



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.

w sprawie oceny leku Synflorix (EAN 5909990678075) we wskazaniu:
czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc
oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez
Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl
szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia
(schemat 3 + 1)

Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix (EAN 5909990678075) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).

Uzasadnienie

Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (powszechna) spowoduje spadek zachorowań na IChP oraz zapalenie płuc i ucha środkowego. Zasadne jest stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, jednakże spośród preparatów o uznanej skuteczności Synflorix nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną na terenie Polski. Szczepionki pneumokokowe zapewniają ochronę tylko przed serotypami zawartymi w szczepionce (Synflorix ma 10 serotypów a Prevenar 13). Ponadto tylko 7 serotypów zawartych w Synflorix odpowiada serotypom w Prevenar 13. Prevenar 13 z punktu widzenia klinicznego jest lepszą szczepionką niż Synflorix. Uzyskuje się też lepszą skuteczność po szczepieniu wobec antygenów zawartych w szczepionce. Informacje te są zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (punkt 4,4 i 5.1).

Szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, odpowiedzialne za ciężkie przypadki IChP, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Szczepionka Prevenar 13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego zakresu ochrony ma najwięcej rekomendacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrektywą WHO, która podaje, że



przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju - szczepionka Prevenar 13 całkowicie spełnia te kryteria.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, [redacted] Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka szczepionki (0,5 ml), kod EAN 5909990678075.

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteriemia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej.

Według danych WHO i Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat 5,8/100 tys.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - Pneumococcal Conjugate Vaccine) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13 oraz dziesięciowalentna PHiD-CV.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy (grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52), to polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

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

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* należą: szczepionki

przeciwpneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Pneumovax 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Pneumo 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca
- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

Skuteczność kliniczna

Szczepionka PHiD-CV (10-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) w schemacie 3+0/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych stosowane w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność kliniczna PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) większa niż szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: zapalenia płuc według definicji WHO o 23%, bakteryjnego zapalenia płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia). PHiD-CV IS ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w PHiD-CV lub przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność 19%) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 33 mies. (średnia).

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki do 6. m.ż.) była IS ($p < 0,05$) bardziej immunogenna vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$, mierzone w teście ELISA) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 (mierzoną w teście OPA) przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F), jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej).

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej).

PHiD-CV IS ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała nosicielstwo pneumokoków vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna, jak w schemacie 2+1 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w

szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem IS większego ($p < 0,05$) odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. i 19A. w schemacie 3+1.

PHiD-CV vs PCV13 13-walentna (skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) poprzez wspólny komparator PCV7 (7-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe) w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygeny serotypu pneumokokowego 5, 6B i 23F. Obie szczepionki PHiD-CV i PCV13 indukowały u podobnego odsetka zaszczepionych dzieci produkcję zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA dla antygenów pneumokokowych serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C. i 19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał anty-7F oraz IS zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-6B, anty-18C i anty-23F. PHiD-CV vs PCV13 była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonych w teście OPA przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. PHiD-CV IS zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał anty-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anty-7F, anty-18C, anty-19F, nie wykazano IS różnic.

Szczepienie PHiD-CV wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-6B, anty-23F, oraz z IS większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał anty-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono IS różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14 i anty-18C.

PHiD-CV była IS mniej immunogenna vs PCV13, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonych w teście OPA oraz do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 6 A i 19A (szczepionka PHiD-CV nie zawiera wymienionych serotypów).

PHiD-CV okazała się równie immunogenna, co szczepionka PCV13, jedynie w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku antygeny serotypu 19A w składzie PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w PCV13 może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

Podsumowując, zestawienie wyników porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 wykazało, że istotna klinicznie różnica w immunogenności mierzonej w teście ELISA i OPA porównywanych szczepionek dotyczyć będzie prawdopodobnie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 1., 4., 6B., 9V., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz 7F. i 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. Nie wykazano IS różnic ($p > 0,05$) odnośnie do immunogenności mierzonej w teście ELISA w oparciu o

odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 nie wpływało IS na immunogenność mierzoną w teście OPA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F).

