



Rekomendacja nr 145/2014

z dnia 9 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Pentaxim, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), kod EAN 5909990625260

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Pentaxim we wskazaniu: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia,

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe dla Pentaxim wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu w porównaniu do obecnie refundowanego schematu szczepień.

Odnalezione badania wskazują, że szczepionka była dobrze tolerowana. Większość odnotowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają w ocenianym wskazaniu stosowanie szczepionek skojarzonych, w tym zawierających te same komponenty co szczepionka Pentaxim. Rekomenduje się ponadto stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krzuśca, co w przypadku szczepionki Pentaxim zostało uwzględnione.

Wszystkie opinie uzyskane od polskich ekspertów klinicznych wskazują na zasadność stosowania Pentaxim. Eksperti zwrócili uwagę, że Polska jest ostatnim krajem w Europie stosującym szczepionkę z komórkową komponentą krzuśca – wielokrotnie bardziej reaktywną od szczepionki z bezkomórkową komponentą krzuśca. Wprowadzenie pięcioskładnikowej szczepionki (jaką jest Pentaxim) jest jednym z głównych priorytetów rekomendowanych przez Pediatryczny Zespół Ekspertów do spraw Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pentaxim, proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), kod EAN 5909990625260, wnosi o warunki objęcia refundacją: [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Szczepionki są to preparaty biologiczne, mające na celu czynną immunoprofilaktykę zawierającą antygeny oraz substancje pomocnicze. Populację docelową dla produktu leczniczego Pentaxim stanowią wszystkie dzieci od 2 do 18 miesiąca życia, które mogą być poddane szczepieniom ochronnym w tym przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu B. Obecnie profilaktyka powyższych chorób opiera się na stosowaniu szczepień ochronnych. W Polsce zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) obowiązującym w 2014 cykl szczepień podstawowych i uzupełniających na powyższe choroby jest podawany w okresie pomiędzy 2 a 18 miesiącem życia dziecka. Stosuje się w nim skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw – zawierającą w większości przypadków komponentę komórkową krztuśca) oraz monowalentne szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib, ang. *Haemophilus influenzae type b infections*) oraz *poliomyelitis*.

Zgodnie z raportami Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego oraz Państwowego Zakładu Higieny w latach 2001-2012 na wymienione poniżej choroby zachorowało w Polsce odpowiednio:

- błonica (dyfteryt, ang. *diphtheria*) – ostatni przypadek błonicy zgłoszono w 2000 r., wówczas współczynnik zapadalności wynosił: 0,003/100 tys. osób;
- krztusiec (koklusz, ang. *pertussis*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 1669, liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 4684, odpowiadające współczynniki zapadalności: 4,33/100 tys. przypadków; 12,16/100 tys. osób;
- tężec (ang. *tetanus*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 14; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 19; w okresie od 2001-2012 r. nie stwierdzono przypadków tężca noworodków, odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,036/100 tys.; 0,049/100 tys. osób;
- *poliomyelitis* (nagminne porażenie dziecięce, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina) – w latach 2010-2012 nie stwierdzono zachorowań wywołanych wirusem dzikim, natomiast w 2010 r. zaobserwowano 1 przypadek choroby, wywołanej wirusem pochodzenia szczepionkowego; współczynnik zapadalności dla zachorowań, wywołanych wirusem pochodzenia szczepionkowego w 2010 r.: 0,003/100 tys. osób;
- zakażenia *Haemophilus influenzae* typ b (Hib, ang. *Haemophilus influenzae type b infections*) – liczba przypadków zachorowań na Hib inwazyjne w 2011 r.: 31; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 33; odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,08/100 tys., 0,09/100 tys. osób.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pentaxim jest wysokoskojarzoną pięcioskładnikową szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b. 1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstytucji zawiera:

- toksoid błonicy – nie mniej niż 30 j.m.;
- toksoid tężcowy – nie mniej niż 40 j.m.;
- antygeny *Bordetella pertussis*: toksoid – 25 mikrogramów oraz hemaglutynina włókienkowa – 25 mikrogramów,
- poliowirus (inaktywowany): typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D, typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D, typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D;
- polisacharyd *Haemophilus* typ b – 10 mikrogramów, skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym – 18-30 mikrogramów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Pentaxim stosuje się w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

