



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Apexxnar
we wskazaniu:
profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób
dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.11.2022

Data ukończenia: 12 stycznia 2023 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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
GMR	stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA
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 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mHR	wieloczynnikowy skorygowany współczynnik ryzyka (multivariable-adjusted hazard ratio)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (modified intention-to-treat)
mVT-CAP	pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba epizodów
N	liczba pacjentów, którzy otrzymali interwencję
NB/NI	niebakteriemiczne/nieinwazyjne
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)
OPA GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA
OPA GMR	stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine)
PCV20	20-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (20-Valent 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
PP	per protocol
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PPSV23	23-walentna szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa (23-Valent 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	pneumokokowe zapalenie płuc
pPZP	pozaszpitalne pneumokokowe 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 2022 r., poz. 2555, 2674)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDS	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 i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36

4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
5.4.	Komentarz Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	49
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1808.2022.3.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Apexxnar, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana), zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod GTIN: 05415062385456;

- Wnioskowane wskazanie:

Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDACTED]

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:

- [REDACTED]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.10.2022 r., znak PLR.4500.1808.2022.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.10.2022 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. 2022 poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Apexxnar, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana), zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod GTIN: 05415062385456

we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.11.2022 r., znak OT.4230.11.2022.ML.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.12.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022. Healthquest.
- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Analiza kliniczna. Warszawa 2022. Healthquest.;
- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Warszawa 2022. Healthquest.;
- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022. Healthquest.;
- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Warszawa 2022. Healthquest.;
- [REDACTED] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED] Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych (OT.4230.11.2022.ML.8). Warszawa 2022. Healthquest.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka Apexxnar nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Natomiast w 2021 roku, w populacji węższej niż wnioskowana, oceniany był produkt leczniczy Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 13-walentna) stosowany w ramach profilaktyki osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej – zlecenie 54/2021 w BIP AOTMiT¹. Produkt leczniczy Prevenar 13 otrzymał wówczas pozytywną opinię Rady Przejrzystości (opinia RP nr 69/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku), jak i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 69/2021 z dnia 9 czerwca 2021 r.), pod warunkiem wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka². Rada Przejrzystości w swojej opinii nie wniosła uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7345-54-2021-zlc>

² [REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Apexxnar jest zarejestrowany we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Wnioskowane wskazanie jest węższe pod [redacted]: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Obecnie zgodnie z PSO 2023 szczepienia przeciw pneumokokom osób dorosłych z grup ryzyka stanowią szczepienia zalecane. Zgodnie z art. 19 ust. 7 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2022 r. poz. 1657 z późn. zm.) *osoba poddająca się zalecanemu szczepieniu ochronnemu ponosi koszty zakupu szczepionki*³.

W przypadku szczepionki 13-walentnej (Prevenar 13) dla osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 50% - jest to jedyna finansowana ze środków publicznych w Polsce szczepionka przeciw pneumokokom. Pozostali pacjenci ponoszą pełne koszty szczepionki. W przypadku pozostałych dostępnych w Polsce szczepionek przeciw pneumokokom (Pneumovax 23 i wnioskowany Apexxnar) świadczeniobiorca ponosi pełne koszty szczepionki.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Apexxnar zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom. W ramach tej grupy aktualnie refundowana jest szczepionka Prevenar 13⁴.

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

³ *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 2022 r. poz. 1657 z późn. zm.) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20082341570/U/D20081570Lj.pdf>

⁴ W przypadku obu szczepionek: Apexxnar i Prevenar 13 podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer.

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 bakterią.

Źródło: AWA Prevenar 13 (OT.4230.9.2021)

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. Wlicza się wśród nich:

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

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

Źródło: Instytut PWN 2019

Zgodnie z danymi KOROUN za 2021 r., w Polsce [] pokrycie serotypem PCV20 w przypadku Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej wyniosło około 75%, natomiast analogiczne pokrycie dla szczepionek PCV13 i PPSV23 wyniosło odpowiednio ok. 60% i 78%.

Źródło: Koroun 2021

Tabela 4. Pokrycie serotypowe szczepionek PCV13, PCV20, PPSV23

Serotyp	PCV13 (Prevenar 13)	PCV20 (Apexxnar)	PPSV23 (Pneumovax 23)
1	■	■	■
2			■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■

Serotyp	PCV13 (Prevenar 13)	PCV20 (Apexxnar)	PPSV23 (Pneumovax 23)
6A	■	■	
6B	■	■	■
7F	■	■	■
8		■	■
9N			■
9V	■	■	■
10A		■	■
11A		■	■
12F		■	■
14	■	■	■
15B		■	■
17F			■
18C	■	■	■
19A	■	■	■
19F	■	■	■
20			■
22F		■	■
23F	■	■	■
33F		■	■

Źródło: *El-Beyrouty 2022*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według najnowszych danych GUS (ludność w 2021 r., stan w dniu 31.12.2022 r.⁵) w Polsce jest 7 175 142 osób. Częściowo są to pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby pneumokokowej. Według raportu wnioskodawcy odsetek osób kwalifikujących się do szczepienia w [redacted] wynosi w przybliżeniu 48%. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez analityków Agencji w AWA Prevenar z 2019 grupa pacjentów [redacted]

Od 2022 r. szczepionka Prevenar 13 jest objęta refundacją, jednak Agencja w momencie powstawania raportu nie dysponowała danymi dotyczącymi liczby osób, u których w 2022 r. zrefundowano szczepienie produktem Prevenar 13.

⁵ Oszacowanie przeprowadzone na podstawie danych przedstawionych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/CustomSelectData.aspx?s=lud&y=2021&t=00> (dostęp 9.01.2023 r.)

⁶ 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, 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 litégo. Przedstawione szacunki nie obejmują pacjentów z jatrogenną immunosupresją, dla której nie odnaleziono korespondujących danych NFZ. (AWA OT.4230.8.2021)

Stanowiska eksperckie

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

W ocenie dr hab. n. med. Sylwii Kołtan, Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 16,7/100 000 osób [redacted] tj. 1189 przypadków na rok inwazyjnej choroby pneumokokowej. Ekspert zaznaczyła, iż większość pneumokokowych zapaleń płuc u dorosłych dotyczy osób [redacted] (75% w 2017 r.). Szczepienie jest rekomendowane u wszystkich pacjentów we wnioskowanej populacji jednak rzeczywista liczba osób, która zechce się zaszczepić będzie istotnie niższa (20 – 30% populacji wg szacunków własnych).

Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, dr hab. n. med. Ernest Kuchar oszacował liczbę przypadków pPZP (pozaszpitalne zapalenie płuc) na 384 000 osób na podstawie danych NFZ 2019. Liczba przypadków pPZP IChP została oszacowana przez eksperta na 319 przypadków na podstawie danych KOROUN 2021. Ekspert zaznacza, iż nie są dostępne polskie dane dotyczące zapadalności, natomiast dane amerykańskie wskazują na zapadalność na pPZP na poziomie: 67/100 000 osób. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją została oszacowana przez Profesora Kołtan na 20-30% populacji natomiast przez Profesora Kuchara na 23% populacji (na podstawie wyszczepialności przeciw grypie za sezon 2021/2022). Na podstawie oszacowanych przez ekspertów odsetków liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosi od ok. 1,42 mln do ok. 2,14 mln wg oszacowań Profesora Kołtan oraz ok. 1,96 mln pacjentów wg oszacowań Profesora Kuchara. Zdaniem Profesora Kuchara szczepionka Apexxnar powinna być rekomendowana u wszystkich pacjentów z tej grupy.

Prof. dr hab. Tomasz Gabriel Targowski w swojej opinii nie przeprowadził oszacowań wnioskowanej populacji.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Ekspert	
	Dr hab. n. med. Sylwia Maria Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii
Obecna liczba osób w Polsce [redacted]	7 120 000	Wg danych GUS, populacja pacjentów [redacted] wynosi ok. 8,53 mln.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wśród pacjentów [redacted]	16,7/100 000 1189 przypadków na rok inwazyjnej choroby pneumokokowej Większość pneumokokowych zapaleń płuc u dorosłych dotyczy [redacted] (75% z 428000= 321 675/2017 r.)	Liczba przypadków pPZP (NFZ 2019): 384 000 Liczba przypadków pPZP IChP (KOROUN 2021): 319 Brak polskich danych dla zapadalności. Dane amerykańskie wskazują zapadalność na pPZP na poziomie: 67/100 tys.
Odsetek osób [redacted], u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Rekomendowane dla 100% Rzeczywista liczba osób, które zechce się zaszczepić będzie istotnie niższa (20 – 30% populacji wg szacunków własnych)	Max 23% (na podstawie wyszczepialności przeciw grypie za sezon 2021/2022). Szczepionka powinna być rekomendowana u wszystkich pacjentów z tej grupy
Źródło	GUS: stan i struktura ludności wg wieku – stan na grudzień 2020 r. Dane NFZ 2019 r. Dane Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Diseases Prevention and Control – ECDC) z 2019 r.	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2021,40,2.html https://ippez.prowly.com/147746-raport-pneumokokowe-zapalenie-pluc-u-osob-doroslych-sytuacja-w-polsce-epidemiologia-konsekwencje-profilaktyka https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/04/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2021-roku-wersja-2.pdf

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW), <http://ptwakc.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK), <https://ptidik.pl>
- Państwowy Zakład Higieny (PZH), <https://szczepienia.pzh.gov.pl/>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 2.01.2023 r. Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Apexxnar został zarejestrowany przez EMA w 2022 roku⁷, wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat.

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej: polskie zalecenia PSO 2023 i wytyczne PTW 2022 oraz amerykańskie wytyczne ACIP 2022. Ponadto odnaleziono amerykańskie zalecenia CDC 2022 i AAFP 2022 przywołujące wytyczne ACIP 2022.

Według Programu Szczepień Ochronnych na 2023 rok (PSO 2023) szczepienia przeciw inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki) należą do szczepień zalecanych. W przypadku osób dorosłych szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane wszystkim osobom powyżej 50. roku życia oraz bez ograniczeń wiekowych osobom z grup ryzyka: z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą; z wyciekami 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; osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy.

Zgodnie z PSO 2023 szczepienia osób dorosłych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni u osób z grup ryzyka, natomiast w odstępie przynajmniej 1 roku u osób w wieku 65 lat i starszych. Alternatywnie można podać 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20.

Polskie wytyczne PTW 2022 różnicują zalecane schematy szczepienia przeciw pneumokokom w zależności od wcześniejszej historii szczepienia pacjenta. Osobom powyżej 65. r.ż. oraz osobom w wieku 19-64 lat z grup ryzyka wcześniej nieszczepionym lub o nieznanej historii szczepienia w wytycznych PTW zaleca się szczepienie PCV20 lub schematem PCV15+PPSV23 lub schematem PCV13+PPSV23. Osobom wcześniej zaszczepionym z udokumentowaną historią szczepienia: w przypadku wcześniejszego szczepienia PCV13 zaleca się podanie szczepionki PPSV23 lub PCV20; w przypadku wcześniejszego szczepienia PPSV23 zaleca się podanie szczepionki PCV15 lub PCV20. W przypadku wcześniejszego szczepienia schematem PCV13+PPSV23 szczepienie przeciw pneumokokom należy uznać za kompletne, podanie kolejnej szczepionki nie jest konieczne.

Wytyczne amerykańskie ACIP 2022 osobom powyżej 65 r.ż. oraz osobom w wieku 19-64 lat z grup ryzyka wcześniej nieszczepionym lub o nieznanej historii szczepienia zalecają szczepienie PCV20 lub schematem PCV15+PPSV23. W przypadku wcześniejszego szczepienia PCV13 zaleca się podanie szczepionki PPSV23. Według wytycznych nie oceniano korzyści dla publicznego systemu zdrowia podania szczepionki PCV15 lub PCV20 po poprzednim szczepieniu PCV13. W przypadku wcześniejszego szczepienia PPSV23 zaleca się podanie szczepionki PCV20 lub PCV15 przynajmniej po roku od szczepienia PPSV23.

⁷ Produkt Apexxnar został zarejestrowany przez EMA 14 lutego 2022 r. Natomiast w USA 20-walentna szczepionka przeciw pneumokokom zarejestrowana jest pod nazwą Prevnaar 20 – rejestracja FDA 8 czerwca 2021 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PSO 2023 (Polska)</p>	<p><i>Szczepienia zalecane</i></p> <p><i>Szczepienia przeciw inwazyjnym zakażeniom STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki)</i></p> <p>1) <i>dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione;</i></p> <p>2) <i>osobom dorosłym powyżej 50 roku życia;</i></p> <p>3) <i>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;</i></p> <p>4) <i>dzieciom i osobom dorosłym z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym;</i></p> <p>5) <i>dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią;</i></p> <p>6) <i>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;</i></p> <p>7) <i>osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy.</i></p> <p><i>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki: (...)</i></p> <p><i>W przypadku szczepień przeciw pneumokokom u dzieci, osób dorosłych z grup ryzyka oraz osób starszych:</i></p> <p>1) <i>Szczepienia dzieci z grup ryzyka realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni. U dzieci z zaburzeniami odporności kolejna dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23 po 5 latach.</i></p> <p>2) <i>Szczepienia osób dorosłych z grup ryzyka realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni. Alternatywnie można podać 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20.</i></p> <p>3) <i>Szczepienia u osób w wieku 65 lat i starszych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 1 roku. Alternatywnie można podać 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła zaleceń – nie podano.</i></p>
<p>PTW 2022 (Polska)</p>	<p><u>Aktualizacja zaleceń dotyczących szczepienia przeciw pneumokokom osób dorosłych</u></p> <p>Rekomendowany schemat szczepienia przeciw pneumokokom:</p> <p>Osobom powyżej 65 r.ż. oraz osobom w wieku 19-64 lat z grup ryzyka zaleca się:</p> <p>a) osobom wcześniej nieszczepionym lub w przypadku nieznaney historii szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20 (pojedyncza dawka PCV20 stanowi kompletny schemat leczenia); lub - 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV15 oraz 1 dawkę szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni u pacjentów z grup ryzyka lub w odstępie przynajmniej rocznym w pozostałych przypadkach. W przypadku osób dorosłych z zaburzeniami odporności, implantem ślimakowym lub z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego itp. skrócenie odstępu między szczepieniami do ≥8 tygodni może przynieść dodatkowe korzyści. Jeśli szczepionka PCV15 nie jest dostępna, schemat szczepienia należy rozpocząć od szczepionki PCV13. lub - 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawkę szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni u pacjentów z grup ryzyka lub w odstępie przynajmniej rocznym w pozostałych przypadkach. W przypadku osób dorosłych z zaburzeniami odporności, implantem ślimakowym lub z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego itp. skrócenie odstępu między szczepieniami do ≥8 tygodni może przynieść dodatkowe korzyści. W pewnych grupach pacjentów PCV13 jest częściowo refundowana. <p>b) osobom wcześniej zaszczepionym z udokumentowaną historią szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wcześniejszego szczepienia PCV13 zaleca się podanie szczepionki PPSV23 lub PCV20. Szczepionka PCV20 powinna być podana w przypadku braku dostępności szczepionki PPSV23. Przy zastosowaniu schematu PCV13+PPSV23 odstęp pierwszym a drugim szczepieniem powinien wynosić przynajmniej 8 tygodni u pacjentów z grup ryzyka lub przynajmniej rok w pozostałych przypadkach. W przypadku schematu PCV13+PPSV20 w badaniach klinicznych odstęp między szczepieniami wynosił co najmniej 6 miesięcy. - w przypadku wcześniejszego szczepienia PPSV23 zaleca się podanie szczepionki PCV15 lub PCV20. Szczepionka PCV20 zapewnia pokrycie większej liczby serotypów niż szczepionka PCV15. Podanie szczepionki PCV15 lub PCV20 zaleca się przynajmniej po roku od szczepienia PPSV23. - w przypadku wcześniejszego szczepienia schematem PCV13+PPSV23 szczepienie przeciw pneumokokom należy uznać za kompletne, podanie kolejnej szczepionki nie jest konieczne. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła zaleceń – nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACIP 2022 ** (USA)	<p>Aktualizacja zaleceń dotyczących stosowania szczepionek PCV15 i PCV20 u osób dorosłych</p> <p>Osobom powyżej 65 r.ż. oraz osobom w wieku 19-64 lat z grup ryzyka zaleca się:</p> <p>a) osobom wcześniej nieszczepionym lub w przypadku nieznaney historii szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20 <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV15 oraz 1 dawkę szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni u pacjentów z grup ryzyka lub w odstępie przynajmniej rocznym w pozostałych przypadkach. W przypadku osób dorosłych z zaburzeniami odporności, implantem ślimakowym lub z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego itp. skrócenie odstępu między szczepieniami do ≥ 8 tygodni może przynieść dodatkowe korzyści. <p>b) osobom wcześniej zaszczepionym z udokumentowaną historią szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku wcześniejszego szczepienia PCV13 zaleca się podanie szczepionki PPSV23. Nie oceniano korzyści dla publicznego systemu zdrowia podania szczepionki PCV15 lub PCV20. - w przypadku wcześniejszego szczepienia PPSV23 zaleca się podanie szczepionki PCV20 lub PCV15 przynajmniej po roku od szczepienia PPSV23. <p>Zalecenia przygotowane zgodnie z metodologią GRADE*.</p>

* <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/about-grade.html>

** Zalecenia AAFP 2022 oraz CDC 2022 przywołują wytyczne ACIP 2022, w związku z czym nie przedstawiano ich treści w tabeli.

