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki nie zostały potwierdzone. Ograniczeniem uzyskanych wyników w Chilson 2020 są różnice w sposobie pomiaru punktów końcowych stosowanych w badaniach do pomiaru immunogenności (np. różny próg stężenia przeciwciał).

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio obie dostępne w Polsce szczepionki przeciwko pneumokokom: PCV 13 i PPSV23. Dowody wtórne (Berild 2020) wskazują na skuteczność zarówno PCV 13 jak i PPSV23 w zapobieganiu zapaleniom płuc typu szczepionkowego. Według Winje 2019 zarówno PPSV23, jak i PCV13 są porównywalnie skuteczne w zapobieganiu wszystkim typom inwazyjnej choroby pneumokokowej. Skuteczność szczepionki PPV23 była wyższa w badaniach klinicznych niż w badaniach obserwacyjnych, prawdopodobnie z uwagi na krótszy czas obserwacji. Wydaje się, że PCV13 zapewnia lepszą ochronę niż PPSV23 przed inwazyjną chorobą pneumokokową typu szczepionkowego (serotypy wspólne dla PCV13 i PPSV23). Obie szczepionki wykazywały też ogólnie niższą skuteczność wraz z upływem wieku pacjentów w grupach z chorobami współistniejącymi w porównaniu z grupami bez znanego ryzyka. Z wyjątkiem jednego badania kliniczno-kontrolnego z wysoką oszacowaną skutecznością, obie szczepionki nie wykazały istotnej skuteczności w grupach z obniżoną odpornością w porównaniu z placebo.

Na podstawie wyników analiz post-hoc badania CAPiTA stwierdzono, że skuteczność PCV13 pojawiła się wkrótce po szczepieniu i utrzymywała się przez cały czas trwania badania (prawie 4 lata). Jednakże liczby przypadków zapalenia płuc w czwartym roku były niskie i potencjalnie niewystarczające, aby wykazać zanik efektu. Należy też zwrócić uwagę na zjawisko zastępowalności serotypowej występujące po przyjęciu szczepionki, ujawniające się pojawiającymi się w populacji szczepionej serotypami innymi niż zawarte w PCV13.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na bezpieczny profil zdarzeń niepożądanych, większość z nich dotyczy zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji: znamiennie częściej w grupie pacjentów stosujących szczepionkę PCV13 w porównaniu z grupą placebo występowały: jakakolwiek reakcja miejscowa; zaczerwienienie (jakiekolwiek); ból (jakikolwiek); obrzęk (jakikolwiek); ograniczenie ruchu ramion (jakiekolwiek); z kolei częstość występowania zaczerwienienia, bólu, obrzęku lub ograniczenia ruchu ramion w silnym stopniu była porównywalna w obu grupach pacjentów. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu w grupie otrzymującej PCV13 odnotowano istotnie więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania niż w grupie placebo. Również zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu, istotnie częściej występowały w grupie otrzymującej PCV13 niż w grupie placebo. Częstość występowania zgonów, pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu (dowolnych; serca; żołądkowo-jelitowych; infekcji i zarażeń; urazów, zatruć i komplikacji w trakcie procedury; nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych; układu nerwowego; układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; naczyniowych), a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu była podobna w obu grupach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie szczepionki Prevenar 13 z brakiem szczepienia (PLC).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Prevenar 13 w miejsce braku szczepienia jest , oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł 26 144,06 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz . Wartość ICUR jest większa z perspektywy wspólnej i wynosi 55 106,41 zł/QALY oraz zł/QALY odpowiednio dla scenariusza bez RSS i z RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[14], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 285,20 zł w wariancie bez RSS oraz zł po uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem refundowanego komparatora w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 13 scenariuszy, obejmujących 18 wariantów analizy. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od ok. -46% do 87% w wariancie bez RSS oraz od ok. w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR przyjmował wartości od 14 208,55 zł/QALY do 48 816,39 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz od w wariancie z RSS.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13 w perspektywie NFZ wyniosło 100% zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Głównym ograniczeniem jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla całej populacji, m.in. osób z obniżoną odpornością oraz brak danych dla okresu dłuższego niż 5 lat. Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności szczepionki PCV13 w populacji z wysokim ryzykiem w modelu wykorzystano dane z badania dot. skuteczności szczepionki PCV9 w populacji dzieci bez i z wirusem HIV (Klugman 2003). W modelu założono całkowite zaniknięcie skuteczności po 16-latach od szczepienia w każdej z grup ryzyka.

