



## Rekomendacja nr 69/2021

z dnia 9 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia 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, wyciekami 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, jatrogeną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego**

**Prezes Agencji rekomenduje** 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, wyciekami 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, jatrogeną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego w ramach nowej grupy limitowej i [REDACTED] pod warunkiem wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.



## Uzasadnienie rekomendacji

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

Analizę kliniczną oparto na 1 randomizowanym badaniu CAPiTA (ang. Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat.

Wzięto pod uwagę wyniki analizy klinicznej, które 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%), a także na istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia w populacji mITT w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym *S. pneumoniae* (skuteczność rozumiana jako zmniejszenie ryzyka wystąpienia pneumokokowego PZP wyniosła 22,5%).

W ocenie ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat umiarkowanego ryzyka, istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia odnotowano w zapobieganiu wszystkim klinicznie potwierdzonym PZP (skuteczność wyniosła 8,4%).

Zważono, że w przypadku części wskazań tylko niektóre badania lub publikacje uwzględniały pacjentów z grupy wysokiego/umiarkowanego ryzyka, natomiast przy części z nich nie określono grup ryzyka. Dodatkowo dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę nie uwzględniają wszystkich wskazań z podanych grup ryzyka wymienionych we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami. Może to stanowić ograniczenie odnośnie do wnioskowania o skuteczności szczepienia w tej populacji. Z drugiej jednak strony oceniany zakres wskazań jest zbieżny ze wskazaniami wyszczególnionymi w przypadku szczepień zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *S. Pneumoniae* u osób dorosłych w grupach podwyższonego ryzyka w Programie Szczepień Ochronnych 2021.

W ocenie uwzględniono, że wnioskowana terapia jest kosztowo użyteczna zarówno z perspektywy płatnika jak i perspektywy wspólnej. Podobnie jak w przypadku analizy klinicznej, 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).

Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Prevenar 13 może wiązać się ze

. Wartość wydatków z budżetu płatnika z jednej strony zależy może od populacji, ale też od tempa i poziomu wyszczepienia. W zależności od ww. czynników można spodziewać się zróżnicowanego wpływu na budżet płatnika i z tego

względu zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewniłby przewidywalność całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Wytyczne kliniczne dotyczące szczepień ochronnych zalecają szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów dorosłych w grupach ryzyka, ale także wszystkim osobom powyżej 50 roku życia, nie wskazując przy tym rodzaju szczepionki.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (PBAC 2016, HAS 2019, ZN 2016) odnosiły się pozytywnie do finansowania ze środków publicznych szczepień u osób starszych oraz w wieku 65-74 lat z chorobami współwystępującymi zwiększającymi ryzyko chorób wywołanych przez *S. Pneumoniae* uzasadniając decyzję korzyścią kliniczną szczepienia. Rekomendacja ZN 2016 odnosiła się negatywnie do refundacji szczepienia we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku 65-74 lat. Natomiast nie jest ta populacja przedmiotem oceny niniejszej rekomendacji.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści kliniczne płynące z finansowania szczepień przeciwko pneumokokom u pacjentów powyżej 65 r.ż z grup ryzyka, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże ze względu na niepewność związaną z wpływem na budżet płatnika, warunkiem pozytywnej rekomendacji jest wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13 walentna), zawieszina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN 05909990737420, dla którego proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDACTED] lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

*S. pneumoniae* stanowi najczęstszą przyczynę pozaszpitalnych zapaleń płuc (PZP) niezależnie 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. 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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Aktualnie, we wnioskowanej populacji, nie jest finansowana ze środków publicznych żadna ze szczepionek przeciw pneumokokom. Dlatego też za komparator należy uznać brak szczepienia, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

- polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B 4,4 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F 2,2 mikrogramy;
- polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F 2,2 mikrogramy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Prevenar 13 jest wskazany w:

- czynnym uodpornieniu 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;
- czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku  $\geq 18$  lat i osób w podeszłym wieku.