AAFP - American Academy of Family Physicians; ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices; CDC - Centers for Disease Control and Prevention; PSO – Program Szczepień Ochronnych; PTW – Polskie Towarzystwo Wakcynologii;


3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 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.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Maria Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gabriel Targowski Konsultant Krajowy w dziedzinie geriatrii
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.	<p><u>Szczepienie PCV13 + PPV23</u></p> <p><i>Dруга dawka PPV23 po co najmniej 3 latach od pierwszej u wybranych chorych.</i></p> <p><i>Brak danych polskich, jaki odsetek osób dorosłych jest zaszczepionych przeciwko pneumokokom. Wg mojej oceny znikomy odsetek dorosłych szczepi się przeciwko pneumokokom. Przez kilka lat nie było dostępu w Polsce do szczepionek PPV23 (ponownie dostęp od 2021 r.).</i></p> <p>W przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją, odsetek pacjentów nadal stosujących szczepienie PCV13 + PPV23 wyniesie w opinii eksperta 0%. Szczepienie PCV20 zastąpi skojarzone szczepienie PCV13 + PPV23.</p> <p><i>Skuteczność aktualnego schematu szczepień jest porównywalna do pojedynczego szczepienia PCV20. Cena</i></p>	<p><i>PCV13 – aktualnie ok. 1% stosujących pacjentów, 0% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii (zastąpienie PCV13 przez PCV20) Najtańsza technologia, jeśli pacjent kwalifikuje się do refundacji. Niedokończony schemat szczepienia, niepełna ochrona.</i></p> <p><i>PPSV23 – aktualnie ok. 0,1% stosujących pacjentów, 0% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii (zastąpienie PPSV23 przez PCV20). Zalecanie szczepionki z braku znajomości aktualnych wytycznych; w ciągu ostatnich lat produkt był niedostępny, obecnie dostępność jest ograniczona.</i></p> <p><i>PCV13+PPSV23 – aktualnie ok. 0,15% stosujących pacjentów, 0% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii (zastąpienie schematu PCV13+PPSV23 przez PCV20) – technologia najskuteczniejsza. Schemat szczepienia zgodny z aktualnymi wytycznymi, uzyskanie odpowiedniej ochrony jest</i></p>	

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Maria Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gabriel Targowski Konsultant Krajowy w dziedzinie geriatry
		<p>rozłożone w czasie (2 szczepionki podawane w odpowiednim odstępie czasowym); schemat PCV13+PPSV23 jest równorzędny względem 1 dawki PCV20.</p> <p>PCV20 (wnioskowana interwencja jest dostępna w Polsce na rynku prywatnym) – aktualnie ok. 0,1% stosujących pacjentów, szacowane 23% (na podstawie wyszczepialności przeciw grypie dla pacjentów 65+, dane za okres 2021/2022) w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – technologia najskuteczniejsza.</p> <p>Schemat szczepienia zgodny z aktualnymi wytycznymi, najszybsza ochrona – 1 dawka stanowi pełen cykl szczepienia; schemat podania 1 dawki PCV20 jest równorzędny względem PCV13+PPSV23.</p>	
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?</p>	<p>Szczepienie PCV13 jest objęte 50% refundacją dla osób > 65 roku życia. Szczepienie Pneumovax (jedyna dostępna w Polsce szczepionka PPV23) nie podlega refundacji.</p> <p>Największy problem w realizacji szczepień to niewystarczająca wiedza wśród lekarzy, którzy nie rekomendują swoim chorym szczepienia oraz opór samych pacjentów, a także koszt szczepionek. Ważnym utrudnieniem aktualnie stosowanego schematu szczepień konieczne jest podanie 2 szczepionek w odstępie co najmniej 8 tyg. oraz 3 szczepienia po co najmniej 3 latach. Wielu chorych szczepi się nieoptymalnie, tylko PCV13 ze względu na 50% refundację, a rezygnuje ze szczepienia PPV23 ze względu na dodatkowy koszt.</p> <p>Dlatego wprowadzenie jednego szczepienia zamiast trzech, do tego refundowanego w co najmniej 50%, będzie znacznie chętniej akceptowane przez pacjentów, a także porównywalnie skutecznie, jak powyżej przedstawiony schemat, a istotnie skuteczniejszy, jeśli pacjent zrealizuje tylko jedno szczepienie (albo PCV13 albo PPV23).</p>	<p>Szczepionki polisacharydowe, w tym PPSV23 ze względu na słabą immunogenność nie dają efektu boosterowego i są zastępowane przez nowsze szczepionki skoniugowane.</p>	-
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Propagowanie przez lekarzy szczepień szczepionką PCV20 osób dorosłych od 18. roku życia z dodatkowymi obciążeniami zdrowotnymi, a powyżej 65. roku życia – wszystkich.</p> <p>Refundacja szczepionki PCV20 dla osób > 18. r.ż. z chorobami przewlekłymi oraz dla wszystkich ≥ 65 roku życia (a z immunologicznego punktu widzenia najlepiej od 55 roku życia)</p> <p>Propagowanie rzetelnej wiedzy na temat szczepień ochronnych osób dorosłych, celem walki z mitami, rozpowszechnianymi przez ruchy antyszczepionkowe.</p>	<p>Automatyczne przypominanie pacjentom po 50-65 roku o potrzebie szczepienia przeciwko pneumokokom. Refundacja szczepień, przynajmniej w grupach ryzyka. Monitorowanie wyszczepialności osób dorosłych w poszczególnych POZ.</p>	-
<p>Możliwości nadużyć/niewłaści</p>	<p>Moim zdaniem szczepienia przeciwko pneumokokom przyczynią się ostatecznie</p>	<p>Szczepienia przeciwko pneumokokom PCV20 są zalecane</p>	-

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Maria Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gabriel Targowski Konsultant Krajowy w dziedzinie geriatry
wego zastosowania związane z refundacją produktu Apexxnar w omawianym wskazaniu?	<i>do wielu oszczędności w systemie opieki zdrowotnej. Trudno mi wyobrazić sobie nadużycia, związane ze szczepieniami osób dorosłych. W Polsce do szczepień należy pacjentów zachęcać, bo problem polega na tym, że szczepi się zaledwie znikomy odsetek osób ze wskazaniami.</i>	<i>w grupach ryzyka, w tym osobom starszym. Nie widzę zagrożeń związanych z ich nadużywaniem.</i>	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Wszystkie osoby z pierwotnymi i wtórnymi dysfunkcjami układu odporności (wrodzone błędy odporności, chorzy onkologiczni, poddani transplantacji komórek krwiotwórczych, po przeszczepach narządowych, leczonych lekami immunosupresyjnymi z różnych względów), chorobami przewlekłymi, w tym przede wszystkim układu oddechowego (astma oskrzelowa, mukowiscydoza, POCHP, inne), innymi chorobami przewlekłymi.</i>	<i>Zdecydowanie tak. W grupach ryzyka jak np. pacjenci z obniżoną odpornością, w tym asplenią, ryzyko ciężkich inwazyjnych zakażeń pneumokokowych jest wielokrotnie wyższe.</i>	-
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie	<i>To raczej wyjątek. Szczepienia wykorzystują własne mechanizmy odporności, zatem pacjenci z upośledzoną odpornością odpowiadają słabiej na szczepienie, jednak nawet w tej grupie szczepienia PCV20 powinny przynieść korzyści.</i>	-
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Brak akceptacji konieczności szczepień przez pacjentów. Zbyt rzadkie rekomendowanie szczepień przez lekarzy.</i>	<i>Brak akceptacji przez pacjentów, brak motywacji lekarzy o ile za dostępnością szczepionki nie pójdą: edukacja pacjentów oraz zachęty dla lekarzy.</i>	-
Inne uwagi	<i>Profilaktyka zakażeń pneumokokowych powinna być priorytetem opieki zdrowotnej w Polsce. Badania brytyjskie wskazują, że jest to najskuteczniejszy sposób ochrony pacjentów przed pneumokokowym zapaleniem płuc oraz inwazyjną chorobą pneumokokową. Zastosowanie szczepionki PCV20 u osób dorosłych > 18. r.ż. z czynnikami ryzyka [redacted] jest uzasadnione po analizie „cost – effectiveness” (Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease: Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, Volume 22, 2022 - Issue 8, https://doi.org/10.1080/14737167.2022.2134120). Zapobieganie chorobom zawsze będzie lepszym rozwiązaniem, aniżeli ich leczenie.</i>	Brak	 <i>W Polsce mieliśmy dostępną dotychczas szczepionkę PCV-13, druga zarejestrowana PPV23 jest niedostępna/trudno dostępna. Szczepionka PPV23 zawiera 23 serotypy odpowiadające za blisko 90% wszystkich zakażeń pneumokokowych w krajach zachodnich, ale są to antygeny polisacharydowe. Niestety, u osób starszych (podobnie jak u niemowląt) PPV23 nie zapewnia dostatecznej ochrony przed chorobą pneumokokową z powodu osłabionej odpowiedzi immunologicznej tych grup wiekowych na antygeny T-niezależne, jakimi są właśnie polisacharydy otoczkowe. Apexxnar jest wzbogaconą o dodatkowych 7 chorobotwórczych serotypów wersją dotychczasowej szczepionki PCV13, zawierającej antygeny</i>

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Maria Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr hab. n. med. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gabriel Targowski Konsultant Krajowy w dziedzinie geriatry
			<i>polisacharydowe skoniugowane z białkami nośnikowymi, na które poszczepienna odpowiedź immunologiczna u seniorów jest lepsza.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz. 132), obecnie jedyna finansowana ze środków publicznych w Polsce szczepionka przeciw pneumokokom to Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna). Szczepionka Prevenar 13 finansowana jest w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom, we wskazaniu węższym niż wskazanie wnioskowane dla ocenianej interwencji: 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, wyciekaniem płynu mózgowodzeniowego, 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.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane w ramach grupy limitowej 255.0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom							
Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. + 1 igła	05909990737420	245,30	276,51	276,51	50%	138,26

Szczepienia przeciw pneumokokom dla osób dorosłych zostały ujęte w Programie Szczepień Ochronnych jako zalecane. Grupa docelowa wskazana w PSO jest [redacted] od populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Apexxnar ([redacted]), gdyż obejmuje dorosłych pacjentów powyżej 50 r.ż., a także niezależnie od wieku dorosłych pacjentów z grup ryzyka – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyciąg z Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023*

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane	Uwagi
Inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> – domięśniowo lub podskórnio (według wskazań producenta szczepionki)	<p>1) dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione;</p> <p>2) osobom dorosłym powyżej 50 roku życia;</p> <p>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;</p> <p>4) dzieciom i osobom dorosłym z wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym;</p> <p>5) dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią;</p> <p>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;</p>	<p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki:</p> <p>Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem szczepionki skoniugowanej należy kontynuować do zakończenia schematu szczepienia.</p> <p>1. Szczepionki skoniugowane – od 2 miesiąca życia.</p> <p>2. Szczepionki skoniugowane – od 18 roku życia.</p> <p>3. Szczepionka polisacharydowa – od ukończenia 2 roku życia.</p> <p>W przypadku szczepień przeciw pneumokokom u dzieci, osób dorosłych z grup ryzyka oraz osób starszych:</p> <p>1) Szczepienia dzieci z grup ryzyka realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni. U</p>

Szczepienie przeciw:	Szczególnie zalecane	Uwagi
	7) <u>osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy.</u>	<p>dzieci z zaburzeniami odporności kolejna dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23 po 5 latach.</p> <p>2) Szczepienia osób dorosłych z grup ryzyka realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni. Alternatywnie można podać 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20.</p> <p>3) Szczepienia u osób w wieku 65 lat i starszych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 1 roku. Alternatywnie można podać 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20.</p>

* Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023; punkt II. Szczepienia zalecane, s. 24-25.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby	<p>Obecnie dostępne w Polsce są dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom: skoniugowane i polisacharydowa, które mają wskazanie do czynnego uodporniania dorosłych. Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 10-ciu (PCV10; Synflorix), 13-stu (PCV13; Prevenar 13) i 15-stu serotypów (PCV15; Vaxneuvance) <i>S. pneumoniae</i> połączonych z nośnikiem białkowym (odpowiednim dla danej szczepionki).</p> <p>Dostępna na rynku szczepionka polisacharydowa, skoniugowana, 10-walentna PCV10 (Synflorix) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. (...)</p> <p>W 2021 roku, 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 (Prevenar 13) uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej (...).</p> <p>Obecnie szczepionka PCV13 jest finansowana w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 255,0. Szczepionki przeciw pneumokokom (Obwieszczenie MZ).</p> <p>Szczepionka PCV13 zawiera w swoim składzie o 7 mniej antygenów serotypów <i>S.pneumoniae</i> (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w porównaniu do PCV20. W związku z tym zapewnia potencjalnie mniejszą ochronę (...). W sytuacji dostępności szczepionki PCV20, zapewniającej najszerszą ochronę przed zakażeniem pneumokokami wśród szczepionek skoniugowanych, z dużym prawdopodobieństwem szczepionka PCV13 nie będzie stosowana w populacji dorosłych.</p> <p>(...) W Polsce na dzień 10.06.2022 r., szczepionka PCV15 (Vaxneuvance) nie jest refundowana i nie jest jeszcze dostępna w aptekach na rynku prywatnym (ktomalek.pl).</p> <p>Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23 (PPSV23) nie jest refundowana w Polsce.</p> <p>Dodatkowo dotychczas dostęp do szczepionki na polskim rynku w niektórych okresach był ograniczony (...)</p> <p>W związku z powyższym komparatorem dla 20-walentnej polisacharydowej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom w populacji dorosłych jest szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.</p> <p>W ramach analizy klinicznej zostanie uwzględniony komparator dodatkowy: szczepionka PCV13 i szczepionka PPSV23. (rozd. 4.1 APD Wnioskodawcy)</p>	Komentarz Agencji przedstawiono poniżej

Obecnie dostępna jest 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 (Prevenar 13), refundowana we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej (od stycznia 2022 roku) i stanowiąca technologię alternatywną

dla wnioskowanego produktu leczniczego Apexxnar (szczepionki 20-walentnej, PCV20). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi szczepionka PCV20 jest stosowana w jednej dawce, zaś szczepionka PCV13 jest stosowana łącznie z PPSV23 w schemacie sekwencyjnym, dwudawkowym. Zatem częściowo refundowanym komparatorem dla PCV20 w populacji osób [redacted] ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej stanowić będzie schemat PCV13 + PPSV23. Dla pozostałej części wnioskowanej populacji jest nierefundowanym aktywnym komparatorem.

Podmiot odpowiedzialny, który jest producentem obu szczepionek [redacted]
[redacted] Refundacja szczepionki PCV20 (Apexxnar) w ramach grupy limitowej 255.0 [redacted]

(APD Wnioskodawcy, s. 83).

w momencie składania wniosku o refundację szczepionka Prevenar 13 była dostępna i refundowana i aktualnie stan ten nie uległ zmianie. Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparator oprócz braku szczepienia/placebo należy także uwzględnić schemat PCV13 i PPSV23 - jako aktywny komparator, dla tej części populacji, w której refundowana jest szczepionka PCV13. Co jest zgodne ze stanowiskami ekspertów (rozdz. 3.4.2), którzy jako aktualnie stosowaną technologię medyczną wskazali schemat PCV13+PPSV23 - schemat szczepienia zgodny z aktualnymi wytycznymi, zaznaczając jednak, że jest stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów. Jeden z ekspertów jako obecnie stosowane w Polsce technologie alternatywne wskazał także składowe tego schematu: szczepionkę PCV13 jako niedokończony schemat szczepienia, a także szczepionkę PPSV23, która jednak zdaniem eksperta jest stosowana z *braku znajomości aktualnych wytycznych*, a jego dostępność jest ograniczona.