Należy też zwrócić uwagę na zjawisko zastępowalności serotypowej występujące po przyjęciu szczepionki. Wprowadzenie szczepień PCV13 doprowadziło do spadku zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową, jednak wzrost liczby przypadków IChP związany z pojawiającymi się serotypami innymi niż zawarte w PCV13 w Europie, zagraża długoterminowym korzyściom ze szczepień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Prevenar 13 spowoduje

Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały zmienność wyników nie większą niż w ujęciu sumarycznych wydatków ponoszonych we wszystkich latach.

[14] 155 514 zł/QALY

Do głównych ograniczeń AWB należą: nieuwzględnienie kosztów podania dawek przypominających Prevenar 13 w wybranych grupach pacjentów, pominięcie kosztów szczepionki PPSV23 w scenariuszu nowym, brak odniesienia do zjawiska zamiany dystrybucji serotypów po upowszechnieniu szczepień, brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących dystrybucji grup ryzyka i niepewność związana z wielkością populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (PBAC 2016, HAS 2019), i 1 rekomendację ZN 2016 negatywną dla wskazana profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku 65-74 lat, natomiast pozytywną dla populacji z podwyższonym ryzykiem zakażeń pneumokokowych w wieku 65-74 lat. W rekomendacjach pozytywnych HAS 2019 oraz ZN 2016 wskazano na korzyść kliniczną szczepienia u osób starszych oraz w wieku 65-74 lat z chorobami współwystępującymi zwiększającymi ryzyko chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*. Według rekomendacji PBAC z 2016 r. u osób starszych zalecono stosowanie PCV13 w miejsce dotychczas stosowanej szczepionki PPV23 z uwagi na wyższą efektywność kosztową. Natomiast, zgodnie z rekomendacjami PBAC 2019 harmonogram szczepień przeciwko pneumokokom powinien objąć zarówno szczepionkę PCV13 jak i PPV23, jako interwencje o akceptowalnej efektywności kosztowej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku **(§ 2 Rozporządzenia)**: a) W analizie problemu decyzyjnego (APD) brak jest wyjaśnienia z czego wynikają różnice między wnioskowanymi wskazaniami, a odpowiadającymi im wskazaniami zawartym w Programie Szczepień Ochronnych (PSO), w przypadku szczepień zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Streptococcus Pneumoniae* u osób dorosłych w grupach podwyższonego ryzyka. Jednym z wnioskowanych wskazań jest *uogólniona choroba nowotworowa*, podczas gdy w PSO to wskazanie zawężono do *uogólnionej choroby nowotworowej związanej z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią*. Ponadto w PSO nie wyszczególniono wskazania *przeszczep narządu litego*.	**TAK**	Według wnioskodawcy: *Ponieważ wnioskowane jest refundowanie szczepionki Prevenar 13® w ramach refundacji aptecznej, a nie w ramach PSO, wskazania te nie muszą być tożsame. Wnioskowane wskazanie zostało ustalone przede wszystkim na podstawie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, (…) oraz aktualnych zalecanych grup pacjentów w PSO na 2021. (…)Tak zdefiniowane grupy pacjentów obejmują osoby dorosłe, u których ryzyko zakażenia pneumokokami jest najwyższe, a szczepienie przeciwko pneumokokom przyniesie największe korzyści. Szczególnie istotne jest uwzględnienie pacjentów onkologicznych. Zgodnie z rekomendacjami IDSA/ASCO, NCCN, NACI szczepienie powinno być przeprowadzone przed rozpoczęciem chemioterapii, innymi lekami immunosupresyjnymi oraz przed splenektomią, kiedy jest możliwe wytworzenie odpowiedniej ochrony przed zakażeniem pneumokokami. W dużym stopniu wnioskowane wskazanie jest tożsame z zapisem w Programie Szczepień Ochronnych dotyczącym zalecanych szczepień przeciw inwazyjnym zakażeniom S. pneumoniae u osób dorosłych. Jednocześnie należy podkreślić, że wg PSO na 2021 rok, szczepienie przeciwko pneumokokom zalecane jest wszystkim osobom w wieku powyżej 50 lat, bez względu na występujące czynniki ryzyka. Tym samym wnioskowane wskazanie w ramach refundacji otwartej jest nieco węższe niż zalecane w PSO.*
b) W APD pominięto informację, że w dniu złożenia wniosku oceniana interwencja znajdowała się na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (na którym to wykazie w dalszym ciągu pozostaje).	**TAK**	Według wnioskodawcy: *Zgodnie z tzw. ustawą antywywozową obowiązkiem wojewódzkich inspektorów farmaceutycznych jest zgłaszanie do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego leków, których brakuje w 5 proc. aptek w danym województwie. Jest to lista leków, środków spożywczych i wyrobów zagrożonych brakiem dostępności a nie niedostępnych. Należy podkreślić, że wnioskodawca we wniosku refundacyjnym deklaruje wysokość dostaw produktu Prevenar 13 ® na potrzeby refundacji aptecznej.*
c) W APD w niewystarczający sposób opisano status refundacyjny wnioskowanej interwencji w Polsce (rozdz. 3.2.1 APD). Niedostatecznie omówiono zasady finansowania szczepienia przez MZ w ramach PSO, w tym nie przedstawiono cen produktu Prevenar 13 uzyskiwanych w przetargach publicznych w roku 2020. Brak również odniesienia się do tego, czy potencjalne finansowanie ocenianej interwencji w ramach otwartego wykazu (refundacja apteczna) u pacjentów powyżej 65 r. ż. We wnioskowanych grupach ryzyka, może wpłynąć na aktualne finansowanie szczepień u dzieci w ramach PSO, w tym dostępność szczepionki na rynku (patrz pkt 1b).	**TAK**	Uzupełniono w APD. Według wnioskodawcy: *Potencjalne finansowanie produktu Prevenar 13® w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu nie wpłynie na finansowanie szczepień dzieci w ramach PSO. Wnioskodawca we wniosku deklaruje wysokość dostaw na potrzeby refundacji aptecznej, a odrębnie składając oferty w przetargach publicznych do realizacji szczepień dzieci w ramach PSO.*