Alternatywna technologia medyczna

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, *poliomyelitis* oraz zakażeń *Haemophilus influenzae* typu b u dzieci w wieku od 2 do 36 miesiąca, zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześciokładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza polskim PSO na 2014) zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztusca, a taką właśnie zawierają szczepionki skojarzone. Zgodnie z wytycznymi, w których wymieniono nazwy handlowe szczepionek skojarzonych, u dzieci stosuje się: szczepionkę Pediacel (DTaP-IPV/Hib, programy immunizacji z 2013/2014 r. z: USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii), a także szczepionkę Infanrix hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib, program immunizacji z 2013 r. z: Kanady, Nowej Zelandii, Australii). Jedynie Polski PSO zaleca stosowanie szczepionki skojarzonej DTPw (zawierającej komponentę pełnokomórkową krztusca) oraz pojedynczych szczepionek przeciwko Hib oraz *polio*, podawanych w oddzielnych iniekcjach.

Z nadesłanych do Agencji opinii eksperckich wynika, iż jedynie około 40% dzieci szczepionych jest z wykorzystaniem szczepionek finansowanych w ramach PSO; reszta otrzymuje nierefundowane szczepionki skojarzone. Eksperti wnioskuje, iż objęcie refundacją szczepionki Pentaxim zastąpi przede wszystkim stosowanie szczepionek pojedynczych, dostępnych w ramach PSO; stopień przejścia będzie zależał od poziomu refundacji Pentaximu.

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej, jako komparator dla szczepionki Pentaxim wskazał szczepionki stosowane w ramach Programu Szczepień Ochronnych na 2014 rok. W świetle odnalezionych wytycznych praktyki klinicznych oraz nadesłanych do Agencji opinii ekspertów klinicznych, wybór wnioskodawcy należy uznać za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna

Do podstawowej analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie () oceniające skuteczność kliniczną Pentaximu w porównaniu do oddzielnego stosowania szczepionek DTaP, IPV oraz Hib. Dodatkowo, do poszerzonej analizy efektywności oraz bezpieczeństwa, włączono 14 badań klinicznych, które zostały opisane jako jednoramienne (). We wszystkich badaniach podawano szczepionki w schemacie 3 dawek pierwotnych (do 6. miesiąca życia) oraz/lub 1 dawkę uzupełniającą (16-20 miesiąca życia).

Ocena immunogenności została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych: seroprotekcja (odsetek dzieci, u których zaobserwowano ochronny poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia) lub serokonwersja (co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał) oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC – ang. *geometric mean antibody concentration* /GMT – ang. *geometric mean titer*).

Szczepienia pierwotne

W badaniu () porównano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim podawanej w dwóch schematach: w 2. 3. 4. lub w 3. 4. 5. miesiącu życia w stosunku do szczepień podawanych w oddzielnych iniekcjach (w 2. 3. 4. miesiącu życia). Wskaźnik seroprotekcji oraz serokonwersji osiągnął poziom ochronny dla większości pacjentów. Hipoteza badawcza dotycząca podobieństwa ocenianych interwencji (*non-inferiority*) została potwierdzona dla wszystkich antygenów zawartych w szczepionce wysokoskojarzonej, dla obydwu schematów podania, na podstawie przedziału ufności różnic dla poziomu seroprotekcji/serokonwersji między grupą badaną a kontrolą, a także grupą historyczną (badanie ()). Wszystkie dzieci

wytworzyły ochronny poziom przeciwciał względem błonicy, tężca oraz polio typ I, a także względem polio typ II (za wyjątkiem jednego dziecka) oraz typu III (za wyjątkiem dwójki dzieci). Wskaźnik serokonwersji dla przeciwciała przeciwko toksynie krztuścowej (anty-PT) był na podobnym poziomie we wszystkich grupach (100%, 100% i 97,4%), natomiast dla hemaglutyniny włóknikowej (anty-FHA) był wyższy dla grup otrzymujących Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 względem grupy kontrolnej (98,0%, 99,6% vs 89,1). W przypadku *H. influenzae* dla stężenia anty-PRP $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$] seroprotekcja obserwowana była na następującym poziomie: 97,6%, 99,1% oraz 100%, natomiast dla anty-PRP $\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$] wyniosła: 92,1%, 95,6% oraz 99,6%, (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 oraz grupa kontrolna).