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak
Interwencja	Szczepionka pneumokokowa polisacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV20 (Apexxnar®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Brak szczepienia lub szczepienie placebo PCV13, PPSV23 (komparatory dodatkowe, umożliwiające porównanie immunogenności szczepionki PCV20 wobec 13 wspólnych serotypów z PCV13 i 7 dodatkowych serotypów, które nie są zawarte w PCV13)* 	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność, zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), potwierdzone niebakteryjne/nieinwazyjne zapalenia płuc, inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>). <p>immunogenność odnosząca się do szczepionki PCV20.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane raportowane w badaniach PCV20. 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choro-by, oceny immunogenności szczepionki PCV13, nosicielstwa nosogardłowego.	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, w których dostępne były wyniki dotyczące badania dotyczące efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których dostępne były wyniki dotyczące efektywności szczepienia <p>przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe. 	Brak
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji doniesienia konferencyjne badania wtórne opublikowane do 2016 roku (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych) publikacje w innych językach niż angielski i polski. 	Brak

* komparator dodatkowy uwzględniony wyłącznie w analizie klinicznej; uwzględnienie PCV13 (Prevenar 13) i PPSV23 (Pneumovax 23) jako komparatora umożliwia porównanie immunogenności PCV20 w zakresie 13 wspólnych serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,

18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie są zawarte w PCV13 (AKL wnioskodawcy, rozdz. 2)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 13.06.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), Ovid (EMBASE) oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 5.01.2023 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania RCT dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj. szczepionki PCV20 (Apexxnar):

- Essink 2021 (badanie 1007, NCT03760146) – badanie RCT porównujące immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek PCV20 i PCV13 u osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom (w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla kohorty ≥ 60 lat);
- Cannon 2021 (badanie 1006, NCT03835975) porównujące immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek PCV20 i PCV13 oraz PCV20 i PPSV23 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom (szczepionką PCV13 lub PPSV23 lub schematem PCV13+PPSV23).

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności szczepionki PCV20 (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej), w związku z czym do przeglądu zdecydowano się włączyć badania dotyczące szczepionki PCV13 (Prevenar 13):

- badanie randomizowane CAPiTA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV13 względem placebo w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat.
- cztery badania dotyczące skuteczności praktycznej: 2 badania kohortowe Hsiao 2022 i Kolditz 2019 oraz 2 badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20, w związku z czym do analizy wnioskodawcy zdecydowano się włączyć przegląd systematycznych Berild 2020 dotyczący skuteczności szczepienia PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc w populacji ogólnej osób starszych (*general elderly population*), bez precyzyjnego określenia dolnej granicy wieku.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Essink 2021 (badanie 1007, NCT03760146)	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy 68 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji Hipoteza: noninferiority Czas obserwacji: 1 rok Porównywane interwencje: PCV20/placebo vs PCV13/PPSV23 (placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13)	Osoby dorosłe (≥ 18 lat) wcześniej nie zszczone przeciwko pneumokokom <u>Kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku ≥ 18 lat, - osoby zakwalifikowane na podstawie oceny klinicznej, w tym osoby ze stabilną chorobą współistniejącą (choroba niewymagająca istotnych zmian leczenia w ciągu ostatnich 6 tyg. lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania). <u>Liczba pacjentów:</u> - kohorta w wieku ≥ 60 lat PCV20 1 dawka, po 1 mies. placebo (N=1514*) PCV13 1 dawka, po 1 mies. PPSV23 (N=1495*) - kohorta w wieku 50-59 lat: PCV20 1 dawka (N=334) PCV13 1 dawka (N=111) - kohorta w wieku 18-49 lat: PCV20 1 dawka (N=336**) PCV13 1 dawka (N=112)	<u>Pierwszorzędowe:</u> - bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1 mies. po PCV20 oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe choroby w ciągu 6 mies. po podaniu PCV20, - immunogenność: wykazanie nie gorszej odpowiedzi immunologicznej (noninferior) wywołanej przez PCV20 wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F) i 7 dodatkowych serotypów wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w oparciu o średnią geometryczną miana OPA swoistego dla poszczególnych serotypów miesiąc po szczepieniu. <u>Drugorzędowe:</u> - krotność wzrostu mian OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem OPA swoistego dla każdego serotypu \geq dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 1 mies. po szczepieniu.
Cannon 2021 (badanie 1006, NCT03835975)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne III fazy 41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji Hipoteza: brak Czas obserwacji: 1 rok Porównywane interwencje: PCV20 vs PCV 13 PCV20 vs PPSV23	Osoby dorosłe w wieku ≥ 65 lat zaszczepione wcześniej przeciwko pneumokokom (szczepionką PCV13 lub PPSV23 lub schematem PCV13+PPSV23). <u>Kryteria włączenia:</u> - osoby w wieku ≥ 65 lat zaszczepione w przeszłości PPSV23 (≥ 1 rok i ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), PCV13 (≥ 6 mies. przed włączeniem do badania), lub PCV13 a następnie PPSV23 (szczepienie PPSV23 ≥ 1 rok przed włączeniem do badania), - osoby zakwalifikowane na podstawie oceny klinicznej, w tym osoby ze stabilną chorobą współistniejącą (choroba niewymagająca istotnych zmian leczenia w ciągu ostatnich 6 tyg. lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania). <u>Liczba pacjentów:</u> Zaszczepieni wcześniej PPSV23 (kohorta A): PCV20 1 dawka (N=253) PCV13 1 dawka (N=122)‡ Zaszczepieni wcześniej PCV13 (kohorta B): PCV20 1 dawka (N=248)‡ PPSV23 1 dawka (N=127)‡	<u>Pierwszorzędowe:</u> - bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1 mies. po PCV20 oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe schorzenia w ciągu 6 mies. po podaniu PCV20, - immunogenność: średnia geometryczna miana OPA swoistego dla serotypu, 1 miesiąc po szczepieniu. <u>Drugorzędowe:</u> - krotność wzrostu mian OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem OPA swoistego dla każdego serotypu \geq dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Zaszczepieni wcześniej PCV13 i PPSV23 (kohorta C): PCV20 1 dawka (N=125)	
CAPiTA (Bonten 2015, Gessner 2019b, Huijts 2017a, Patterson 2016, Suaya 2018, Webber 2017, van Werkhoven 2015)	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne Wieloośrodkowe (101), Holandia Hipoteza: superiority Czas obserwacji: Średnio 3,97 lat w każdej grupie. Porównywane interwencje: PCV13 vs PLC	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 65 lat (w trakcie przyjęcia szczepionki), - brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, - brak stanów obniżających odporność (wymienione w kryteriach wykluczenia), - zdolność do wypełnienia elektronicznego dziennika badania oraz innych procedur badawczych. <u>Liczba pacjentów:</u> PCV13: N=42 237 PLC: N=42 255	<u>Pierwszorzędowe:</u> - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe. <u>Drugorzędowe:</u> - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego /nieinwazyjnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe.

* szczepienie PCV20 i PCV13 otrzymało odpowiednio 1507 i 1490 osób zrandomizowanych do poszczególnych grup;

** szczepienie PCV20 otrzymało 335 osób zrandomizowanych do grupy;

‡ pacjenci zaszczepieni w badaniu Cannon 2021 PCV13 lub PPSV23 stanowili kontrolę wyłącznie w analizie bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.2.1 oraz 4.2.2 AKL wnioskodawcy. Opis badania dotyczącego skuteczności praktycznej Prevenaru 13 znajduje się w rozdziale 4.2.3 AKL wnioskodawcy. Opis przeglądu systematycznego Berild 2020 w rozdz. 4.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Spśród badań RCT dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj. szczepionki PCV20 (Apexxnar), badanie Essink 2021 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”, natomiast badanie Cannon 2021 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego (wysokie ryzyko w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów).

Badanie RCT dotyczące szczepionki PCV13 (Prevenar 13), tj. badanie CAPiTA, charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Tabela 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badań RCT

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Essink 2021	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
Cannon 2021	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	Wysokie ryzyko błędu systematycznego
CAPiTA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

Włączone do przeglądu badania obserwacyjne dotyczące szczepionki PCV13 charakteryzowały się wysoką jakością w skali NOS. Badanie Kolditz 2019 otrzymało 9/9 możliwych punktów, natomiast badanie Hsiao 2022 8/9 punktów w skali NOS (odjęty punkt za czynniki zakłócające w badaniu). Badania McLaughlin 2018 i Prato 2018

otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów.

Przeegląd systematyczny Berild 2020 dotyczący skuteczności szczepienia PCV13 charakteryzował się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR (8/11 punktów).

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziałach 4.1, 4.2.1.2, 4.2.2.2 oraz 4.2.3.2 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy):

1. Przeprowadzone badania kliniczne PCV20 dotyczyły określenia immunogenności, ocenianej za pomocą miana przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych w teście aktywności opsonofagocytarnej (OPA). Miano przeciwciał w teście OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki. Miano OPA odzwierciedla aktywność przeciwciał i ich zdolność do opsonizacji i stymulowania fagocytozy, czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae* (Poolman 2010, Karyński 2010). W przeciwieństwie do badań immunogenności przeprowadzonych w populacji dzieci, w populacji dorosłych nie ustalono minimalnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu (EMA 2022). Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne PCV20 miały więc na celu porównanie immunogenności z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i z PPSV23 dla dodatkowych 7 serotypów (wspólnych z PPSV23, jednak nie występujących w PCV13) – czyli szczepionek o udowodnionej skuteczności klinicznej w badanej populacji. Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA (EMA 2007, EMA 2022).
2. Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych jest brak danych immunogenności PCV20 w populacji niezaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom [redacted]. Włączone do analizy wyniki z badania Essink 2021 dotyczyły populacji w wieku ≥ 60 lat [redacted].
3. Do przeglądu włączono również badanie Cannon 2021, które dotyczyło populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej przeciwko pneumokokom. Jest to ważna podgrupa pacjentów [redacted], ponieważ skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV13) jest dostępna na rynku dla osób dorosłych od kilku lat, a szczepionka polisacharydowa PPSV23 od kilkunastu. Jest więc prawdopodobne, że część osób [redacted], zwłaszcza w zaawansowanym wieku lub obciążona czynnikami ryzyka, w przeszłości otrzymała co najmniej jedno szczepienie przeciwko pneumokokom.
4. Pewnym ograniczeniem badania Cannon 2021 może być brak ilościowego porównania immunogenności po szczepieniu PCV20 względem PCV13/PPSV23. Badanie nie zostało zaprojektowane do dokonania porównań immunogenności PCV20 z innymi szczepionkami (tj. pomiędzy kohortami A, B, C), a pierwszym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa. Autorzy badania Cannon 2021 przeprowadzili analizę opisową wyników immunogenności PCV20 w każdej badanej kohorcie, którą przytoczono w niniejszym opracowaniu.
5. Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV20 do przeglądu włączono badanie skuteczności klinicznej szczepienia PCV13 w porównaniu ze szczepionką placebo przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat (badanie CAPiTA). 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 (Hak 2008). W Holandii od 2006 roku do powszechnego programu szczepień dzieci wprowadzono 7-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom, a od 2011 roku – szczepionkę 10-walentną. W 2008 roku odnotowano około 68% przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat (van Deursen 2012, Bonten 2015). Natomiast w roku 2013, gdy trwało badanie CAPiTA, odsetek IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku ≥ 65 lat spadł do poziomu 42%, co było wynikiem pośredniego wpływu szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dzieci (Bonten 2015).
6. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w grupie umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* pochodziły z analizy post-hoc badania CAPiTA, 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. Należy podkreślić, że w ok. 41-tysięcznej populacji pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpiło ok. 83% (115/139) wszystkich epizodów pierwszego PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi. Przemawia to za wiarygodnością

oszacowania skuteczności szczepionki w tej podgrupie pacjentów, pomimo faktu, że przeprowadzono je w ramach analizy post-hoc.

7. 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. Ponadto wyszczepialność PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat odzwierciedla ówczesny stan zaszczepienia populacji w regionie, w którym przeprowadzono badanie. Według danych bazy ubezpieczeniowej pod koniec 2015 roku poziom zaszczepienia populacji w wieku ≥ 65 lat wyniósł od 15% do 20% (Black 2017). 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 obciążone 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Spośród badań dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj. szczepionki PCV20 (Apexxnar), badanie Essink 2021 było badaniem typu non-inferiority, w badaniu Cannon 2021 nie podano informacji na temat hipotezy zerowej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy):

1. Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej PCV20 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym we wnioskowanej populacji. Ponieważ wykazano skuteczność kliniczną szczepionki PCV13 (Prevenar 13) w zapobieganiu pneumokokowemu PZP i IChP nie przeprowadzono badań skuteczności klinicznej szczepionki nowszej generacji, zawierającej 7 dodatkowych serotypów względem PCV13. Poza dodatkowymi pneumokokowymi antygenami polisacharydowymi skoniugowanymi z białkiem CRM197 charakterystycznymi dla 7 dodatkowych serotypów, szczepionka PCV20 zawiera te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

2. Ograniczeniem analizy, oprócz braku danych dotyczących skuteczności eksperymentalnej szczepionki PCV20, jest brak danych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki PCV20. Badania obserwacyjne przedstawione w AKL wnioskodawcy dotyczą szczepionki PCV13.
3. Ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV20. Dostępne dane pochodzą maksymalnie z 6-miesięcznego okresu obserwacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13/PPSV23

Tabela 14. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021 - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		OPA GMR [‡] (95%CI)	Spełnione kryterium noninferiority*
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N		
1	123,4 (112,3; 135,5)	1430	153,8 (140,2; 168,8)	1419	0,80 (0,71; 0,90)	tak
3	40,7 (38,0; 43,6)	1415	47,8 (44,7; 51,2)	1411	0,85 (0,78; 0,93)	tak
4	508,7 (456,5; 566,9)	1415	626,9 (563,5; 697,4)	1409	0,81 (0,71; 0,93)	tak
5	91,6 (83,4; 100,5)	1418	109,7 (100,1; 120,3)	1395	0,83 (0,74; 0,94)	tak
6A	889 (795,0; 994,1)	1403	1165,1 (1043,3; 1301,0)	1390	0,76 (0,66; 0,88)	tak
6B	1115,2 (1003,1; 1239,8)	1413	1341,3 (1208,5; 1488,8)	1401	0,83 (0,73; 0,95)	tak
7F	968,8 (887,0; 1058,3)	1409	1129,2 (1034,7; 1232,4)	1391	0,86 (0,77; 0,96)	tak
9V	1455,5 (1317,5; 1608,0)	1399	1567,8 (1420,5; 1730,5)	1391	0,93 (0,82; 1,05)	tak
14	746,7 (679,0; 821,2)	1418	746,7 (679,8; 820,1)	1408	1,00 (0,89; 1,13)	tak
18C	1252,6 (1123,1; 1397,0)	1420	1482,3 (1330,5; 1651,5)	1403	0,85 (0,74; 0,97)	tak
19A	517,9 (472,2; 568,0)	1420	645,3 (588,9; 707,1)	1398	0,80 (0,71; 0,90)	tak
19F	265,8 (240,2; 294,1)	1421	333,3 (301,5; 368,3)	1403	0,80 (0,70; 0,91)	tak
23F	276,5 (242,5; 315,2)	1424	335,1 (294,4; 381,4)	1409	0,83 (0,70; 0,97)	tak

OPA GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; OPA GMR – stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; ‡ na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146; * kryterium non-inferiority zostało spełnione, jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności dla GMR była $\geq 0,5$.

Tabela 15. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13/PPSV23 [‡]		OPA GMR [‡] (95%CI)	Spełnione kryterium noninferiority*
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N		
8	465,6 (422,5; 513,1)	1374	848,1 (769,1; 935,2)	1319	0,55 (0,49; 0,62)	nie
10A	2007,6 (1808,0; 2229,1)	1310	1079,9 (972,1; 1199,7)	1263	1,86 (1,63; 2,12)	tak
11A	4426,8 (3965,5; 4941,8)	1198	2534,9 (2276,8; 2822,3)	1209	1,75 (1,52; 2,01)	tak
12F	2538,7 (2255,3; 2857,7)	1294	1716,6 (1521,8; 1936,3)	1222	1,48 (1,27; 1,72)	tak
15B	2398,2 (2090,6; 2751,2)	1283	768,5 (669,7; 881,9)	1249	3,12 (2,62; 3,71)	tak
22F	3666,2 (3244,4; 4143,0)	1274	1846,2 (1636,6; 2082,6)	1227	1,99 (1,70; 2,32)	tak
33F	5125,9 (4611,3; 5698,0)	1157	3720,6 (3356,2; 4124,6)	1201	1,38 (1,21; 1,57)	tak

GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; GMR – stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; ‡ na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146;

* kryterium non-inferiority zostało spełnione, jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności dla GMR była $\geq 0,5$.