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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie*

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do 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  $\geq 65$  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. Okres obserwacji wyniósł średnio 3,97 lat w badaniu podstawowym, analizy post-hoc – do 5 lat z wyjątkiem Suaya 2018 i Huijts 2017a (4 lata). Do badania włączono 84 492 pacjentów. Dokonywano oceny w populacjach:

- mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia, która zakładała równoważny 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 uczestnika w momencie wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej: obejmującą osoby z niedoborem odporności / z obniżoną odpornością albo 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 podejrzanym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* lub czynną gruźlicą.

Dodatkowo do przeglądu włączono 2 badania kliniczno-kontrolne, w których dostępne były dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*:

- McLaughlin 2018 – do badania włączono 2 034 pacjentów;
- Prato 2018 – do badania włączono 266 pacjentów.

Zgodnie z oceną według Cochrane Handbook badanie CAPiTA 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.

#### *Skuteczność kliniczna*

W badaniu CAPiTA wykazano statystycznie istotną wyższość PCV13 nad placebo w zakresie skuteczności ochronnej:

- w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w grupach ryzyka:
  - Pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanego *S.pneumoniae*:
    - pierwszy epizod PZP:
      - per protocol – 32,5% (95%: 3,9; 53,0);
      - mITT – 40,3% (95%: 11,4; 60,2);
    - wszystkie epizody PZP:
      - per protocol – 31,8% (95%: 4,0; 51,9);
      - mITT – 36,5% (95%: 6,9; 57,1);
    - wszystkie epizody pneumokokowego PZP (mITT) – 22,5% (95%: 0,3; 39,8);
  - pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny:
    - wszystkie klinicznie potwierdzone PZP (mITT) – 8,4% (95%: 0,4; 15,8);
  - inwazyjnej choroby pneumokokowej:
    - spowodowanej serotypami szczepionkowymi (mITT) – 76,9% (95%: 42,7; 92,2);
    - bez względu na serotyp (mITT) – 51,0% (95%: 19,4; 70,9);
- w zależności od chorób współistniejących:
  - Pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowany przez *S. pneumoniae* w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowny punkt końcowy podczas badania CAPiTA:
    - Choroba serca (per protocol) – 48,4% (95%: 9,0; 70,8);
    - Cukrzyca (per protocol) – 89,5% (95%: 65,5; 96,8);
    - Palenie tytoniu (per protocol) – 57,4% (95%: 6,9; 80,5);
    - Jakakolwiek choroba współistniejąca (choroba płuc, serca, cukrzyca, choroba wątroby, splenektomia, palenie tytoniu) (per protocol) – 45,3% (95%: 19,9; 62,6);
  - 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:
    - Cukrzyca potwierdzona w dokumentacji medycznej:
      - per protocol – 85,6% (95%: 36,7; 96,7);
      - mITT – 76,3% (95%: 29,6; 92);
- w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w zależności od statusu immunologicznego:
  - pierwszy epizod potwierdzonego VT-CAP:
    - bez zaburzeń odporności (mITT) – 45,16% (95%: 21,79; 61,93);
  - pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI VT-CAP:
    - bez zaburzeń odporności (mITT) – 44,44% (95%: 14,41; 64,48);
  - pierwszy epizod IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi *S. Pneumoniae*:

- bez zaburzeń odporności (mITT) – 75,00% (95%: 41,43; 90,78);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy PCV13 vs PLC w zakresie:

- w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w grupach ryzyka:
  - Pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanego *S.pneumoniae*:
    - pierwszy epizod pneumokokowego PZP;
  - Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny:
    - pierwszy potwierdzony radiologicznie epizod PZP
    - wszystkie potwierdzone radiologicznie PZP
    - pierwszy klinicznie potwierdzony epizod PZP;
  - zgonów:
    - z jakiegokolwiek przyczyny;
    - związanych z zakażeniem lub zarażeniem;
    - związanych z ostrą infekcją dróg oddechowych;
- w zależności od chorób współistniejących:
  - 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;
  - 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;
- w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w zależności od statusu immunologicznego:
  - pierwszy epizod potwierdzonego VT-CAP:
    - z zaburzeniami odporności/immunosupresją
  - pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI VT-CAP:
    - z zaburzeniami odporności/immunosupresją
  - pierwszy epizod IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi *S. Pneumoniae*:
    - z zaburzeniami odporności/immunosupresją

#### Skuteczność praktyczna

W badaniu McLaughlin 2018 skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc z powodu zakażenia serotypami szczepionkowymi w populacji osób w wieku  $\geq 65$  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).