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
d) W analizach uwzględniono nieaktualne Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz.U. z 2012 r., poz. 388).	**TAK**	Uzupełniono.
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania **(§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)**. W analizie w niewystarczający sposób przedstawiono opis potencjalnej technologii alternatywnej – szczepionki Pneumovax 23 (PPSV23), w tym nie podano jej ceny. Wyczerpujący opis technologii, która została odrzucona przez wnioskodawcę jako komparator, jest niezbędny, biorąc pod uwagę, że Program Szczepień Ochronnych nie doprecyzowuje, jaka szczepionka powinna być zastosowana w szczepieniach zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Streptococcus pneumoniae* u pacjentów powyżej 65 r .ż. we wnioskowanych grupach ryzyka. PSO nie odnosi się również do sekwencji szczepień wskazywanej w części wytycznych klinicznych, na które powołano się w analizie (rozdz. 4.1 APD).	**TAK**	Według wnioskodawcy: [redacted] *U osób w wieku ≥ 65 lat z co najmniej umiarkowanym ryzykiem choroby pneumokokowej, zalecane jest szczepienie najpierw PCV13, a w następnej kolejności PPSV23. Podanie szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności gwarantuje wysoką odpowiedź immunologiczną na serotypy w niej zawarte. Z wytycznych praktyki klinicznej wynika więc, że szczepionki PCV13 i PPSV23 uzupełniają się.*
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):		
3. Analiza podstawowa AE i BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyf kacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii **(§ 5 ust. 2 pkt 7 oraz § 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia)**. a) W AE wnioskodawcy wskazano, że: dane wejściowe do modelu zamieszczono w arkuszu „Dane do AW" pl ku Excel dołączonym do wniosku (s. 45 AE). Tymczasem w modelu elektronicznym brak jest arkusza "Dane do AW". Nie odnaleziono również arkusza z danymi wejściowymi wykorzystanymi w analizie wrażliwości, a model nie zawiera analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla warunków polskich (dostępna jest tylko domyślna analiza wrażliwości oryginalnego modelu zaimplementowanego przez wnioskodawcę).	**TAK**	Dostarczono odpowiedni arkusz kalkulacyjny.
b) Wnioskodawca w AE powołuje się na dane z 2019 r. przekazane przez NFZ: *Zestawienie kosztów zamieszczono w Tab. 29. Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w pliku MS Excel dołączonym do wniosku* (s. 35 AE). Jednak w modelu elektronicznym dołączonym do wniosku nie odnaleziono tych danych.	**TAK**	Dostarczono odpowiedni arkusz kalkulacyjny.
c) Wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy w AE, określony jako do 100. r. ż., jednak w modelu elektronicznym domyślna wartość horyzontu czasowego wynosi 82 lata.	**TAK**	Wyjaśniono. *Model szacuje koszty i efekty zdrowotne w horyzoncie dożywotnim, tj. maksymalnie do 100. r.ż. pacjenta. Tym samym maksymalnie pacjent może być modelowany przez 82 lata (100 lat – 18 lat).*
d) W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym koszty leczenia chorób zostały oszacowane przy założeniu skuteczności szczepień obserwowanej w praktyce klinicznej (badanie McLaughlin 2018) oraz częstości występowania zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej na podstawie danych z Europy (35%, Welte 2012) (s. 28 BIA), natomiast w modelu elektronicznym BIA Wnioskodawcy nie odnaleziono arkusza z analizą wrażliwości.	**TAK**	Wskazano odpowiednie arkusze i komórki w arkuszu obliczeniowym wnioskodawcy.
e) Wg modelu BIA wyszczepialność na poziomie 100% zostaje osiągnięta w populacji docelowej w 10. roku horyzontu czasowego analizy (arkusz „Wyniki"). Natomiast zgodnie z arkuszem „Obliczenia" (komórki M57-Q77) między 11. a 15. rokiem horyzontu czasowego w scenariuszu nowym, populacja zaszczepiona obejmuje oprócz osób w wieku 65 lat – wchodzących do kohorty, także osoby	**TAK**	Wyjaśniono. *Po osiągnięciu 100% wyszczepialności w 10. roku analizy co roku występuje napływ nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do szczepienia co wynika ze starzenia się populacji.*