W badaniu Essink 2021 dla populacji osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, wykazano, że odpowiedź immunologiczna miesiąc po podaniu PCV20, określona na podstawie średniej geometrycznej miana (GMT) w teście opsofagaocytarnym (OPA), jest nie gorsza (non-inferiority) niż odpowiedź na PCV13 w zakresie wspólnych serotypów i nie gorsza niż odpowiedź na PPSV23 w zakresie 6 z 7 wspólnych serotypów. Miesiąc po szczepieniu PCV20 kryterium non-inferiority zostało spełnione dla wszystkich 13 serotypów wspólnych z PCV13 (Tabela 14. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku \geq

60 lat w badaniu Essink 2021 - stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu (Tabela 14) i dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 (Tabela 15). Kryterium to nie zostało spełnione dla przeciwciał wobec serotypu 8, dla których stosunek OPA GMT wyniósł 0,55 (95%CI: 0,49; 0,62). Kryterium non-inferiority było uznawane za spełnione jeżeli dolna granica 95% dwustronnego przedziału ufności stosunku OPA GMT dla poszczególnych serotypów była > 0,5.

Tabela 16. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: średnia geometryczna miana przeciwciał mierzona testem OPA (OPA GMT) 1 mies. po szczepieniu PCV20

Serotyp	PPSV23/PCV20*		PCV13/PCV20*		PCV13/PPSV23/PCV20*	
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N
Serotypy wspólne z PCV13						
1	50,8 (41,6; 62,0)	246	115,3 (96,3; 137,9)	243	82,1 (61,2; 110,1)	120
3	31,1 (26,7; 36,1)	243	54,3 (46,9; 62,8)	242	39,3 (32,0; 48,2)	119
4	149,9 (118,2; 190,1)	236	334,9 (273,8; 409,5)	241	193,7 (143,2; 262,0)	116
5	62,8 (52,7; 74,9)	244	87,3 (73,2; 104,2)	243	83,5 (64,8; 107,6)	120
6A	748,7 (576,7; 972,0)	242	1080,9 (880,2; 1327,4)	241	1085,3 (796,9; 1478,1)	121
6B	727,3 (573,6; 922,1)	243	1159,4 (950,7; 1413,8)	241	1033,3 (754,6; 1414,8)	121
7F	378,1 (316,4; 451,9)	240	555,4 (466,8; 660,9)	243	345,8 (277,0; 431,7)	120
9V	550,3 (454,0; 666,9)	241	1085,0 (893,5; 1317,5)	237	723,4 (558,1; 937,6)	117
14	391,2 (314,6; 486,3)	240	664,9 (554,1; 797,9)	242	580,5 (433,7; 777,0)	119
18C	551,9 (445,1; 684,4)	245	845,9 (692,5; 1033,1)	240	621,2 (469,9; 821,3)	120
19A	238,6 (197,5; 288,4)	242	365,1 (303,0; 440,0)	242	340,6 (264,1; 439,2)	120
19F	159,0 (131,4; 192,3)	244	242,3 (199,4; 294,3)	242	217,7 (168,1; 281,8)	118
23F	151,6 (115,3; 199,3)	245	450,2 (357,8; 566,4)	243	292,6 (203,6; 420,5)	120
8	211,9 (172,0; 261,0)	230	602,9 (482,9; 752,8)	226	293,8 (220,0; 392,4)	109
Serotypy wspólne z PPSV23, niezawarte w PCV13						
10A	1012,1 (806,7; 1269,8)	219	2005,4 (1586,0; 2535,7)	210	1580,3 (1175,9; 2123,8)	110
11A	1473,2 (1192,4; 1820,2)	216	1908,2 (1541,5; 2362,2)	206	1566,6 (1140,7; 2151,4)	102
12F	1054,5 (822,0; 1352,7)	224	1763,4 (1371,8; 2266,7)	214	1401,2 (1001,8; 1959,7)	110
15B	647,1 (490,8; 853,1)	225	1479,5 (1093,0; 2002,8)	201	1066,9 (721,3; 1578,1)	110
22F	1772,8 (1354,7; 2319,8)	218	4156,5 (3243,8; 5326,2)	206	2717,8 (1978,4; 3733,4)	108
33F	2026,2 (1684,3; 2437,4)	216	3174,9 (2579,1; 3908,3)	208	2182,9 (1638,6; 2907,8)	103

OPA GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; * na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

W badaniu Cannon 2021 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, szczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom, zaobserwowano odpowiedź immunologiczną miesiąc po podaniu PCV20, na 20 serotypów obecnych w szczepionce, niezależnie od wcześniejszej historii szczepienia (Tabela 16).

Miesiąc po szczepieniu PCV20 średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniosła:

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 31,1 do 748,7;
 - w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 54,3 do 1159,4;
 - w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 39,3 do 1085,3;
- natomiast wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13, wyniosła:
- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 647,1 do 2026,2;
 - w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 1479,5 do 4156,5;
 - w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 1066,9 do 2717,8.

W badaniu nie podano hipotezy zerowej ani nie testowano istotności statystycznej różnic w odpowiedzi immunologicznej między grupami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna PCV20

Brak danych.

Skuteczność kliniczna PCV13

Tabela 17. Wybrane wyniki skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA – wyniki dla pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			PLC			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi	PP	49	42 240	0,12	90	42 256	0,21	0,001	45,56 (21,82; 62,49)	<0,001
		mITT	66	42 240	0,16	106	42 256	0,25	0,002	37,74 (14,31; 55,05)	0,003
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi	PP	33	42 240	0,08	60	42 256	0,14	0,005	45,0 (14,2; 65,30)	0,007
		mITT	43	42 240	0,10	73	42 256	0,17	0,005	41,1 (12,70; 60,70)	0,007
Bonten 2015	pierwszy** epizod IChP spowodowany serotypami szczepionkowymi	PP	7	42 240	0,02	28	42 256	0,07	<0,001	75,0 (41,4; 90,8)	<0,001
		mITT	8	42 240	0,02	33	42 256	0,08	<0,001	75,8 (46,47; 90,33)	<0,001

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa; n – liczba epizodów; N – liczba pacjentów; którzy otrzymali daną interwencję; NB/NI – niebakteriemiczne/nieinwazyjne; PP – per-protocol; PZP – pneumokokowe zapalenie płuc

* na podstawie publikacji źródłowej

** w trakcie całego okresu obserwacji nie odnotowano powtórnych przypadków IChP u tych samych pacjentów (Webber 2017, Bonten 2015).

W badaniu randomizowanym CAPiTA w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zaobserwowano statystycznie istotną wyższą skuteczność PCV13 w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego zapalenia płuc (PZP) spowodowanego serotypami szczepionkowymi – skuteczność ochronna PCV13 wyniosła 45,56% (95%CI: 21,82; 62,49) w populacji per-protocol (PP).

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotną wyższą skuteczność PCV13 w porównaniu do placebo dla drugorzędowych punktów końcowych: pierwszy epizod potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego pneumokokowego zapalenia płuc (NB/NI PZP), spowodowanego serotypami szczepionkowymi – skuteczność ochronna PCV13 wyniosła 45,0% (95%CI: 14,2; 65,30) w populacji PP; pierwszy epizod inwazyjnej choroby pneumokokowej IChP spowodowany serotypami szczepionkowymi – skuteczność ochronna PCV13 wyniosła 75,0% (95%CI: 41,4; 90,8) w populacji PP.

Skuteczność praktyczna PCV13

W retrospektywnym badaniu kohortowym z równoczesową grupą kontrolną Hsiao 2022 (N=192 061) podczas 3-letniej obserwacji (dane od lipca 2015 do czerwca 2018 r.) u osób w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku 69 lat, zakres 65-78 lat) zaobserwowano statystycznie istotnie mniejsze skorygowane ryzyko względne hospitalizacji z powodu PZP bez względu na etiologię (uwzględniony pierwszy epizod w całym okresie obserwacji) u osób zaszczepionych PCV13 względem osób niezaszczepionych PCV13: RR=0,90 (95%CI: 0,83; 0,98). Skorygowana efektywność szczepienia wyniosła 10,0% (95%CI: 2,4;17,0), $p=0,01$.

W retrospektywnym badaniu kohortowym z równoczesową grupą kontrolną Kolditz 2019 (N=504 749) podczas 3-letniej obserwacji osób w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku 75 lat) co najmniej jeden epizod pneumokokowego zapalenia płuc (PZP) bez względu na etiologię wystąpił u 4,67% osób (532/11395) zaszczepionych PCV13 oraz u 5,30% osób (1812/34185) niezaszczepionych. Bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 0,63% (95%CI: 0,07; 1,20), względna redukcja ryzyka wyniosła 11,9% ($p=0,028$).

W zagnieżdżonym badaniu kliniczno-kontrolnym typu test-negative McLaughlin 2018 (N=2 034) podczas rocznego okresu obserwacji (dane od kwietnia 2015 do kwietnia 2016 r.) w populacji w wieku ≥ 65 lat z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu

płuc wymagającego hospitalizacji, spowodowanego serotypami szczepionkowymi wyniosła 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%).

Opracowania wtórne – PCV13

Berild 2020 (wg rozdz. 4.1 AKL wnioskodawcy)

Opracowanie wtórne Berild 2020 dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc w populacji ogólnej osób starszych (general elderly population), bez precyzyjnego określenia dolnej granicy wieku. Do przeglądu włączono 5 badań dotyczących PCV13, z których trzy badania odnosiły się do populacji w wieku ≥ 65 lat, a pozostałe: ≥ 50 lat i ≥ 60 lat.

Kluczowe wyniki:

- odnalezione analizy post-hoc z badania CAPiTA nie zawierały nowych danych dotyczących głównych punktów końcowych oszacowanych w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pierwotną publikacją badania CAPiTA. Analizy post-hoc dostarczały nowych danych dotyczących skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka, które nie były celem przeglądu. Wobec czego autorzy przeglądu nie ocenili ich jakości i nie ekstrahowali z nich wyników;

- badanie kohortowe przeprowadzone w Hiszpanii nie wykazało ochronnego efektu szczepionki PCV13 w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat, badanie jednak ma ograniczenia metodologiczne polegające na niezbilansowaniu charakterystyki porównywanych grup pod względem częstości występowania czynników ryzyka zakażenia pneumokokami;

- niemieckie badanie kohortowe: skorygowana skuteczność szczepionki VE=11% (95%CI: 3; 19) w zapobieganiu zapaleniu płuc powstałemu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji w wieku ≥ 60 lat;

- amerykańskie badanie kliniczno-kontrolne: VE=71% (95%CI: 6; 91) w zapobieganiu zapaleniom płuc wywołanym przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat;

- badanie włoskie: VE=33% (95%CI: -107; 82) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i VE=38% (95%CI: -132; 89) w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat.

Wnioski: analiza nowych, wysokiej jakości badań obserwacyjnych wskazuje na skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w badaniu Essink 2021 – populacja osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepiona wcześniej przeciwko pneumokokom

Zdarzenie niepożądane	OBS	PCV20 PCV20/placebo*			PCV13 PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value
		N	N	%	n	N	%	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1 m-c	148	1507	9,8	166	1490	11,1	0,88 (0,71; 1,09) p=0,238
Natychmiastowe zdarzenia niepożądane	1 m-c	3	1507	0,2	3	1490	0,2	0,99 (0,20; 4,89) p=0,989
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	1 m-c	14	1507	0,9	23	1490	1,5	0,60 (0,31; 1,17) p=0,132
Poważne zdarzenia niepożądane	1 m-c	12	1507	0,8	12	1490	0,8	0,99 (0,45; 2,19) p=0,978
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 m-c	8	1507	0,5	8	1490	0,5	0,99 (0,37; 2,63) p=0,982
	6 m-cy	36	1507	2,4	29	1490	1,9	1,23 (0,76; 1,99) p=0,407
Nowozdiagnozowany przewlekły stan chorobowy	1 m-c	7	1461	0,5	6	1445	0,4	1,15 (0,39; 3,43) p=0,797
	6 m-cy	34	1507	2,3	35	1490	2,3	0,96 (0,60; 1,53) p=0,865
Zgony	6 m-cy	1	1507	0,1	0	1490	0,0	2,97 (0,12; 72,76) p=0,505
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6 m-cy	11	1507	0,7	8	1490	0,5	1,36 (0,55; 3,37) p=0,507

Zdarzenie niepożądane		OBS	PCV20 PCV20/placebo*			PCV13 PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value
			N	N	%	n	N	%	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	110	1505	7,3	92	1483	6,2	1,18 (0,90; 1,54) p=0,230
	o dużym nasileniu	10 dni	12	1505	0,8	3	1483	0,2	3,94 (1,11; 13,94) p=0,033
Opuchnięcie w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	113	1505	7,5	119	1483	8,0	0,94 (0,73; 1,20) p=0,598
	o dużym nasileniu	10 dni	5	1505	0,3	4	1483	0,3	1,23 (0,33; 4,58) p=0,756
Ból w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	834	1505	55,4	802	1483	54,1	1,02 (0,96; 1,09) p=0,463
	o dużym nasileniu	10 dni	3	1505	0,2	4	1483	0,3	0,74 (0,17; 3,30) p=0,692
Gorączka	≥ 38,0 °C	7 dni	14	1505	0,9	12	1483	0,8	1,15 (0,53; 2,48) p=0,722
	>40,0 °C	7 dni	5	1505	0,3	3	1483	0,2	1,64 (0,39; 6,86) p=0,496
Zmęczenie	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	455	1505	30,2	455	1483	30,7	0,99 (0,88; 1,10) p=0,790
	o dużym nasileniu	7 dni	18	1505	1,2	18	1483	1,2	0,99 (0,51; 1,89) p=0,965
Ból głowy	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	324	1505	21,5	346	1483	23,3	0,92 (0,81; 1,05) p=0,238
	o dużym nasileniu	7 dni	11	1505	0,7	4	1483	0,3	2,71 (0,86; 8,49) p=0,087
Ból mięśni	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	588	1505	39,1	553	1483	37,3	1,05 (0,96; 1,15) p=0,317
	o dużym nasileniu	7 dni	6	1505	0,4	7	1483	0,5	0,84 (0,28; 2,51) p=0,761
Ból stawów	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	190	1505	12,6	203	1483	13,7	0,92 (0,77; 1,11) p=0,390
	o dużym nasileniu	7 dni	5	1505	0,3	3	1483	0,2	1,64 (0,39; 6,86) p=0,496

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13

W badaniu Essink 2021 dla populacji osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, w 10-dniowym okresie obserwacji w grupie PCV20 w porównaniu do grupy PCV13 zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie zaczerwienienia w miejscu iniekcji o dużym nasileniu. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych między PCV20 a PCV13 różnic dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych dla 7-dniowego i 10-dniowego okresu obserwacji ani między schematem PCV/placebo i PCV13/PPSV23 dla 1-miesięcznego i 6-miesięcznego okresu obserwacji (w badaniu placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13).

W 1-miesięcznym okresie obserwacji jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 9,8% pacjentów z grupy PCV20/placebo i 11,1% z grupy PCV13/PPSV23 (brak danych dla okresu 6-miesięcznego). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w obu grupach u 0,5% pacjentów w 1-miesięcznym okresie obserwacji, u 2,4% pacjentów w grupie PCV20/placebo oraz 1,9% w grupie PCV13/PPSV23 w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Zgon wystąpił u jednego pacjenta z grupy PCV20/placebo, w grupie PCV13/PPSV23 nie odnotowano zgonów w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w badaniu Cannon 2021 – populacja osób w wieku ≥ 65 lat, szczepiona wcześniej przeciwko pneumokokom

Zdarzenie niepożądane	OBS	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value / RR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1 m-c	12	246	4,9	14	127	11,0	RR: 0,44 (0,21; 0,93) p=0,031 RD: -0,06 (-0,12; 0,00) p=0,047
Natychmiastowe zdarzenia niepożądane	1 m-c	bd						bd

Zdarzenie niepożądane		OBS	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value / RR (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%	
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem		1 m-c	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621
Poważne zdarzenia niepożądane		1 m-c	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621
Ciężkie zdarzenia niepożądane		1 m-c	6	246	2,4	2	127	1,6	1,55 (0,32; 7,56) p=0,589
Nowozdiagnozowany przewlekły stan chorobowy		6 m-cy	7	246	2,8	3	127	2,4	1,20 (0,32; 4,58) p=0,785
Zgony		6 m-cy	0	246	0	0	127	0	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		6 m-cy	0	246	0	0	127	0	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	21	245	8,6	16	126	12,7	0,68 (0,37; 1,25) p=0,210
	o dużym nasileniu	10 dni	1	245	0,4	1	126	0,8	0,51 (0,03; 8,15) p=0,637
Opuchnięcie w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	23	245	9,4	18	126	14,3	0,66 (0,37; 1,17) p=0,155
	o dużym nasileniu	10 dni	0	245	0	1	126	0,8	0,17 (0,01; 4,19) p=0,280
Ból w miejscu iniekcji	jakiegokolwiek stopnia	10 dni	150	245	61,2	71	126	56,3	1,09 (0,90; 1,30) p=0,375
	o dużym nasileniu	10 dni	1	245	0,4	2	126	1,6	0,26 (0,02; 2,81) p=0,266
Gorączka	≥ 38,0 °C	7 dni	0	245	0	2	126	1,6	0,10 (0,00; 2,13) p=0,142
	>40,0 °C	7 dni	0	245	0	0	126	0,0	-
Zmęczenie	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	73	253	28,9	27	121	22,3	1,29 (0,88; 1,90) p=0,190
	o dużym nasileniu	7 dni	0	253	0	3	121	2,5	0,07 (0,00; 1,32) p=0,076
Ból głowy	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	45	253	17,8	22	121	18,2	0,98 (0,62; 1,55) p=0,926
	o dużym nasileniu	7 dni	1	253	0,4	0	121	0,0	1,44 (0,06; 35,12) p=0,823
Ból mięśni	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	81	253	32,0	38	121	31,4	1,02 (0,74; 1,40) p=0,906
	o dużym nasileniu	7 dni	1	253	0,4	3	121	2,5	0,16 (0,02; 1,52) p=0,110
Ból stawów	jakiegokolwiek stopnia	7 dni	17	253	6,7	13	121	10,7	0,63 (0,31; 1,25) p=0,182
	o dużym nasileniu	7 dni	0	253	0	1	121	0,8	0,16 (0,01; 3,90) p=0,261

W badaniu Cannon 2021 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, szczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, w kohorcie zaszczepionej uprzednio PCV13 (kohorta B), w 1-miesięcznym okresie obserwacji w grupie PCV20 w porównaniu do grupy PCV23 zaobserwowano statystycznie istotne rzadsze występowanie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (4,9% vs 11%). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między PCV20 a PCV23 dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane u 2,4% pacjentów w grupie PCV13/PCV20 oraz 1,6% w grupie PCV13/PPSV23 w 1-miesięcznym okresie obserwacji. Nie odnotowano zgonów.