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%) oraz mniej zaszczepionych PCV13 (4,4% (3/68) vs 14,5% (285/1966)).

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%).

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  $\geq 1$  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%).

### Bezpieczeństwo

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, zatruc i komplikacji w trakcie procedury; nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych; układu nerwowego; układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; naczyńowych), 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, znamienne częściej w grupie pacjentów stosujących szczepionkę PCV13 w porównaniu z grupą placebo występowały: jakakolwiek reakcja miejscowa; zaczerwienienie (jakiegokolwiek); ból (jakiegokolwiek); obrzęk (jakiegokolwiek); ograniczenie ruchu ramion (jakiegokolwiek); 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 istotnie 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, zaostrowany 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, zaostrowany uogólniony ból mięśni i nowy uogólniony ból stawów) była zbliżona w obu grupach pacjentów.



### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej dla całej populacji: pacjentów z implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- brak jest danych dla okresu dłuższego niż 5 lat;
- w badaniu Prato 2018 nie określono łącznego odsetka pacjentów z  $\geq 1$  chorobą współistniejącą/ czynnikiem ryzyka;
- 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych 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, wyciekami 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. W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym (35-letni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

Uwzględniając powyższe założenia oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
  - 26 144,06 PLN/QALY – przy braku uwzględnienia RSS;  
[redacted]
- z perspektywy wspólnej:
  - 55 106,41 PLN/QALY – przy braku uwzględnienia RSS;  
[redacted]

Uwzględniając powyższą wartości ICUR cena progowa wynosi:

- 1 285,20 PLN – przy braku uwzględnienia RSS;  
[redacted]

[redacted] należy mieć jednak na uwadze, że została ona wyliczona na podstawie modelu, w którym 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).

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości 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%. Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma natomiast przyjęcie alternatywnych wartości dla skuteczności szczepionki względem ZP i odsetka ZP o etiologii pneumokokowej.

Zgodnie z analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13 w perspektywie NFZ wyniosło 100% zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS.

#### Ograniczenia

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.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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;
- w modelu założono szczepienie 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)**

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

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania wykazującego wyższość PCV13 nad brakiem szczepienia, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji 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, przeprowadzono w 15-letnim horyzoncie czasowym (założono, że pełne wyszczepienie populacji docelowej wystąpi 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) z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*Ograniczenia*

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. Charakterystyka wybranych grup podwyższonego ryzyka przedstawiona w publikacji Mangen 2015 różni się od charakterystyki populacji wnioskowanej, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań gdyż charakterystyka holenderkiej populacji może różnić się od polskiej.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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;
- 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 analizy;
- 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 Mangan 2015 różni się od charakterystyki populacji wnioskowanej. Co ważne, dane z publikacji Mangan 2015 posłużyły do określenia wielkości populacji docelowej, zatem związana z nimi niepewność może wpływać bezpośrednio na wyniki analizy wpływu na budżet.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



#### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji odnoszących się do:

- szczepień przeciwko pneumokokom – ogólnie:
  - Program Szczepień Ochronnych (PSO) 2021;
  - Zawodowo zaszczepieni – rekomendacje 2020 (Polska);
  - World Health Organization (WHO) 2019;
  - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2020;
  - National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2016;
- szczepień przeciwko pneumokokom w zaleceniach dedykowanych wybranym chorobom przewlekłym:
  - przewlekła niewydolność serca:
    - World Heart Federation (WHF) 2019;
  - przewlekła choroba płuc:
    - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021;
  - cukrzyca:
    - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2021;
  - przewlekła niewydolność nerek:
    - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012;
  - zakażenia wirusem HIV:
    - Polskie Towarzystwo Naukowe (PTN) AIDS 2019;
- szczepień przeciwko pneumokokom w zaleceniach dotyczących nowotworów i przeszczepiania tkanek i narządów:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów/ Polish Adult Leukemia Group (PTHiT/PALG) 2018;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017;
- European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) 2017;
- EBMT Handbook 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) 2018;
- American Society of Transplantation (AST) 2019.