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
w wieku 75 lat oraz populację 85+. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono odpowiedniego uzasadnienia przyjęcia w modelu takich parametrów.		
4. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby **(§ 5 ust. 8 Rozporządzenia)**. Wnioskodawca nie przeprowadził systematycznego przeglądu wartości bazowych użyteczności dla zdrowej populacji. Jako źródło danych wybrano publ kację Golicki 20154 przedstawiającą wartości użyteczności mierzone kwestionariuszem EQ-5D-3L. Nie uzasadniono brak uwzględnienia wartości użyteczności mierzonych kwestionariuszem EQ-5D-5L przedstawionych w publikacji Golicki 2017.	**TAK**	*Analizę ekonomiczną uzupełniono o przegląd wartości bazowych użyteczności dla zdrowej populacji*
5. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania **(§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).** Wariant minimalny i maksymalny BIA został oparty na zmianie dystrybucji grup ryzyka względem wariantu najbardziej prawdopodobnego. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusz, *w którym koszty leczenia chorób zostały oszacowane przy założeniu skuteczności szczepień obserwowanej w praktyce klinicznej (badanie McLaughlin 2018) oraz odsetka ZP o etiologii pneumokokowej na podstawie danych z Europy (35%, Welte 2012)* (s. 28 BIA). a) Nie przeanalizowano wpływu niepewności związanej m.in. z następującymi parametrami: - prognozą zmian ludności wg GUS; - ceną szczepionki Prevenar 13 dostępnej w aptece – koszt pełnopłatnej szczepionki w scenariuszu istniejącym określono na podstawie informacji zamieszczonej [redacted] (s. 26 BIA); - wyszczepialnością zarówno w scenariuszu aktualnym oraz nowym.	**TAK**	Uzupełniono wymagane obliczenia.
b) W scenariuszu istniejącym oraz nowym uwzględniono wyłącznie wyszczepialność PCV13, nie uwzględniono natomiast wyszczepialności szczepionką PPSV23. Tymczasem wg APD Wnioskodawcy: (…) [redacted] (…) (s. 11 APD).	**NIE**	W odpowiedzi wnioskodawcy odniesiono się do aktualnych danych sprzedażowych stanowiących tajemnicę handlową wnioskodawcy, niemniej jednak udziały szczepionki PPSV23 nie zostały uwzględnione w obliczeniach przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet.
6. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 **(§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)**: W BIA nie odniesiono się do kwestii, czy potencjalne finansowanie ocenianej interwencji w ramach otwartego wykazu (refundacja apteczna) u pacjentów powyżej 65 r. ż. we wnioskowanych grupach ryzyka, może wpłynąć na finansowanie w ramach PSO w tych grupach pacjentów i jakie to miałoby znaczenie dla płatn ków. Oceniana interwencja znajduje się na wykazie szczepień zalecanych w ramach PSO dla wnioskowanych grup pacjentów i nie jest finansowana ze środków publicznych w tej populacji. Jeśli pozytywnej decyzji refundacyjnej towarzyszyłoby ujęcie ocenianej interwencji jako szczepienia obowiązkowego w ramach PSO, skutkowałaby to finansowaniem zarówno ze strony NFZ (refundacja apteczna) jak i ze strony MZ (przetargi publiczne). W BIA należy się odnieść do możliwości zaistnienia takiej sytuacji i jej wpływu na koszty ponoszone przez płatników.	**TAK**	Odniesiono się do uwagi AOTMiT. *Uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej nie jest równoznaczne ze zmianą zapisów PSO czego przykładem jest szczepionka na grypę. Szczepionka na grypę nadal jest szczepionka zalecaną w PSO pomimo uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej (refundacja apteczna). Nie odnaleziono przesłanek wskazujących na planowaną zmianę zapisów PSO w kontekście szczepienia populacji docelowej przeciw pneumokokom.*