Wyniki dla pozostałych kohort przedstawiono w rozdz. 4.7.2 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

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

ChPL Apexxnar

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: ból głowy, ból stawów, ból mięśni, ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki, zmęczenie.

URPL/EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL oraz EMA (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych innych niż ujęte w aktualnej ChPL Apexxnar).

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań dotyczących skuteczności szczepionki PCV20 (Apexxnar) - zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej. W badaniach RCT dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 wykazano, że u osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom odpowiedź immunologiczna na PCV20 jest nie gorsza (non-inferiority) niż odpowiedź na PCV13 w zakresie wspólnych serotypów i nie gorsza niż odpowiedź na PPSV23 w zakresie 6 z 7 wspólnych serotypów (Essink 2021) i że w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 powoduje odpowiedź immunologiczną na 20 serotypów obecnych w szczepionce, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciw pneumokokom (Cannon 2021). Brak jest natomiast danych dotyczących skuteczności ochronnej szczepienia w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc (PZP) oraz inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP), czy też ograniczenia liczby hospitalizacji, punktów końcowych, które to według ankietowanych przez Agencję ekspertów należy uznać za istotne klinicznie.

Dostępne dane w tym zakresie dotyczą szczepionki PCV13 (Prevenar 13): badanie RCT CAPiTA, badania kohortowe Hsiao 2022 i Kolditz 2019, badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018.

Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV20 i szczepionek PCV13/PPSV23 wydaje się być porównywalny, jednak dostępne są dane maksymalnie dla 6-miesięcznego okresu obserwacji, brak danych długoterminowych, w tym danych długoterminowych dotyczących zmniejszenia śmiertelności dzięki szczepieniom.

W badaniu Essink 2021 w 1-miesięcznym okresie obserwacji jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 9,8% pacjentów z grupy PCV20/placebo i 11,1% z grupy PCV13/PPSV23 (brak danych dla okresu 6-miesięcznego). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w obu grupach u 0,5% pacjentów w 1-miesięcznym okresie obserwacji, u 2,4% pacjentów w grupie PCV20/placebo oraz 1,9% w grupie PCV13/PPSV23 w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem 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 polisacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, dwudziestowalentnej – PCV20 (Apexxnar) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu z brakiem szczepienia. Dla porównania szczepionki PCV20 ze schematem szczepienia PCV13 + PPSV23 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. szczepionkę PCV20 (Apexxnar) porównano do braku szczepienia, rozumianego jako naturalny przebieg choroby. Dodatkowo przeprowadzono porównanie szczepionki Apexxnar ze schematem szczepienia PCV13 + PPSV23 (Prevenar 13 + Pneumovax 23).

Perspektywa

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

Horizont czasowy

Dla analizy użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do 100 r. ż.).

Dyskontowanie

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

Model

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich kohortowy model Markowa, który uwzględnia następujące parametry:

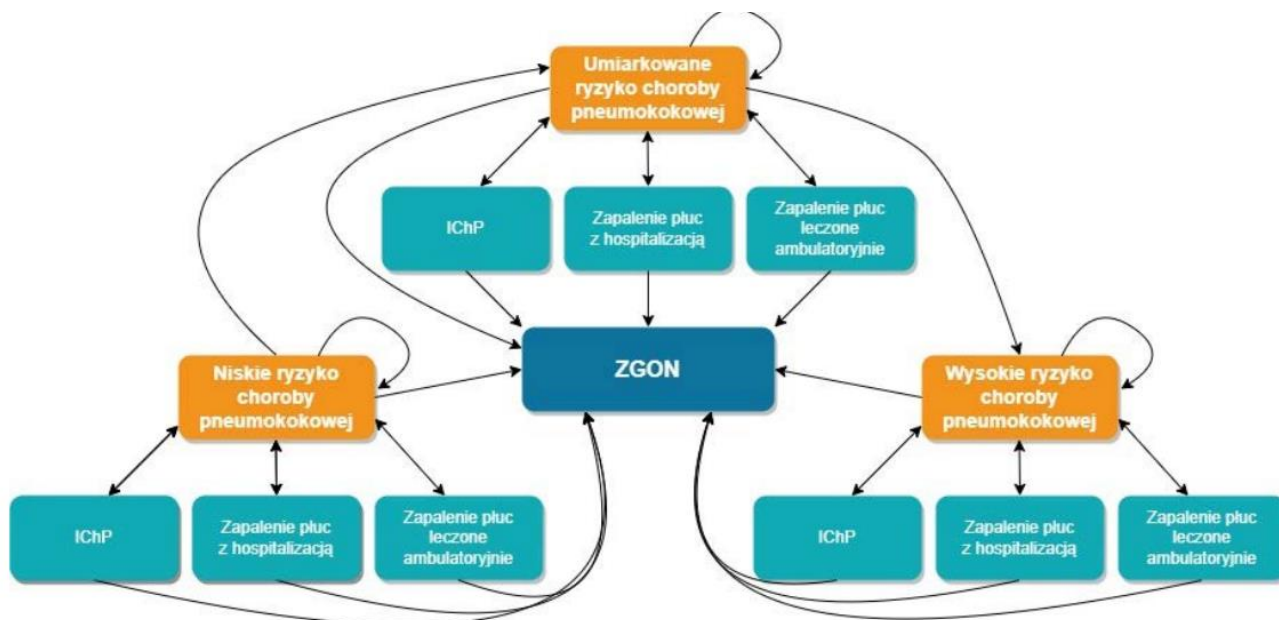
- charakterystykę populacji (liczebność populacji, odsetek populacji z czynnikami ryzyka choroby pneumokokowej);
- zapadalności na inwazyjną postać choroby pneumokokowej (IChP) i zapalenie płuc (ZP);
- śmiertelność z powodu choroby pneumokokowej i ogólną;
- skuteczność szczepionki Apexxnar;
- pokrycie serotypowe dla szczepionki Apexxnar;
- użyteczności;
- koszty.

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 IChP:
 - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR),
 - inne postaci IChP niż ZOMR,
- zachorowania na zapalenia płuc:

- leczone w szpitalu (ZP z hospitalizacją),
 - leczone ambulatoryjnie,
- zgony:
- z powodu IChP,
 - z powodu ZP,
 - z innych powodów.



Rycina 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność szczepień w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i IChP w grupie o umiarkowanym ryzyku wnioskodawca oparł na danych z randomizowanego badania klinicznego (CAPITA) dla szczepionki Prevenar 13. Wg wyjaśnień wnioskodawcy wytyczne EMA nie wymagają przeprowadzania dodatkowych badań skuteczności klinicznej szczepionki PCV20, ponieważ poza dodatkowymi serotypami szczepionka ta zawiera te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13.

Skuteczność szczepienia u pacjentów wysokiego ryzyka określono na podstawie badania Klugman 2003.

W modelowaniu skuteczności klinicznej w ramach CUA 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 podwyższonego 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.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry kliniczne przyjęte w modelu CUA wnioskodawcy.

Tabela 20. Zestawienie parametrów i założeń klinicznych w modelu AE dla scenariusza podstawowego

Parametr	Założenie/Wartość/Źródło
Zapadalność na ZOMR w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względnego między grupami ryzyka (van Hoek 2012) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015
Zapadalność na IChP inne niż ZOMR w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie polskich danych dla zapadalności ogólnej, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015
Zapadalność na ZP leczone w szpitalu w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie danych przekazanych przez NFZ dla 2019 roku, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015. (założono, że ryzyko względne dla populacji <65. r.ż. będzie takie jak obserwowane dla grupy 65-74 lata)
Zapadalność na ZP leczone ambulatoryjnie w zależności od grupy ryzyka	Oszacowana na podstawie danych z badania Harat 2016, ryzyka względnego między grupami ryzyka (Marbaix 2018) oraz dystrybucji grup ryzyka według Mangen 2015.
Odsetek zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej	27,3% według Said 2013
Skuteczność względem IChP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka	Na podstawie danych z badania CAPITA. Skuteczność zróżnicowana względem wieku
Skuteczność względem ZP w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka	Dane z analizy Mangen 2015
Skuteczność względem IChP w grupie wysokiego ryzyka	78% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003
Skuteczność względem ZP w grupie wysokiego ryzyka	65% skuteczności obserwowanej w grupie umiarkowanego ryzyka na podstawie Klugman 2003
Czas utrzymywania się skuteczności szczepień	5% spadek rocznie od 6 do 10 lat od szczepienia i 10% spadek rocznie od 11 do 15 lat. Brak skuteczności po 16 latach od zaszczepienia za Mangen 2015
Pokrycie serotypowe dla szczepionki	Założono, że pokrycie serotypowe szczepionki dla zapaleń płuc jest takie samo jak pokrycie serotypowe szczepionki dla IChP. Nie odnaleziono polskich danych o pokryciu serotypowym dla zapaleń płuc.
Śmiertelność IChP	Na podstawie danych KOROUN oraz danych z Rumunii, według metodyki opisanej w AE Prevenar 2013, AE Prevenar 2019.
Śmiertelność ZP leczonego szpitalnie	Na podstawie danych przekazanych przez NFZ z 2019 roku.
Śmiertelność ZP leczonego ambulatoryjnie	Na podstawie danych GUS o zgonach z powodu ZP oraz danych o zgonach w szpitalu z danych NFZ.
Śmiertelność ogólna	Na podstawie danych GUS z 2019 roku.

Skróty: GUS – główny Urząd Statystyczny, IChP – inwazyjna postać choroby pneumokokowej, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, ZOMR - zapalenia mózgowo-rdzeniowe, ZP – zapalenia płuc,

Uwzględnione koszty

W analizie CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty szczepienia produktem leczniczym Apexxnar,
- koszty szczepienia schematem PCV13 + PPSV23,
- koszty leczenia IChP:
 - koszty ZOMR,

- koszty IChP innej niż ZOMR,
- koszty zapalenia płuc leczonego w szpitalu,
- koszty zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie.

W analizie założono, że produkt leczniczy Apexxnar będzie refundowany – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Koszty produktu leczniczego Apexxnar

W ramach analizy minimalizacji kosztów, na podstawie AWA Prevenar 2021, przyjęto założenie, że do refundacji szczepienia w grupie osób z co najmniej umiarkowanymi czynnikami ryzyka będzie kwalifikować się populacji. Koszt PCV13 przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r., ponieważ był on nieznacznie niższy niż koszt tej szczepionki oszacowany na podstawie danych DGL (raport refundacyjny NFZ za okres styczeń-wrzesień 2022).

Tabela 22. Koszt szczepionki PCV13

Nazwa, postać i dawka	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań, 0,5 ml	276,51	276,51	50%	138,26	138,26	276,52

Ponieważ szczepionka PPSV23 nie jest refundowana nie uwzględniano jej kosztu z perspektywy NFZ. Jej koszt przyjęto wg danych z portali internetowych na dzień 01.12.2022 r.

Tabela 23. Koszt szczepionki PPSV23

Produkt	Źródło	Cena
Pneumovax 23, roztwór do wstrzykiwań	https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/99141,Pneumovax-23-roztwor-do-wstrzykiwan	154,00 zł
	Minimalna cena szczepionki PPSV23 w aptekach wg portalu Gdzie Po Lek https://www.gdziepolek.pl/produkty/62574/pneumovax-23-iniekcja/statystyki	133,99 zł
	Maksymalna cena szczepionki PPSV23 w aptekach wg portalu Gdzie Po Lek https://www.gdziepolek.pl/produkty/62574/pneumovax-23-iniekcja/statystyki	207,99 zł
	Średnia cena szczepionki PPSV23 w aptekach, przyjęta w analizach	165,33 zł

Podsumowanie pozostałych założeń kosztowych przyjętych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowy opis znajduje się w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy oraz aneksie do AE).

Tabela 24. Koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (w wariacie podstawowym)

Parametr	Wartość [zł]	Źródło
Koszt leczenia ZOMR	10 643,71	Wg JGP (JGP z Zarządzenia 41/2022/DSOZ i 1/2022/DSOZ)
Koszt leczenia IChP innej niż ZOMR	8 320,79	Koszt leczenia posocznicy pneumokokowej wg JGP (Zarządzenia 41/2022/DSOZ i 1/2022/DSOZ)
Średni koszt ZP leczonego szpitalnie dla grupy 65-74 lat	3 116,61	Wg danych NFZ 2019 oraz wyceny JGP (Zarządzenia 4/2021/DSOZ i 41/2022/DSOZ)
Średni koszt ZP leczonego szpitalnie dla grupy 75+	3 102,43	
Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie z perspektywy NFZ	14,25	Koszt antybiotykoterapii (amoksycyliną) wg Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r.
Koszt leczenia epizodu ZP leczonego ambulatoryjnie z perspektywy wspólnej	185,98	Jahnz-Różyk 2010

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wartości bazowe użyteczności dla populacji zdrowej oparto na danych z publikacji Golicki 2021 opisującej użyteczności stanów zdrowia dla polskiej populacji ogólnej względem wieku.

Zmniejszenie użyteczności związane z IChP oparto o dane z publikacji Bennett 2000 oraz Melegaro 2004. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy

Stan zdrowia		Wartość użyteczności	Zmniejszenie użyteczności	Źródło
Użyteczności bazowe dla osób zdrowych	65-74 lata	0,860	-	Golicki 2021
	75+	0,760	-	
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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Apexxnar	Brak szczepienia	Apexxnar	Brak szczepienia
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Apexxnar	Brak szczepienia	Apexxnar	Brak szczepienia
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Apexxnar w miejsce braku szczepienia jest

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)

Populacja	PCV20 Koszt szczepień/pacjenta [zł]		PCV13+PPSV23 Koszt szczepień/pacjenta [zł]		Analiza inkrementalna Koszt szczepień/pacjenta [zł]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Perspektywa NFZ						
≥ 65 r.ż. z co najmniej umiarkowanymi czynnikami ryzyka						
≥ 65 r.ż. brak czynników ryzyka lub niskie ryzyko						
≥ 65 r.ż. populacja ogólna						
Perspektywa wspólna						
≥ 65 r.ż. z co najmniej umiarkowanymi czynnikami ryzyka						
≥ 65 r.ż. brak czynników ryzyka lub niskie ryzyko						
≥ 65 r.ż. populacja ogólna						

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że w perspektywie NFZ,

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku dla analizy CUA (porównanie z brakiem szczepienia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁸ 175 926 zł/QALY

Tabela 28. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktu Apexxnar

Produkt	Cena progowa [zł]	
	bez RSS	z RSS
Apexxnar, szczepionka 20-walentna	Perspektywa NFZ	
	Perspektywa wspólna	

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

W przypadku subpopulacji z brakiem czynników ryzyka lub niskim ryzykiem choroby pneumokokowej brak jest aktywnego komparatora. W przypadku subpopulacji z co najmniej umiarkowanym ryzykiem choroby pneumokokowej aktywnym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest schemat PCV13+PPSV23. Schemat ten nie jest jednak w całości refundowany, gdyż refundacji podlega jedynie szczepionka PCV13 (Prevenar 13), a szczepionka PPSV23 finansowana jest przez świadczeniobiorców.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Dla analizy użyteczności kosztów wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 12 scenariuszy, obejmujących łącznie 17 wariantów analizy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.11 oraz 2.12). Testowano takie parametry jak: zapadalność na IChP, ZP, odsetek ZP o etiologii pneumokokowej, czas utrzymywania się skuteczności szczepień, spadek użyteczności, stopy dyskontowe czy koszty leczenia chorób. W poniższym rozdziale przedstawiono jedynie wybrane wyniki analizy wrażliwości (pełne wyniki znajdują się w aneksie do analizy przygotowanym przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych).