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 wiązało się z IS większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z IS mniejszą immunogennością mierzoną średnią geometryczną stężenia przeciwciał: anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej stężenia (GMC) pozostałych przeciwciał: anty-1 i anty-4, nie wykazano IS różnic.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-9V i anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-14, anty-18C i anty-19F, nie wykazano IS różnic.

Wykazano IS mniejszą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 6A. PHiD-CV vs PCV13, była IS mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A (PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów).

Brak IS różnic odnośnie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A obecnym w szczepionce PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Wykazano IS większą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A. Uzyskany wynik może być efektem IS heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej, opisane powyżej.

Podsumowując, w ramach zestawienia wyników porównania pośredniego PHiD-CV i PCV13 istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 7F., 18C., 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV, 6B., 9V., 14., 23F., 6A., 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz brak różnic w odniesieniu do serotypów 1. i 4.

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs PCV13 w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 23F., 3., 6A. i 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13, mierzonej w teście ELISA produkcją minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał.

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych, wspólnych dla obu szczepionek (PHiD-CV i PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów

pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., nie stwierdzono IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał.

Skuteczność praktyczna

Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+0/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność rzeczywista PHiD-CV w schemacie 3+1 (trzy dawki do 6. m.ż. i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . m.ż.) była IS ($p < 0,05$) większa niż szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki 25,2%) w okresie obserwacji 25 mies. (średnia, zakres 15-35 mies.). Obserwowano trend w kierunku większej skuteczności PHiD-CV (NS, $p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki 13,5%).

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z ChPL dla produktu leczniczego Synflorix

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Synflorix zalicza się: ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lata), senność, drażliwość, utratę łaknienia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ukłucia, gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę $> 40^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ukłucia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne. Bardzo rzadko ($< 1/10000$) natomiast występuje obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja.

PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) jest porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczna i dobrze tolerowana, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki.

W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ($p < 0,0001$), drażliwość ($p < 0,0001$) i utratę apetytu ($p < 0,0001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej PHiD-CV w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w okresie 4 dni od podania 4 dawki, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie częściej

wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu ospałość.

W odniesieniu do występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$): mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie płuc.

W grupie przyjmującej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich działań niepożądanych było podobne w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu oraz nieżytu żołądka i jelit, zapalenia oskrzelików, odwodnienia, przełomu astmatycznego, niedrożności oskrzeli, zapalenia oskrzeli, w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV podawana w 3 dawkach wywołała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,001$), gorączki co najmniej 38,5°C ($p=0,01$), drażliwości ($p < 0,0001$), utraty apetytu ($p=0,0003$), ospałości ($p=0,0008$).

Szczepionka podawana w trzech dawkach w grupie badanej w porównaniu do szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV

Stosowanie 4 dawki PHiD-CV w porównaniu do 3 dawki PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ($p=0,0009$), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,046$), gorączki co najmniej 38,5°C ($p=0,002$), ospałości ($p=0,02$).

Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie wykazało że obie szczepionki mają zbliżone działanie w zakresie częstości występowania: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz ospałości, drażliwości, utraty apetytu lub gorączki po każdej dawce szczepionki, jak również występowania bólu w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki. PHiD-CV, w porównaniu do PCV13, wywoływała istotnie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie PHiD-CV vs PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 (komparator) wykazało że zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce w stosunku do zastosowania PCV13 w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych działań niepożądanych, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

Zastosowanie PHiD-CV istotnie częściej, w porównaniu do PCV13, zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych działań niepożądanych tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po podaniu 3 dawek.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki Synflorix z brakiem szczepienia oraz z szczepionką Prevenar 13 wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji [Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne (KOROUN 2011, Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych 2010, ATAGI 2013, WHO 2012) dotyczących stosowania szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje refundacyjne: PTAC 2013 (Nowa Zelandia) – z dniem 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień; PBAC 2009 (Australia) – Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa, że szczepienia profilaktyczne powinny być finansowane w ramach Kalendarza Szczepień rekomendowanego przez Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, Nr: AOTM-OT-4350-33/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1), luty 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 24.02.2014r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).