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego: brak niezgodności.

Analiza kliniczna: populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku (nie uwzględniono wszystkich wnioskowanych wskazań i grup ryzyka).

Analiza ekonomiczna: brak niezgodności.

Analiza wpływu na budżet: brak niezgodności.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Berild 2019 Berild 2020	J. D. Berild et al., A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Efectiveness and Ecacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population; Pathogens 2020, 9, 259; https://www.mdpi.com/2076-0817/9/4/259
Blommaert 2016	A. Blommaert et al., Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation. In: Centre BHCK, ed. Health Technology Assessment, KCE Report 274. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre, 2016 https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_274C_Short-Report_Pneumococcal.pdf
Bonten 2015	M. J .M. Bonten et al., Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults; N Engl J Med 2015; 372:1114-1125; https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1408544
Chilson 2020	E. Chilson et al., Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence; Human Vaccines & Immunotherapeutics 2020, VOL. 16, NO. 11, 2758–2772; https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1735224
Djennad 2018	A. Djennad et al., Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. EClinicalMedicine 2018, 6, 42–50; https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(18)30062-2/fulltext
Dominguez 2017	À. Domínguez et al., Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain; PLoS ONE 2017, 12, e0171943; https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171943
Falkenhorst 2017	G. Falkenhorst et al., Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (ppv23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2017;12 (1) (no pagination)(e0169368) https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169368
Gessner 2019b	B. D. Gessner et al., A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands; Vaccine 37 (2019) 5777–5787; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18307631?via%3Dihub
Huijts 2017a	S. M. Huijts et al., Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly; Vaccine 35 (2017) 4444–4449; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17301512?via%3Dihub
Jackson 2013	L. A. Jackson et al., Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older; Vaccine 31 (2013) 3594– 3602; https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1408544
Jackson 2013a	L. A. Jackson et al., Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults; Vaccine 31 (2013) 3577– 3584; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13005872?via%3Dihub
Kim 2019	J. H. Kim et al., Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study. Vaccine 2019, 37, 2797–2804; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1930458X?via%3Dihub
Kolditz 2018	M. Kolditz et al., Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Incidence of All-cause Pneumonia in Adults Aged ≥60 Years: A Population-based, Retrospective Cohort Study; Clinical Infectious Diseases® 2019;68(12):2117–9; https://academic.oup.com/cid/article/68/12/2117/5194155
Kondo 2018	K. Kondo et al., Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vaccine for pneumonia among the elderly-Selection of controls in a case-control study. Vaccine 2017, 35, 4806–4810; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17309015?via%3Dihub
Lopardo 2018	G. Lopardo et al., Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older Argentinean adults: a test-negative design. Sociedad Argentina de Medicina – XXVI Congreso Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina; November 2018. (abstrakt)
McLaughlin 2018	J. M. McLaughlin et al., Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design; Clinical Infectious Diseases® 2018;67(10):1498–506; https://academic.oup.com/cid/article/67/10/1498/5000157