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/Pentavac (). Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I, II oraz typu III stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w badaniu . Zabezpieczający poziom przeciwciał dla tych samych antygenów w badaniu osiągnęło 96,6-100% dzieci. W odniesieniu do anty-PT oraz anty-FHA odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję wynosił: 92,4%-93,9% () do 100% (). W odniesieniu do przeciwciała przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otoczce polisacharydowej *Haemophilus Influenzae* typ b (anty-PRP) ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) 91,2-99,3% dzieci uzyskało seroprotekcję, natomiast u 44,6% () - 97,1% () dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$).

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac podawana była w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (). Wskaźnik seroprotekcji dla antygenów błonicy oraz krztuśca mieścił się odpowiednio w zakresach 97,1-100% oraz 92,9-99,3% (dla anty-PT) i 83,9-99,3% (dla anty-FHA). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do tężca, polio typu I oraz typu III, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla przeciwciał przeciwko polio typu II mieścił się w zakresie 99,3-100%. Poziom przeciwciał przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otoczce polisacharydowej *Haemophilus Influenzae* typ b (anty-PRP) ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) mieścił się w zakresie 94,6% () – 100% (). Zabezpieczający poziom przeciwciał anty-HBs został osiągnięty u 97,8-100% dzieci.

Szczepienie uzupełniające

W badaniu wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji w poszczególnych grupach wyniósł 100% dla wszystkich analizowanych przeciwciał, za wyjątkiem anty-PT: 97,6%, 95,2% i 80,4% oraz anty-FHA: 89,9%, 85,5% i 92,4% (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna). Natomiast średnie geometryczne miana analizowanych przeciwciał (GMC/GMT) znacznie wzrosły dla wszystkich badanych grup 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym. Nie odnotowano różnic względem GMC/GMT pomiędzy badanymi grupami dla większości analizowanych antygenów, aczkolwiek miana anty-D, anty-PT oraz anty-FHA były nieznacznie większe w przypadku grup Pentaxim 2-3-4/3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/ Pentavac (). Zabezpieczające stężenie przeciwciał miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy, tężca ($\geq 0,01$ $\mu\text{g/ml}$), polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci (jedynie w badaniu wskaźnik seroprotekcji dla anty-D wyniósł 92,7%). Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygeny PRP ($\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) wynosił 97,7-100%, podczas gdy wskaźnik serokonwersji w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się od 91,7% do 100%, w zależności od jego rodzaju (anty-FHA, anty-PT). Podano wyniki oceny długoterminowej immunogenności szczepionki między 5.-6. lub 4.-6. rokiem życia. Wskaźnik protekcji względem tężca ($\geq 0,01$), błonicy ($\geq 0,01$), *poliomyelitis* oraz PRP u większości zaszczepionych dzieci był wysoki i odpowiednio wyniósł 99-100%, 92,7-95%, 96-100% oraz 97-100%; dla anty-PT wyniósł natomiast 41-45%.

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac podawana była w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B (). W porównaniu do szczepień uzupełniających podawanych bez szczepienia WZW typu B zabezpieczający poziom przeciwciał u wszystkich dzieci dodatkowo wystąpił dla antygeny HIB (PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$). W przypadku krztuśca wskaźnik seroprotekcji wynosił 99,2% ().