Dla analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

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

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miała

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną (700 symulacji). Zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Apexxnar względem braku szczepień wyniosło



Rysunek 1. Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. 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	Analizowaną interwencję, tj. szczepionkę PCV20 (Apexxnar) porównano do placebo, rozumianego jako naturalny przebieg choroby (tj. brak szczepień). Dodatkowo przeprowadzono porównanie szczepionki Apexxnar ze schematem szczepienia PCV13 + PPSV23.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania szczepionki PCV20 ze schematem szczepienia PCV13 + PPSV23, która w opinii analityków Agencji powinna być podstawowym scenariuszem dla subpopulacji z co najmniej umiarkowanym ryzykiem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 Apexxnar, skuteczność szczepionki w grupie o umiarkowanym ryzyku określono na podstawie danych z badania CAPITA (dotyczące szczepionki Prevenar 13). 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 analizie dla Szczepionki Prevenar 13 oraz w analizach ekonomicznych Mangen 2015 i Marbaix 2018.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni (do 100 r. ż.) horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
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	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Nie przedstawiono analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów (CMA).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. Źródłem danych o skuteczności szczepienia 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.

Komentarz analityka Agencji:

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii wnioskodawca skorzystał z danych z randomizowanego badania CAPITA dla szczepionki PCV13 (Prevenar 13) uzasadniając, iż podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA: „Zgodnie z wytycznymi EMA, dopuszczenie do obrotu nowej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom, przebiega w oparciu o wykazanie porównywalnej odpowiedzi immunologicznej (kryterium non-inferiority) w zakresie wspólnych serotypów między nową szczepionką a szczepionkami już stosowanymi (o udowodnionej w badaniach skuteczności klinicznej). W takiej sytuacji przeprowadzenie badań skuteczności klinicznej nowej szczepionki nie jest wymagane”.

2. 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.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

Wnioskodawca w analizie minimalizacji kosztów uwzględnił cenę szczepionki PCV13 (Prevenar 13) wg Obwieszczenia MZ argumentując, iż jest to cena niższa niż wg danych DGL NFZ. Należy jednak zwrócić uwagę, że

Dodatkowo w analizie CUA wnioskodawca przedstawił wyniki uwzględniające dane kosztowe na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. oraz raport refundacyjny DGL za okres styczeń-maj 2022). Jak stwierdził: „Aktualizacja danych kosztowych wg aktualnych danych DGL i Obwieszczenia MZ marginalnie wpłynęła na wyniki analizy podstawowej względem złożonej analizy. Wartość ICUR w perspektywie wspólnej nie uległa zmianie, natomiast w perspektywie NFZ ICUR, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, jest mniejszy o 0,03 zł względem złożonej analizy. Wobec powyższego odstąpiono od przeprowadzania analizy wrażliwości z uwzględnieniem aktualnych danych kosztowych, ponieważ jej wyniki będą w marginalnym stopniu różnić się od analizy złożonej do Agencji”. Weryfikacja przez analityków Agencji potwierdziła, że aktualizacja danych ma marginalny wpływ na wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 4)

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 opisu grup ryzyka we wniosku refundacyjnym dla szczepionki Prevenar 13. Użycie danych z innego państwa europejskiego, zamiast z Polski, nie stanowi dużego ograniczenia - odsetek osób stanowiących grupę podwyższonego ryzyka jest podobny w analizowanych krajach. Oszacowany odsetek pacjentów należących do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka w populacji 65+ będzie wynosił 44% i jest zbliżony do odsetka raportowanego przez Agencję.
3. Do oszacowania skuteczności szczepionki względem ZP o jakiegokolwiek etiologii wykorzystano dane dotyczące odsetka przypadków ZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* raportowany w badaniu Said 2013. Oszacowany w badaniu Said 2013 odsetek wynoszący 27,3% jest wynikiem meta-analizy 35 badań obserwacyjnych z krajów rozwiniętych. Polskie wytyczne Hryniewicz 2016 wskazują, że odsetek ZP o etiologii pneumokokowej jest wyższy i wynosi od 30 do 42%. Odnaleziono jedno polskie badanie zawierające informację o odsetku pneumokokowego zapalenia płuc (Harat 2016). Zgodnie z wynikami badania w 11% przypadków w populacji w wieku ≥ 65 lat potwierdzono infekcję *S. pneumoniae*. Dane z badania Harat 2016 są zaniżone, na co zwracają uwagę autorzy badania. W publikacji Harat 2016 podkreślono, że znacząca grupa pacjentów przed badaniem etiologii ZP przeszła antybiotykoterapię. Z tego względu odstąpiono od wykorzystania danych z badania Harat 2016 w scenariuszu podstawowym. Przyjęte założenie o odsetku ZP o etiologii pneumokokowej według danych z Said 2013 można uznać za konserwatywne biorąc pod uwagę wartość 35% dla Europy wskazywaną w publikacji Welte 2012 oraz informacje z polskich wytycznych.

Komentarz analityka Agencji:

Wartość odsetka zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej testowano w ramach analizy wrażliwości. Należy zwrócić uwagę, że zmiana tej wartości ma duży wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.14 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził ocenę zgodności sposobu modelowania z danymi z badania CAPITA (randomizowane badanie uwzględnione w ramach analizy klinicznej dla szczepionki PCV13),

którego okres obserwacji wyniósł 4 lata. Analiza post hoc danych z tego badania potwierdziła brak spadku skuteczności szczepionki Prevenar 13 w okresie do 5 lat od zaszczepienia, natomiast nie opublikowano danych dotyczących utrzymywania się skuteczności szczepień dla dłuższego horyzontu czasowego.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania szczepionki Apexxnar we wnioskowanej populacji.

W ramach walidacji konwergencji model ekonomiczny niniejszej analizy porównano z modelem zastosowanym w analizie złożonej do AOTMiT dla szczepionki Prevenar 13 w populacji 65+ (OT.4230.8.2021). W obu modelach uwzględniono występowanie tych samych zdarzeń (IChP, ZP, ZOMR), skuteczności szczepień czy danych dotyczących obniżenia użyteczności. W niniejszym modelu wnioskodawca dodatkowo zróżnicował populacyjne ryzyko zgonu w zależności od grupy ryzyka oraz przeprowadził korektę o efekt pośredni.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach weryfikacji wyszukiwania analitycy Agencji zidentyfikowali publikację Mendes 2022 oceniającą opłacalność 20-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV20) wśród dorosłych pacjentów w wieku 18–64 lat oraz 65–99 lat z chorobami współistniejącymi z perspektywy angielskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej. W analizie szczepionkę PCV20 porównano z 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23). Wykorzystano kohortowy model Markowa, w którym uwzględniono koszty inwazyjnej choroby pneumokokowej i ambulatoryjnie leczonych zapaleń płuc w horyzoncie dożywnym (do 99 r.ż.). Podobnie jak w niniejszej analizie skuteczność szczepionki PCV20 oparto głównie na danych z randomizowanego badania kontrolnego CAPiTA, w którym przedstawiono dowody skuteczności klinicznej dla szczepionki PCV13. We wnioskach z analizy Mendes 2022 podkreślono, iż we wnioskowanej populacji docelowej (osoby dorosłe z chorobami współistniejącymi) wnioskowana interwencja zapobiegnie większej liczbie hospitalizacji oraz przyniesie niższe koszty całkowite niż obecne zalecenia dotyczące stosowania PPV23. Autorzy wskazali, że szczepionka PCV20 była najskuteczniejszą strategią szczepienia spośród badanych w modelu, dominując nad strategią obejmującą ponowne szczepienie PPV23 (łącznie 2 dawki), jak również PCV15 w sekwencji z PPV23.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie szczepionki Apexxnar (PCV20) z brakiem szczepienia (naturalnym przebiegiem choroby) oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania szczepionki PCV20 ze schematem szczepienia PCV13 + PPSV23 (Prevenar 13 + Pneumovax 23).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Apexxnar w miejsce braku szczepienia jest

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że w perspektywie NFZ

[REDAKTOR] Dodatkowo w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej, ankietowanego przez AOTMiT w przypadku aktualnie stosowanego schematu szczepień: „wielu chorych szczepi się nieoptymalnie, tylko PCV13 ze względu na 50% refundację, a rezygnuje ze szczepienia PPV23 ze względu na dodatkowy koszt.”

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników przedstawionych w analizie podstawowej,

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Apexxnar wyniosło [REDAKTOR].

Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji, czyli szczepionki PCV20 (Apexxnar), w związku z czym modelowanie analizy CUA oparto na danych z randomizowanego badania klinicznego dla szczepionki Prevenar 13.

Ograniczeniem analizy jest również brak danych dotyczących utrzymywania się efektu skuteczności szczepienia dla horyzontu czasowego dłuższego niż 5 lat. W modelu założono całkowite zaniknięcie skuteczności po 16- latach od szczepienia w każdej z grup ryzyka. 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).

Należy również zwrócić uwagę na niepewność niektórych danych dotyczących modelowania skuteczności szczepienia, do których oszacowania, z braku polskich danych, wykorzystano dane z innych krajów europejskich.

[REDAKTOR]
Cena detaliczna [REDAKTOR] szczepionki: Prevenar wg Obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2022 r. wynosi 276,51 zł, natomiast średnia cena szczepionki PPSV23 (Pneumovax 23) przyjęta przez wnioskodawcę wg cen z aptek internetowych wyniosła 165,33 zł.

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika w związku z finansowaniem produktu leczniczego Apexxnar, polisacharydowej, skoniugowanej 20-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom w profilaktyce osób [REDACTED]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 15-letnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – zakładający brak refundacji produktu leczniczego Apexxnar (PCV20). Koszty ponoszone przez NFZ wynikają z leczenia chorób związanych z zakażeniami pneumokokami w populacji [REDACTED]. Koszty produktu leczniczego Apexxnar zostały uwzględnione jedynie z perspektywy wspólnej z uwagi na finansowanie go z budżetu pacjenta (brak refundacji). W populacji pacjentów [REDACTED] z wysokim ryzykiem koszty szczepień z perspektywy NFZ obejmują jedynie koszt szczepionki Prevenar 13 (w tym także schematu PCV13+PPSV23), natomiast z perspektywy wspólnej są to koszty szczepionki Apexxnar oraz Prevenar 13 (w tym także schematu PVC13+PPSV23).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzech wariantów scenariusza nowego: podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. [REDACTED]

Warianty skrajne

wyznaczono na podstawie zmian wyszczepialności szczepionkami przeciwko grypie w populacji [REDAKTOWANE] po wprowadzeniu ich refundacji aptecznej w sezonach 2018/2019 i 2019/2020.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której rozpatrywano scenariusz, w którym koszty leczenia chorób zostały oszacowane przy założeniu skuteczności szczepień w zapobieganiu ZP, obserwowanej w praktyce klinicznej (McLaughlin 2018) oraz odsetka ZP o etiologii pneumokokowej na podstawie danych z Europy (Welte 2012).

Ponadto w ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił założenia wariantu dodatkowego, uwzględniającego jako komparator szczepienie schematem dwudawkowym PCV13 + PPSV23 w populacji osób [REDAKTOWANE] ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej, w którym scenariusz:

- istniejący – zakłada wyszczepialność populacji ogólnej [REDAKTOWANE] przeciwko pneumokokom na poziomie 2% analogicznie do wariantu podstawowego analizy, ponadto założono, że liczba osób [REDAKTOWANE] z co najmniej umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* zaszczepionych PCV13 będzie w każdym roku taka sama. W populacji tej uwzględniono osoby szczepione pełnym schematem PCV13+PPSV23. Dodatkowo z perspektywy wspólnej uwzględniono osoby szczepione jedną dawką szczepionki PCV20 finansowanej ze środków własnych.
- nowy – zakłada analogicznie do wariantu podstawowego, że wszystkie [REDAKTOWANE] otrzymają PCV20 wg przyjętej wyszczepialności w analizie podstawowej. Koszty szczepionki Apexxnar 20 zostały uwzględnione z perspektywy NFZ (refundacja wnioskowanej technologii) i z perspektywy wspólnej. Wnioskodawca zakłada niskie prawdopodobieństwo, iż w sytuacji jednoczesnego refundowania szczepionek PCV20 i PCV13 pacjenci będą decydować się na szczepionkę chroniącą przed mniejszą liczbą serotypów (PCV13), która wymaga uzupełnienia szczepionką nierefundowaną PPSV23, co wiąże się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta. Wnioskodawca zakłada niskie prawdopodobieństwo, iż w sytuacji dostępności na rynku szczepionki jednodawkowej o największym pokryciu serotypowym (PCV20) pacjenci będą decydowali się na schemat szczepienia wymagający dwóch wizyt szczeniennych. [REDAKTOWANE]

W toku pracy nad analizą, analitycy wystosowali dodatkowe pytanie do ekspertów dotyczące odsetka pacjentów jaki w przypadku równoległej refundacji szczepionek Apexxnar (u osób dorosłych [REDAKTOWANE]) oraz Prevenar 13 ([REDAKTOWANE]), wybierze poszczególne produkty lecznicze. Odpowiedź ekspertów jest zbieżna z założeniami wnioskodawcy w scenariuszu nowym, że w przypadku równoległej refundacji Apexxnaru i Prevenaru 13, Prevenar 13 prawdopodobnie przestanie być stosowany, a pacjenci będą szczepieni produktem Apexxnar. Jednak w oparciu o dostępne źródła nie jest możliwe oszacowanie jakie dokładnie odsetki pacjentów będą stosowały Apexxnar, a jakie Prevenar. Profesor Ernest Kuchar podkreślił, że decydującą rolę w wyborze produktu będzie miała *rekomendacja lekarza zlecającego, pod warunkiem braku bariery cenowej*.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Szczepionka Apexxnar zgodnie z ChPL może być stosowana u osób w wieku ≥ 18 lat. [REDAKTOWANE] Oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy wnioskodawca oparł na danych GUS (GUS 2021) dotyczących liczebności populacji Polski [REDAKTOWANE] oraz prognozie rozwoju liczby ludności Głównego Urzędu Statystycznego. (prognoza GUS 2014). Przyjęto, że populacja ta będzie zmieniać się zgodnie z prognozą GUS na lata 2014-2050 (GUS 2014). W oszacowaniach uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu dla każdego rocznika w kolejnych latach.

Od lipca 2022 r. szczepionka Apexxnar jest dostępna w aptekach na rynku prywatnym. Podczas pracy nad raportem wnioskodawca nie dysponował danymi odnoszącymi się do liczby osób, które zastosowały szczepionkę Apexxnar.

Wnioskodawca zakłada, iż wprowadzenie refundacji wnioskowanej technologii wywoła wzrost wyszczepialności szczepionką Apexxnar względem wyszczepialności obserwowanej przy braku refundacji produktu Apexxnar zgodnie ze wzrostem wyszczepialności szczepionkami przeciwko grypie w populacji osób [REDAKTOWANE].

Założono także, że po osiągnięciu pełnego wyszczepienia populacji docelowej roczna wyszczepialność będzie obejmowała nowe osoby wchodzące do populacji docelowej,

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Oszacowania rocznej liczebności populacji – scenariusz nowy, wariant podstawowy

Rok analizy	Populacja docelowa wskazana we wniosku*	Populacja dotychczas zaszczepiona	Populacja stosująca wnioskowaną technologię w danym roku	Odsetek zaszczepionych w populacji docelowej**
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

*na podstawie danych dot. liczebności populacji (GUS 2021) i prognozy GUS dotyczącej liczebności poszczególnych roczników (GUS 2014).

**wyszczepialność skumulowana w modelowanej populacji ogólnej, uwzględniająca śmiertelność wg prognozy zmian ludności GUS (GUS 2014) oraz osoby zaszczepione w poprzednich latach, wartość jest wynikiem otrzymanym z ilorazu populacji dotychczas zaszczepionej przez populację docelową wskazaną we wniosku

***od 14. roku analizy do populacji docelowej co rok dołączają osoby, które

Szczegółowy opis poszczególnych etapów szacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.1 AWB wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Szczepionka Apexxnar jest dostępna w aptekach na rynku prywatnym od lipca 2022. Od stycznia 2022 r. w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością 50% dla osób w wieku ≥ 65 lat 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 dostępna jest szczepionka Prevenar 13.