McLaughlin 2019	J. M. McLaughlin et al., Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis; Vaccine 37 (2019) 6310–6316; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19311351?via%3Dihub
Ouldali 2020	N. Ouldali et al., Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study; Lancet Infect Dis 2020; 21: 137–47; https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30165-1/fulltext
Patterson 2016	S. Patterson et al.., A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults); Trials in Vaccinology 5 (2016) 92–96; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879437816300092?via%3Dihub
Prato 2018	R. Prato et al., Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case–control study in a 2-year prospective cohort; BMJ Open 2018;8:e019034; https://bmjopen.bmj.com/content/8/3/e019034
Suaya 2018	J. A. Suaya et al., Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults; Vaccine 36 (2018) 1477–1483; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18300987?via%3Dihub
Suzuki 2017	M. Suzuki et al., Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study; Lancet Infect. Dis. 2017, 17, 313–321; https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30049-X/fulltext
van Werkhoven 2015	C. H. van Werkhoven et al., The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly; Clinical Infectious Diseases® 2015;61(12):1835–8; https://academic.oup.com/cid/article/61/12/1835/337761
Vila-Corcoles 2018	A. Vila-Corcoles et al., Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia amongmiddle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study; BMC Infectious Diseases (2018) 18:196; https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3096-7
Webber 2017	C. Webber et al., Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). Vaccine. 2017 Mar 1;35(9):1266-1272; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17300816?via%3Dihub
Winje 2019	B. A. Winje et al., Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in elderly – an update of the literature; The review is a collaboration between Public Health Institutes in Norway, Sweden and Denmark; Norwegian Institute of Public Health 2019; https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/pneumococcal-vaccines-in-elderly-publisert.pdf
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTHiT/PALG 2018	Hus I. i inni. Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG. Acta Haematologica Polonica 2018. https://content.sciendo.com/view/journals/ahp/49/3/article-p93.xml?product=sciendo
PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. https://cukrzyca.info.pl
ACIP 2019	Matanock A. et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report. Listopad 2019. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6846a5-H.pdf
AST 2019	Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious dis-eases community of practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13563. doi: 10.1111/ctr.13563. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: Clin Transplant. 2020 Mar;34(3):e13806.
EBMT Handbook 2019	Carreras, Enric, et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.(2019): 702. https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
ECIL 2017	Lehrnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Con-ference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019 Jun;19(6):e200-e212. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5

ESMO 2015, aktualizacja 2017	Eichhorst, Barbara, et al. "Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 26.suppl_5 (2015): v78-v84. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia ESMO Guidelines Committee. "eUpdate–Chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations." (2017). https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations
GOLD 2021	Global Initiavie for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Manage-ment, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
HAS 2019	HAS. Commission de la transparence Avis 5 juin 2019. PREVENAR 13 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16267_PREVENAR_13_PIC_EI_pneumonieAD_Avis3_CT16267.pdf
KDIGO 2012	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, KDIGO, Volume 3, Issue 1, January 2013, https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
NACI 2016	Pneumococcal vaccine: Canadian Immunization Guide. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a10
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections 2020. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457
PBAC 2019	PBAC. Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. Cost-effectiveness review of pneumococcal vaccines for the National Immunisation Program (NIP) https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cer-pneumococcal-psd-july-2019.pdf
PSO 2021	Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 z dnia 22 grudnia 2020 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf
PTN AIDS 2019	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2019. http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2019-final.pdf
PTT 2018	Durlik M. et al., Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, Wydawca: Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa, grudzień 2018, https://ptnefro.pl/index.php/o_ptn/aktualnosci/zalecenia_dotyczace_leczenia_immunosupresyjnego_po_przeszczepieniu_narzadow_unaczynionych
WHF 2019	Ferreira J. P, i in. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. Gloal Heart. 2019; 14(3):197-214, https://www.world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2019/09/WHF-Heart-Failure-Roadmap.pdf
WHO 2019	Summary of WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization (updated September 2020) https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pneumococcus/en/
Zawodowo zaszczepieni - rekomendacje 2020	Pracodawcy Rzeczpospolitej Polskiej. Zawodowo zaszczepieni - rekomendacje 2020 https://pracodawcyrp.pl/upload/files/2021/04/raport-zawodowo-zaszczepieni-final-www-skompresowany.pdf
ZN 2016	Zorginstituut Nederland. GVS-advies 13-valent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar® 13) bij vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar. 19.01.2016 r. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/01/19/13-valent-geconjugeerd-pneumokokkenvaccin-prevenar-13-bij-vaccinatie-van-ouderen-vanaf-65-tot-en-met-74-jaar (dostęp: 25.05.2021 r.)