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 ogólnościowych 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  $\geq 65$  r.ż. rutynowo zaleca się stosowanie 1 dawki PPSV23. Wytyczne ACIP 2020 zalecają stosowanie PCV13 u osób w wieku  $\geq 65$  lat, które nie mają obniżonej odporności, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego ani implantu ślimakowego i które nie otrzymały wcześniej PCV13, uzależniając 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. Ogólnościowe wytyczne WHF 2019 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zalecają szczepienia, nie doprecyzowują jednak ich rodzaju. Ogólnościowe wytyczne GOLD 2021 dotyczące postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) wskazują, że szczepionki przeciwko pneumokokom są rekomendowane wszystkim pacjentom  $\geq 65$  r.ż. Według tych wytycznych w ogólnej populacji osób  $\geq 65$  r.ż. szczepionka PCV13 wykazała znaczącą skuteczność w redukcji bakteremii i poważnej inwazyjnej choroby pneumokokowej (poziom dowódów: 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. Ogólnościowe wytyczne KDIGO 2012 dotyczące pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zalecają szczepienie przeciwko pneumokokom wszystkim dorosłym pacjentom z zaawansowaną niewydolnością nerek (eGFR o 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 *Streptococcus pneumoniae* (PCV13), a po co najmniej 8 tygodniach szczepionką polisacharydową (PPSV23) w celu poszerzenia spektrum odporności.

W europejskich wytycznych szczepienia przeciwko pneumokokom 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



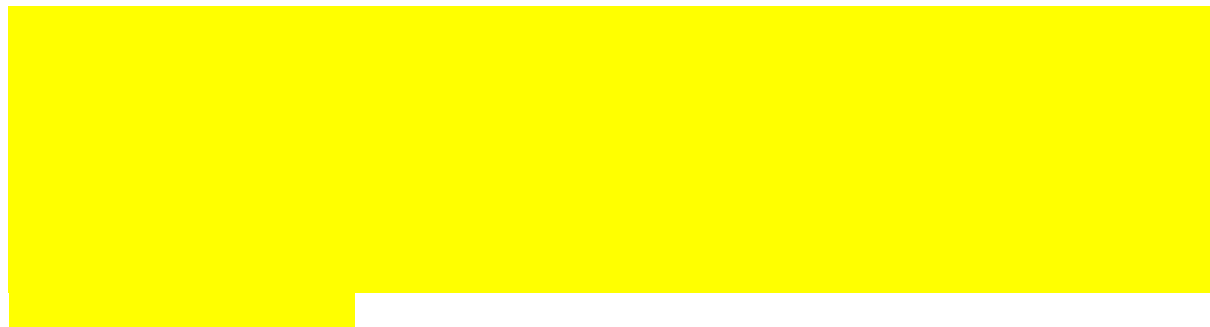
(ECIL 2017). Rekomendowana jest jedna dawka PCV13, a następnie po 8 tygodniach jedna dawka PPSV23. Szczepienia pneumokokom zalecane są również u pacjentów poddanych HSCT, jako rutynowe postępowanie (EBMT Handbook 2019), z tym że liczba zalecanych dawek jest w tym przypadku wyższa niż u pacjentów niepoddanych 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 pneumokokom, 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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- 2 rekomendacje pozytywne:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016;
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2019;
- 1 rekomendację Zorginstituut Nederland (ZN) 2016 negatywną dla wskazania 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.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.542.2021.RB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia 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, wyciekami 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom) w profilaktyce osób powyżej 65 r.ż.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom) w profilaktyce osób powyżej 65 r.ż.
2. Raport nr OT.4230.8.2021. 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, wyciekami 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.