Producentem zarówno szczepionki Apexxnar, jak i Prevenar 13 jest wnioskodawca. W analizie podstawowej założono, że w momencie

Założono, że osoby gotowe ponieść wydatek na szczepionkę Prevenar 13 (aktualnie refundowana z 50% odpłatnością) zdecydują się na szczepienie szczepionką Apexxnar zawierającą 7 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) dodatkowych serotypów, nieobecnych w szczepionce Prevenar 13. Ponadto szczepienie za pomocą Apexxnar przebiega z zastosowaniem jednodawkowego schematu szczepień, podczas gdy szczepienie z zastosowaniem Prevenar 13 przebiega w schemacie dwudawkowym i wymaga uzupełnienia szczepionką Pneumovax 23.

Natomiast wariant dodatkowy uwzględniony przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy zakłada jednoczesną refundację szczepionek Apexxnar i Prevenar 13. Liczbę osób chorych zaszczepionych PCV13 rocznie wnioskodawca oszacował na podstawie najnowszych danych DGL 2022 na 10 468 osób rocznie. Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących wyszczepialności schematem PCV13+PPSV23 w populacji w Polsce. Szczepionka PPSV23 jest stosowana u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

nie umożliwiają zatem na określenie jaki odsetek osób z co najmniej umiarkowanym ryzykiem zakażenia pneumokokami zaszczepionych PCV13 otrzymuje szczepionkę PPSV23. Wnioskodawca powołuje się na wyniki publikacji Morga 2022, w której odsetek osób z czynnikami ryzyka choroby pneumokokowej zaszczepionych pełnym cyklem PCV13+PPSV23 wynosi średnio 13% (5% w populacji z zaburzeniami odporności, asplenią, wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym i 20% w populacji z chorobami przewlekłymi). Pozostali pacjenci będą szczepieni dawką szczepionki PCV20. Koszt szczepienia PCV20 () jest zbliżony do kosztu schematu szczepienia PCV13+PPSV23 () i będzie pokrywany przez pacjenta. Wnioskodawca zakłada niskie prawdopodobieństwo, iż w sytuacji dostępności na rynku szczepionki o największym pokryciu serotypowym zapewniającej ochronę po jednej dawce, pacjenci decydować się będą na schemat szczepienia, wymagający dwóch wizyt szczepiennych. Problem stanowi także niska dostępność szczepionki PPSV23 na rynku.

Scenariusz nowy zakłada niskie prawdopodobieństwo, iż w sytuacji jednoczesnego refundowania szczepionek PCV20 i PCV13 pacjenci zdecydują się na szczepienie, szczepionką chroniącą przed mniejszą liczbą serotypów (PCV13), która musi być uzupełniona szczepionką nierefundowaną PPSV23 zamiast szczepionki przeciwko pneumokokom o największym pokryciu serotypowym (PCV20). Szczepienie PCV20 nie wymaga podania PPSV23, co zmniejsza koszty ponoszone przez pacjenta.

Koszty

W BIA wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów:

- koszty szczepionki;
- koszty leczenia chorób:
 - inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w podziale na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) i inne postaci IChP niż ZOMR,
 - zapalenie płuc w podziale na: zapalenie płuc leczone szpitalnie i zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie.

Koszt szczepionki został oszacowany na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę,

Koszty leczenia chorób określono w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego, przy stopie dyskontowej wynoszącej 0% z uwagi na brak stosowania dyskontowania w analizie wpływu na budżet.

Wnioskodawca przedstawił także dodatkowe oszacowania liczby unikniętych zdarzeń w roku (zachorowań, zgonów) dla w pełni zaszczepionej populacji. Koszty leczenia chorób oraz liczbę unikniętych przypadków oszacowano w oparciu o dane przedstawione w modelu ekonomicznym dołączonym do wniosku.

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

* Oszacowanie własne wnioskodawcy na podstawie danych GUS z 2021 dot. liczebności populacji (GUS 2021) i prognozy GUS dotyczącej liczebności poszczególnych roczników (GUS 2014).

** w chwili obecnej, od lipca 2022 r. szczepionka Apexxnar jest dostępna na rynku prywatnym, w momencie przygotowywania analizy (04.08.2022) niedostępne były dane od wnioskodawcy odnoszące się do liczby osób, które zastosowały szczepionkę Apexxnar.

W scenariuszu istniejącym zakładającym brak refundacji szczepionki Apexxnar, wydatki NFZ będą związane z leczeniem chorób związanych z zakażeniami pneumokokami

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.



Dokładne zestawienie przypadków zachorowań i zgonów unikniętych dzięki całkowitemu wyszczepieniu populacji docelowej znajduje się w rozdz. 3.3. AWB wnioskodawcy.

Tabela 32. 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

Szczegółowe zestawienia wydatków z perspektywy wspólnej w podziale na kategorie i lata zawiera poniższa tabela.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Perspektywa wspólna*

Rok analizy	Koszt z perspektywy wspólnej [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

W wariantcie dodatkowym przedstawionym w ramach uzupełnień ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy jako komparator uwzględniono schemat szczepienia PCV13 + PPSV23 [redacted]. W oszacowaniach uwzględniono założenie równoległej refundacji PCV13 [redacted].

[redacted] scenariusz istniejący – pomimo braku wprowadzenia refundacji szczepionki Apexxnar, obciążenia NFZ będą wynikały z leczenia chorób związanych z zakażeniami pneumokokami [redacted] oraz refundacji szczepionki PCV13 [redacted].

- scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny – [redacted]

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wyników dla wariantu dodatkowego wnioskodawcy z perspektywy NFZ i wspólnej przy założeniu kontynuacji refundacji PCV13 [redacted]. Przedstawione dane ograniczono do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest mało prawdopodobne.

Tabela 34 Zestawienie wyników wariantu dodatkowego wnioskodawcy z perspektywy NFZ (założenie kontynuacji refundacji PCV13 co najmniej umiarkowanym ryzykiem chorób pneumokokowych)

Rok analizy	Koszt z perspektywy NFZ [mln PLN] z RSS														
	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy					Koszty inkrementalne				
	Koszty szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite	Koszt szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite	Koszty szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite
	PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13			PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13			PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13		
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SUMA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 35 Zestawienie wyników wariantu dodatkowego wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (założenie kontynuacji refundacji PCV13 z co najmniej umiarkowanym ryzykiem chorób pneumokokowych)

Rok analizy	Koszt z perspektywy wspólnej [mln PLN] z RSS														
	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy					Koszty inkrementalne				
	Koszty szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite	Koszt szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite	Koszty szczepień			Koszty leczenia chorób	Koszty całkowite
	PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13			PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13			PCV20	PCV13+ PPSV23	PCV13		
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
SUMA															

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowana i finansowana wnioskowana technologia zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] Oszacowania wnioskodawcy są spójne z opinią ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 15-letni horyzont czasowy, który uwzględni 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	[Redacted] Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku przedstawiono w rozdz. 2.5.1.1 BIA wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął założenie, że refundacja szczepionki Apexxnar [Redacted] miałyby się rozpocząć w momencie [Redacted] [Redacted] W momencie składania wniosku o refundację szczepionka Prevenar 13 była dostępna i refundowana i aktualnie stan ten nie uległ zmianie. Nie ma możliwości zweryfikowania powyższego założenia. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił oszacowania dodatkowego wariantu analizy uwzględniając równoległe finansowanie szczepionki Prevenar 13.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	<p>W analizie klinicznej zastosowano komparator dodatkowy obejmujący schemat PCV13 i PPSV23 przez co możliwe jest porównanie immunogenności PCV20 w zakresie 13 wspólnych serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie są zawarte w PCV13.</p> <p>Założenia dotyczące komparatorów w analizie ekonomicznej są spójne z analizą wpływu na budżet.</p> <p>Dodatkowo w wariantcie dodatkowym przedstawionym w ramach uzupełnień ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy jako komparator uwzględniono schemat szczepienia PCV13 + PPSV23 w populacji osób [redacted] ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej. W oszacowaniach uwzględniono: założenie o równoległej refundacji PCV13 oraz założenie bez równoległej refundacji PCV13 w populacji [redacted] z co najmniej umiarkowanym ryzykiem chorób pneumokokowych</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W chwili obecnej Apexxnar nie jest refundowany, więc nie są dostępne dane NFZ, które pozwoliłyby na dokładne określenie aktualnej liczebności pacjentów stosujących produkt leczniczy Apexxnar w ramach profilaktyki przeciwko pneumokokom u osób [redacted] życia i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku roczna wielkość dostaw w pierwszym i drugim roku refundacji jest wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na produkt leczniczy oszacowanego przez wnioskodawcę w wariantcie minimalnym oraz w wariantcie podstawowym BIA. Nie jest jednak wystarczająca by pokryć oszacowane zapotrzebowanie w wariantcie maksymalnym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	<i>Wnioskowane jest objęcie szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej – PCV20 (Apexxnar) w ramach refundacji aptecznej z [redacted] (rozdział 3.2.3 APD wnioskodawcy)</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zdaniem wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej – PCV20 (Apexxnar), refundacja szczepionki odbędzie się w ramach grupy limitowej w której dotychczas finansowana była szczepionka PCV13 (Prevenar 13) – 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom. Nie będzie zatem konieczności tworzenia nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zakłada, że [redacted] (rozdział 3.2.4 BIA wnioskodawcy)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała wariant minimalny i maksymalny, które oparto o alternatywne założenia dotyczące wyszczepialności w populacji docelowej. Ponadto wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała scenariusz zakładający wykorzystanie danych o skuteczności w zapobieganiu ZP z praktyki klinicznej (McLaughlin 2018) oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie raportowany w Welte 2012 (rozdz. 6.2.2 AWA).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 5)

1. Pewnym ograniczeniem analizy jest przeprowadzenie oszacowania na prognozowanej liczbie 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 ostatnich dwóch latach obserwuje się zwiększenie śmiertelności szczególnie w grupie osób starszych w porównaniu do lat poprzednich. Jako główną przyczynę uważa się pandemię COVID-19 (GUS 2022). 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. Oszacowanie populacji Polski w niniejszym BIA można uznać za konserwatywne w kontekście zmian spowodowanych pandemią COVID-19. Każda prognoza obarczona jest niepewnością. (...)
2. 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 ostatnich dwóch latach obserwuje się zwiększenie śmiertelności szczególnie w grupie osób starszych w porównaniu do lat poprzednich. Jako główną przyczynę uważa się pandemię COVID-19 (GUS 2022). 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.
3. Odsetek ZP (zapalenie płuc) o etiologii pneumokokowej różni się pomiędzy badaniami i zależy od wielu czynników, m.in. od stosowania antybiotykoterapii przed badaniem, metody badawczej.

Komentarz analityków

Scenariusz zakładający wykorzystanie danych o skuteczności w zapobieganiu ZP z praktyki klinicznej (McLaughlin 2018) oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie raportowany w Welte 2012 był jednym z przyjętych wariantów analizy wrażliwości w niniejszej analizie. Zmiana założeń spowoduje zmniejszenie inkrementalnych wydatków NFZ w porównaniu do scenariusza nowego – podstawowego co zostało przedstawione rozdziale 6.2.2 AWA.

4. W niniejszej analizie nie uwzględniono oszczędności związanych ze zmniejszeniem liczby porad lekarza POZ z uwagi, że są one rozliczane na zasadzie rocznej stawki kapitałowej. Należy jednak podkreślić, że po zaszczepieniu populacji docelowej należy się spodziewać zmniejszenia liczby porad związanych z zapaleniami płuc, co wpłynie pozytywnie na poprawę dostępności do lekarza POZ w sezonie największej zachorowalności na choroby przenoszone drogą kropelkową.

Dodatkowe uwagi

1. Ograniczenia zidentyfikowane w ramach Analizy Ekonomicznej dotyczące wykorzystanych w BIA parametrów dotyczą również niniejszej w analizie.
2. W scenariuszu istniejącym, szacunki dotyczące wyszczepialności oparto o dane sprzedażowe wnioskodawcy dla osób [redacted] szczepionką PCV13 w latach 2020-2021, a więc przed wprowadzeniem refundacji Prevenar 13 w populacji [redacted] w grupach ryzyka. Szczepionka Prevenar jest refundowana od 1.01.2022 r. w profilaktyce osób [redacted] ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej¹⁰. (okres obowiązywania decyzji: 2 lata). Podmiotem odpowiedzialnym w przypadku obydwu szczepionek jest Pfizer Europe MA EEIG, zatem wnioskodawca powinien dysponować danymi dotyczącymi refundacji Prevenaru 13 za 2022 r. Analitycy nie dysponują danymi z 2022 r. dotyczącymi osób [redacted] lat zaszczepionymi PCV13, które pozwoliłyby na zweryfikowanie poprawności danych sprzedażowych wnioskodawcy.
3. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy wyszczepialność szczepionką Apexxnar będzie rosła względem wyszczepialności z okresu sprzed refundacji produktu Apexxnar zgodnie ze wzrostem wyszczepialności szczepionkami przeciwko grypie w populacji [redacted]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż założenie oparte jest o wyszczepialność innej jednostki chorobowej tj. grypy. Ponadto dane dotyczące

¹⁰ Wskazanie refundacyjne: 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.

stosowania szczepień przeciwko grypie w ostatnich latach nie są obiektywne z uwagi na cały czas trwającą pandemię COVID19. Trudne jest także do przewidzenia jak obecny stan epidemiologiczny będzie wpływał na wyszczepialność szczepionką Apexxnar. Zatem opieranie na tej podstawie oszacowań dotyczących wyszczepialności szczepionką Apexxnar wiąże się z niepewnością.

4. Odsetek osób [REDAKTOWANO], u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją oszacowane przez ekspertów są większe niż te założone przez wnioskodawcę w BIA. Na podstawie oszacowanych przez ekspertów odsetków liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosi od ok. 1,42 mln do ok. 2,14 mln (20-30% populacji) wg oszacowań Profesora Kołtan oraz ok. 1,96 mln pacjentów (23% populacji) wg oszacowań Profesora Kuchara. Należy zaznaczyć, iż eksperci szacowali tylko ogólnie populację docelową, nie analizując w którym roku refundacji ten odsetek będzie osiągnięty. Wnioskodawca [REDAKTOWANO]

Zatem oszacowania wnioskodawcy wydają się być wiarygodnie.

5. [REDAKTOWANO] Jest to założenie konserwatywne. Ankietowani eksperci wskazywali na [REDAKTOWANO] wyszczepialność 20-30%. Ponadto w przypadku szczepionki PCV13 w populacji [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] jednak po wprowadzeniu refundacji Prevenar 13 nie odnotowano tak dużego wzrostu wyszczepialności w populacji ogólnej [REDAKTOWANO] pomimo trwającej pandemii COVID-19 i rekomendacji MZ dotyczącej upowszechnienia szczepień przeciwko pneumokokom w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 6. roku życia i przewlekle chorych (MZ 2020). Dane europejskie także świadczą o mniejszym odsetku zaszczepionych przeciw pneumokokom w porównaniu z odsetkiem zaszczepionych przeciw grypie (IPSOS 2017).

Komentarz Agencji

Podmiot odpowiedzialny, który jest producentem obu szczepionek [REDAKTOWANO] Refundacja szczepionki Apexxnar w ramach grupy limitowej 255.0 [REDAKTOWANO] w momencie składania wniosku o refundację szczepionka Prevenar 13 była dostępna i refundowana i aktualnie stan ten nie uległ zmianie

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała scenariusz zakładający wykorzystanie danych o skuteczności w zapobieganiu ZP z praktyki klinicznej (McLaughlin 2018) oraz odsetek ZP o etiologii pneumokokowej w Europie raportowany w Welte 2012. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Dokładne oszacowania w przypadku przyjęcia takiego scenariusza zostały omówione w rozdziale 4 BIA wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości obejmowała także analizę skrajnych wariantów analizy podstawowej dotyczących założonej wyszczepialności. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowano przyjmując graniczne wartości wyszczepialności populacji docelowej w 15-letnim horyzoncie czasowym. Opis skrajnych wariantów scenariusza nowego znajduje się w rozdz. 3.4 i 3.5 AWB wnioskodawcy.