Pozostałe publikacje

AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport na potrzeby przy-gotowania rekomendacji dotyczącej wyboru szczepionki przeciw zakażeniom Streptococcus pneumoniae do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/RPT/OT.4320.17.2019_szczepienionka%20pneumokoki_Synflorix_Prevenar13_28.01_BIP.pdf (dostęp: 25.05.2021 r.).
Bennett 2000	Bennett JE, Sumner W, 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for out-comes of occult bacteremia. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Jan;154(1):43-8.
Beutels 2006	Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococ-cal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE re-ports 33C (D/2006/10.273/53).
ChPL Pneumovax 23	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumovax 23 (aktualizacja: 9.07.2019 r.) https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (dostęp: 20.05.2021 r.)

ChPL Prevenar 13	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumovax 23 (aktualizacja: 8.01.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.05.2021 r.)
DGL 2020a	Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień
DGL 2020b	Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-listopad 2020
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ 2015; 125 (1-2).
GUS 2014	Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html (dostęp: 20.05.2021 r.)
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2020) https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html#archive (dostęp: 20.05.2021 r.)
Hanquet 2018	Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corco-ran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Latasa P, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Whittaker R, Pastore Celentano L, Savulescu C; SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: impli-cations for adult vaccination. Thorax. 2019 May;74(5):473-482.
Hryniewicz 2016	Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
Instytut PWN 2019	http://www.instytutpwn.pl/aktualne-dane-dotyczace-skutecznosci-skoniugowanych-szczepionek-przeciw-pneumokokom/
Jahnz-Różyk 2010	Jahnz-Rózyk K. [Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland]. Pol Merkur Lekarski. 2010 Jul;29(169):37-40.
Klugman 2003	Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1341-8.
KOROUN 2019	Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiewska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Waśko I, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2019 roku (dane KOROUN), 2020 http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf (dostęp: 25.05.2021 r.)
Mangen 2013	Mangen MJ, Bonten MJ, de Wit GA. Rationale and design of the costs, health status and outcomes in community-acquired pneumonia (CHO-CAP) study in elderly persons hospitalized with CAP. BMC Inf Dis 2013;13:597.
Mangen 2015	Mangen MJ, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. Eur Respir J. 2015 Nov;46(5):1407-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160871/ (dostęp: 20.05.2021 r.)
Marbaix 2018	Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. PLoS One. 2018 Jul 6;13(7):e0199427.
MZ 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywie-niowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
NIZP-PZH 2020	Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH https://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/Raport-grypowy_lipiec.pdf (dostęp: 20.05.2021 r.)
Program Szczepień Ochronnych	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf (dostęp: 20.05.2021 r.)

Rekomendacja Prezesa Agencji 12/2020	Rekomendacja nr 12/2020z dnia 11 lutego2020r.Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/REK/RP_12_2020_pneumo_KW_ost_czarna.pdf (dostęp: 21.05.2021 r.)
Rekomendacja Prezesa Agencji 133/2014	Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/REK/RP_133_2014_Prevenar.pdf
Shiri 2019	Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Eco-nomic Evaluations of Interventions. Value Health. 2019 Nov;22(11):1329-1344.
Stanowisko Rady Przejrzystości 12/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/SRP/U_5_34_200203_s_12_pneumokokoi_PSO_zacz.pdf (dostęp: 21.05.2021 r.)
Stanowisko Rady Przejrzystości 154/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/SRP/U_19_298_140526_stanowisko_154_Prevenar_13_ref.pdf (dostęp: 21.05.2021 r.)
Więckowska 2015	Proces leczenia w Polsce analizy i modele Tom II: Kardiologia. Redakcja naukowa Barbara Więckowska Warszawa 2015 r. https://ssl-kolegia.sgh.waw.pl/pl/KES/struktura/IGS-KES/struktura/KUS/publikacje/Documents/2015_5_kardiologiapl20150210.pdf (dostęp: 24.05.2021 r.)
Zlecenie MZ 059/2014	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/2503-zlecenie-059-2014 (dostęp: 21.05.2021 r.)
Zlecenie MZ 191/2019	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6254-zlecenie-191-2019 (dostęp: 21.05.2021 r.)

15. Załączniki

Zał. 1. [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;

Zał. 2. [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza kliniczna, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;

Zał. 3. [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza ekonomiczna, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;

Zał. 4. [redacted] Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021

Zał. 5. [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) wprofilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Analiza racjonalizacyjna, , HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021;

Zał. 6. [redacted], Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, wgrupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, Odpowiedź na informację o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K., Warszawa 2021.