Tabela 37 Podsumowanie rocznej liczebności populacji oraz rocznej wyszczepialności – scenariusz nowy

Rok analizy	Wariant prawdopodobny		Wariant maksymalny		Wariant minimalny	
	Populacja stosująca wnioskowaną technologię	Wyszczepialność**	Populacja stosująca wnioskowaną technologię	Wyszczepialność**	Populacja stosująca wnioskowaną technologię	Wyszczepialność**
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

**wyszczepialność skumulowana w modelowanej populacji ogólnej, uwzględniająca śmiertelność wg prognozy zmian ludności GUS (GUS 2014) oraz osoby zaszczepione w poprzednich latach

Tabela 38 Wyniki analizy wpływu na budżet w 15-letnim horyzoncie czasowym analizy – warianty podstawowy, minimalny i maksymalny (na podstawie modelu wnioskodawcy)

Wariant	Łączne koszty inkrementalne w 15-letnim horyzoncie analizy [mld PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Podstawowy				
Minimalny				
Maksymalny				

* zmiana wyrażona względem scenariusza podstawowego

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Apexxnar, polisacharydowej, skoniugowanej 20-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom w profilaktyce osób [REDACTED].

W scenariuszu nowym wnioskodawcy oszacowano, iż szczepionkę Apexxnar otrzyma w wariantcie podstawowym od ok. 222 tys. (w 1. roku analizy) do ok. 1,3 mln osób rocznie (w 13. roku analizy), następnie liczba ta spadnie do 442 tys. (w 15. roku analizy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie szczepionki Apexxnar finansowaniem ze środków publicznych przy założeniu wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dotychczas jedyną refundowaną szczepionką przeciwko pneumokokom była szczepionka Prevenar 13 (refundacja od stycznia 2022 r.). Analiza wpływu na budżet dla produktu Prevenar 13 (raport OT.4230.8.2021) przedstawia dotychczasowe wydatki związane z refundacją szczepień przeciwko pneumokokom. [REDACTED]

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest przeprowadzenie oszacowań w oparciu o prognozowaną liczbę populacji na podstawie prognoz GUS oraz opieranie założeń dotyczących wyszczepialności o dane dotyczące [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[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]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Apexxnar w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych ██████████, 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 – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.01.2023 r. przy zastosowaniu słów: Apexxnar, PCV20 oraz pneumococcal vaccine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną szwedzkiej agencji TLV z 2022 roku. TLV zaleca finansowanie szczepionki Apexxnar u osób w wieku 65-74 lat, którzy nie są objęci specjalnym programem szczepień dla grup ryzyka.

W rekomendacji wskazano na korzyść kliniczną szczepienia ██████████ w celu zmniejszenia ryzyka chorób wywołanych przez *S. pneumoniae* i oceniono, że finansowanie szczepionki jest zasadne u tych osób pod warunkiem, że nie są one objęte specjalnym programem szczepień dla grup ryzyka.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Apexxnar

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TLV 2022 (Szwecja)	Czynne uodpornianie dorosłych w wieku 65-74 lat, w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Rekomendacja pozytywna dla osób w wieku 65-74 lat, którzy nie są objęci specjalnym programem szczepień dla grup ryzyka. <u>Uzasadnienie</u> Według Komisji koszty finansowania szczepionki Apexxnar wydają się uzasadnione z punktu widzenia medycznego, humanitarnego oraz społecznego. Ocena produktu Apexxnar dotyczyła osób w wieku 18 lat i starszych, ale Komisja zaleciła refundację produktu jedynie w grupie osób w wieku 65-74 lata, którzy nie są objęci specjalnym programem szczepień dla grup ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.10.2022 r., znak PLR.4500.1808.2022.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 21.10.2022 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. 2022 poz. 2555, 2674) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Apexxnar, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (20-walentna, adsorbowana), zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod GTIN: 05415062385456

we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDAKTOWANE]

Według ChPL zarejestrowane wskazania dla szczepionki Apexxnar są następujące:

- Czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

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 bakteriami.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie dostępna jest 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 (Prevenar 13), refundowana we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej (od stycznia 2022 roku) i stanowiąca technologię alternatywną dla wnioskowanego produktu leczniczego Apexxnar (szczepionki 20-walentnej, PCV20). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi szczepionka PCV20 jest stosowana w jednej dawce, zaś szczepionka PCV13 jest stosowana łącznie z PPSV23 w schemacie sekwencyjnym, dwudawkowym. Zatem częściowo refundowanym komparatorem dla PCV20 w populacji osób [REDAKTOWANE] ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej stanowić będzie schemat PCV13 + PPSV23, który jako technologia alternatywna został wskazany również przez ekspertów ankietowanych przez Agencję. Dla pozostałej części wnioskowanej populacji jest nierefundowanym aktywnym komparatorem.

Podmiot odpowiedzialny, który jest producentem obu szczepionek [REDAKTOWANE] Refundacja szczepionki PCV20 (Apexxnar) w ramach grupy limitowej 255.0 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (APD Wnioskodawcy, s. 83). W związku z tym wnioskodawca jako komparator wskazał szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, że [REDAKTOWANE] w momencie składania wniosku o refundację szczepionka Prevenar 13 była dostępna i refundowana i aktualnie stan ten nie uległ zmianie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania RCT dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj. szczepionki PCV20 (Apexxnar):

- Essink 2021 (badanie 1007, NCT03760146) – RCT porównujące immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek PCV20 i PCV13 u osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom (w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla kohorty ≥ 60 lat);
- Cannon 2021 (badanie 1006, NCT03835975) porównujące immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek PCV20 i PCV13 oraz PCV20 i PPSV23 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom (szczepionką PCV13 lub PPSV23 lub schematem PCV13+PPSV23).

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności szczepionki PCV20 (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej), w związku z czym do przeglądu zdecydowano się włączyć badania dotyczące szczepionki PCV13 (Prevenar 13):

- badanie randomizowane CAPiTA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV13 względem placebo w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat.
- cztery badania dotyczące skuteczności praktycznej: 2 badania kohortowe Hsiao 2022 i Kolditz 2019 oraz 2 badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018.

W badaniu Essink 2021 dla populacji osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, wykazano, że odpowiedź immunologiczna miesiąc po podaniu PCV20, określona na podstawie średniej geometrycznej miana (GMT) w teście opsofagaocytarnym (OPA), jest nie gorsza (non-inferiority) niż odpowiedź na PCV13 w zakresie wspólnych serotypów i nie gorsza niż odpowiedź na PPSV23 w zakresie 6 z 7 wspólnych serotypów. Miesiąc po szczepieniu PCV20 kryterium non-inferiority zostało spełnione dla wszystkich 13 serotypów wspólnych z PCV13 (Tabela 12) i dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 (Tabela 13). Kryterium to nie zostało spełnione dla przeciwciał wobec serotypu 8, dla których stosunek OPA GMT wyniósł 0,55 (95%CI: 0,49; 0,62). Kryterium non-inferiority było uznawane za spełnione jeżeli dolna granica 95% dwustronnego przedziału ufności stosunku OPA GMT dla poszczególnych serotypów była $> 0,5$.

W badaniu Cannon 2021 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, szczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom, zaobserwowano odpowiedź immunologiczną miesiąc po podaniu PCV20, na 20 serotypów obecnych w szczepionce, niezależnie od wcześniejszej historii szczepienia.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań dotyczących skuteczności szczepionki PCV20 (Apexxnar) - zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej. Dostępne dane w tym zakresie dotyczą szczepionki PCV13 (Prevenar 13): badanie RCT CAPiTA, badania kohortowe Hsiao 2022 i Kolditz 2019, badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018.

Brak jest natomiast danych dotyczących skuteczności ochronnej szczepienia PCV20 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc (PZP) oraz inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP), czy też ograniczenia liczby hospitalizacji, punktów końcowych, które to według ankietowanych przez Agencję ekspertów należy uznać za istotne klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV20 i szczepionek PCV13/PPSV23 wydaje się być porównywalny, jednak dostępne są dane maksymalnie dla 6-miesięcznego okresu obserwacji, brak danych długoterminowych, w tym danych długoterminowych dotyczących zmniejszenia śmiertelności dzięki szczepieniom.

W badaniu Essink 2021 dla populacji osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, w 10-dniowym okresie obserwacji w grupie PCV20 w porównaniu do grupy PCV13 zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie zacerwienia w miejscu iniekcji o dużym nasileniu. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych między PCV20 a PCV13 różnic dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych dla 7-dniowego i 10-dniowego okresu obserwacji ani między schematem PCV/placebo i PCV13/PPSV23 dla 1-miesięcznego i 6-miesięcznego okresu obserwacji (w badaniu placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13).

W 1-miesięcznym okresie obserwacji jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 9,8% pacjentów z grupy PCV20/placebo i 11,1% z grupy PCV13/PPSV23 (brak danych dla okresu 6-miesięcznego). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w obu grupach u 0,5% pacjentów w 1-miesięcznym okresie obserwacji, u 2,4% pacjentów w grupie PCV20/placebo oraz 1,9% w grupie PCV13/PPSV23 w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Zgon wystąpił u jednego pacjenta z grupy PCV20/placebo, w grupie PCV13/PPSV23 nie odnotowano zgonów w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

W badaniu Cannon 2021 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, szczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, w kohorcie zaszczepionej uprzednio PCV13 (kohorta B), w 1-miesięcznym okresie obserwacji w grupie PCV20 w porównaniu do grupy PCV13 zaobserwowano statystycznie istotne rzadsze występowanie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (4,9% vs 11%). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między PCV20 a PCV13 dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane u 2,4% pacjentów w grupie PCV13/PCV20 oraz 1,6% w grupie PCV13/PPSV23 w 1-miesięcznym okresie obserwacji. Nie odnotowano zgonów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie szczepionki Apexxnar w miejsce braku szczepienia jest

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w perspektywie NFZ

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 wykazała stabilność wyników przedstawionych w analizie podstawowej (

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo efektywności kosztowej szczepionki Apexxnar wyniosło

Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji, czyli szczepionki PCV20 (Apexxnar), w związku z czym modelowanie analizy CUA oparto na danych z randomizowanego badania klinicznego dla szczepionki Prevenar 13. Ograniczeniem analizy jest również brak danych dotyczących utrzymywania się efektu skuteczności szczepienia dla horyzontu czasowego dłuższego niż 5 lat oraz niepewność niektórych danych dotyczących modelowania skuteczności szczepienia, do których oszacowania, z braku polskich danych, wykorzystano dane z innych krajów europejskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W scenariuszu nowym wnioskodawcy oszacowano, iż wraz z podjęciem decyzji o finansowaniu z środków publicznych produktu leczniczego Apexxnar, polisacharydowej, skoniugowanej 20-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, szczepionkę Apexxnar otrzyma w wariantcie podstawowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wydatki NFZ spowodowane objęciem szczepionki Apexxnar finansowaniem ze środków publicznych przy założeniu wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem analizy jest przeprowadzenie oszacowań w oparciu o prognozowaną liczbę populacji na podstawie prognoz GUS oraz opieranie założeń dotyczących wyszczepialności o dane dotyczące

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną szwedzkiej agencji TLV 2022, która zaleca finansowanie szczepionki Apexxnar u osób w wieku 65-74 lat nie objętych specjalnym programem szczepień dla grup ryzyka.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz Agencji
Uwagi do całości analiz		
<p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny, który jest producentem obu szczepionek, [redacted] Refundacja szczepionki PCV20 (Apexxnar) w ramach grupy limitowej 255.0 [redacted] [redacted] w momencie składania wniosku o refundację szczepionka Prevenar 13 była dostępna i refundowana i aktualnie stan ten uległ zmianie. Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparator oprócz braku szczepienia/placebo należy także uwzględnić schemat PCV13 i PPSV23 – jako aktywny komparator. Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych podtrzymał stanowisko, że <i>sekwencyjny schemat szczepienia PCV13+PPSV23 nie jest schematem refundowanym we wnioskowanej populacji i nie stanowi powszechnej praktyki w Polsce. Tym samym zasadnym jest, by komparatorem w analizach dla szczepionki PCV20 we wnioskowanej populacji był brak szczepienia.</i></p> <p>Niemniej jednak dostarczył dodatkowe warianty AE i BIA uwzględniające PCV13+PPSV23.</p>
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>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).</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy w sposób niewystarczający uzasadniono wybór komparatora. Ponadto wybór nie jest tożsamy z komparatorem wybranym w analizie klinicznej (szczegóły pkt. I).</p>	TAK/NIE	Uzasadnienie – j. w.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Berild 2020** Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens*. 2020 Apr 3;9(4):259.
- Cannon 2021** Cannon K, Elder C, Young M, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494-7502
- NCT03835975. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Vaccine in Adults 65 Years of Age or Older With Prior Pneumococcal Vaccination. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835975?term=NCT03835975&draw=2&rank=1>
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf
- CAPiTA** Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
- Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ; CAPiTA Study Group. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine*. 2017 Mar 1;35(9):1266-1272.
- Gessner BD, Jiang Q, van Werkhoven CH, 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* 2019; 37:5777-5787.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4444-4449.
- Patterson S, Webber C, Patton M, 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.
- Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. 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* 2018; 36:1477-1483.
- van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1835-8.
- Essink 2021** Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 18 Years and Older. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 23;ciab990.
- NCT03760146. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03760146?term=NCT03760146&draw=2&rank=1>
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Hsiao 2022** Hsiao A, Hansen J, Timbol J, et al. Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Hospitalizations for All-Cause Pneumonia Among Older US Adults Who Were Vaccinated and Not Vaccinated With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e221111.
- Kolditz 2019** Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, Tesch F. 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. *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):2117-2119.
- McLaughlin 2018** McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
- Prato 2018** Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. 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.

Welte 2012 Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):71-9.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACIP 2022 Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109–117. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm>

ACIP 2022 GRADE Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) GRADE: 20-valent pneumococcal conjugate vaccine(PCV20) for adults aged ≥65 years <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pneumo-PCV20-age-based.html>

AAFP 2022 AMIT A. SHAH, MD, AGSF, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Scottsdale, Arizona info Simplifying Pneumococcal Immunizations for Adults *Am Fam Physician*. 2022;105(6):580-581 <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p580.html>

CDC 2022 U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Information Statement (Interim) Pneumococcal Conjugate Vaccine 2/04/2022 <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/pcv.html>

PSO 2023 Komunikat Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.113 Ogłoszony: 28.10.2022 <http://dziennikmz.gov.pl/legalact/2022/113/>

PTW 2022 Kuchar E, Antczak A, Skoczyńska A et al. Pneumococcal vaccination among adults – updated Polish recommendations. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2022; 24 (3):285-291. <https://www.termedia.pl/Pneumococcal-vaccination-among-adults-updated-Polish-recommendations,95,47780,1,1.html>

TLV 2022 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket decision on pneumococcal vaccine Apexxnar. 18.11.2022 https://www.tlv.se/download/18.62f8f955184b4082b21162b8/1669644518557/bes221118_apexxnar_3434-2022.pdf

Pozostałe publikacje

AWA Prevenar 2021 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna do wniosku 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. Nr. OT.4230.8.2021, Warszawa 2021

AE Prevenar 2013 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 059/2014. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/AW/059_AW_OT_4350_9_Prevenar%2013_pneumokoki_CUA_2014.05.15.pdf

AE Prevenar 2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza ekonomiczna dołączona do zlecenia 191/2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/AW/7_AW_OT_4320_17_2019_AE_Pfizer.pdf

Bennett 2000 Bennett JE, Sumner W, 2nd, Downs SM, Jaffe DM. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Jan;154(1):43-8.

ChPL Apexxnar Charakterystyka Produktu Leczniczego Apexxnar (aktualizacja: 8.11.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 20.12.2022 r.)

DGL 2020a NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-wrzesień 2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8298.html> [dostęp: 19.12.2022]

Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486.

GUS 2019 GUS. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>.

Harat 2016 Harat R, Alexander R, Gray S, et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanów County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(2):95-103.

Instytut PWN 2019 http://przypadkiwpediatrii.pzwl.pl/wp-content/uploads/2019/07/08_szczepienia_Aktualne-dane_53-63.pdf

Jahnz-Różyk 2010 Jahnz-Różyk 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 2021** Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiowska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Waśko I, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2019 roku (dane KOROUN), 2022
- 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/>
- 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.
- Melegaro 2004** Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
- Mendes 2022** Diana Mendes, Ahuva Averin, Mark Atwood, Reiko Sato, Andrew Vyse, James Campling, Derek Weycker, Mary Slack, Gillian Ellsbury & Tendai Mugwagwa (2022) Costeffectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 22:8, 1285-1295, DOI: 10.1080/14737167.2022.2134120
- MZ 2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
- Said 2013** Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ó, Murdoch DR, Nuermberger E, Paolini R, Perelló R, Snjders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
- Van Hoek 2012** van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):17-24.

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022. Healthquest
- Załącznik 2. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Analiza kliniczna. Warszawa 2022. Healthquest
- Załącznik 3. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Analiza ekonomiczna. Warszawa 2022. Healthquest
- Załącznik 4. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022. Healthquest.;
- Załącznik 5. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Analiza racjonalizacyjna. Warszawa 2022. Healthquest.;
- Załącznik 6. [REDAKTOWANA] Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDAKTOWANA] Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych (OT.4230.11.2022.ML.8). Warszawa 2022. Healthquest.