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

Według autorów publikacji () wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane. W przypadku miejscowych działań niepożądanych tkliwość występowała najczęściej (25–39,5%), rzadziej występował rumień oraz obrzęk: 19,8-20,8% vs 8,2-8,9%, oraz 11,9-13,6% vs 3,5-4,3% (odpowiednio Pentaxim vs grupa kontrolna) dla szczepienia pierwotnego. Wyniki dotyczące szczepienia uzupełniającego podtrzymują tę tendencję, choć zdarzenia te występują częściej: 36,9-37,1% vs 10,5-13,6% (rumień) oraz 26,6-27,5% vs 3,5-7,5% (obrzęk). Natomiast gorączka, wymioty oraz nadmierna płaczliwość należały do ogólnych działań niepożądanych występujących najczęściej. Nie stwierdzono istotnych różnic między dwoma schematami podania Pentaximu w ryzyku wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych, jedynie częstość występowania wymiotów była większa dla grupy Pentaxim 2-3-4 w porównaniu do Pentaxim 3-4-5. W porównaniu Pentaximu (łącznie oba schematy) vs grupa kontrolna, podobnie, ryzyko wystąpienia wymiotów było wyższe (). Natomiast ryzyko wystąpienia nasilonej płaczliwości () oraz drażliwość w stopniu ciężkim () były znacząco niższe dla grupy Pentaxim vs kontrola. W przypadku szczepienia uzupełniającego zaobserwowano, że ryzyko gorączki () oraz utraty apetytu () było wyższe w grupie Pentaximu.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których podawany był sam Pentaxim/ Pentavac lub w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania po szczepieniu pierwotnym była niska. Do najczęściej występujących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) należał rumień w miejscu podania szczepionki: 0,8- 6,0% () oraz obrzęk: od 4,3% () do 7,7% (). Częstość występowania uogólnionych NOP była niska – zaobserwowano gorączkę - 3,4-8,5% (), senność - 1,2-2,6%, drażliwość - 1,5-5,2% oraz utratę apetytu - 1,3% ().

Podczas szczepienia uzupełniającego najczęstszym zdarzeniem niepożądanim w miejscu podania był ból – u 21,7% () do 60,6% dzieci (), w tym w stopniu ciężkim u 1,3-5,4% dzieci. Rzadziej w badaniach występowało zaczerwienienie: 1,0%-41,7% oraz obrzęk: 4,3-39,9%, w tym u 1,2-9,0% łącznie w stopniu ciężkim. Ponadto, w badaniu () odnotowano łączny odsetek wystąpienia działań niepożądanych ogólnie oraz w stopniu ciężkim u, odpowiednio, 61,4% oraz 17,0% pacjentów. Zaobserwowano następujące uogólnione NOP: gorączka - od 7,8% () do 29,4% (); utrata apetytu – od 1,7% () do 32,8 (), płacz – od 0,9% () do 36,1% (), drażliwość - od 4,7% () do 35,0% (), senność – od 8,7% () do 26,1% () i wymioty – od 7,2% () do 14,0% (). Natomiast do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały: gorączka (1,4-3,2%), senność (0,6-1,1%), utrata apetytu (0,5-3,3%), drażliwość (0,4-2,4%) oraz płacz (0,5%-2,4%). Odsetek pacjentów łącznie, w badaniu (), u których wystąpiły uogólnione NOP wynosił 53,4%, w tym 5,4% w stopniu ciężkim.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B

Częstość występowania miejscowych NOP po szczepieniu pierwotnym była znacząco zróżnicowana pomiędzy badaniami – od 12,9% () do 57,5% (), a do najczęściej występujących należał ból: od 12% () do 48,2% (), w tym odpowiednio 0,3% i 0,6% w stopniu ciężkim. Rzadziej występowało stwardnienie (0,0%-25,8%), zaczerwienienie (0,5%-34,9%) oraz obrzęk (1,0%-25,8%) w miejscu podania.

Częstość występowania uogólnionych NOP również znacząco wahała się pomiędzy poszczególnymi badaniami – od 22,9% () do 60,2% (), w tym odpowiednio 9,5% oraz 3,0% zaklasyfikowane jako ciężkie. Zdarzenia niepożądane ogółem to gorączka - od 11,0% () do 27,4% (); utrata apetytu – od 6,3% () do 23,1% (), płacz – od 12,3% () do 37,9% (), drażliwość - od 11,6% () do 42,9% (), senność – od 5,4% () do 34,9% () oraz wymioty – od 7,6% () do 21,7% (). Do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały senność (0,0-15,4%), biegunka (0,7%-1,9%) oraz płacz (0,2%-1,3%).

Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego, po szczepieniu uzupełniającym, najczęściej występującym miejscowym NOP był ból – u 47,4% () oraz u 60,6% (), w tym u, odpowiednio, 1,3% i 7,2% dzieci w stopniu ciężkim. Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego rzadziej występowało zaczerwienienie, (odpowiednio: 11,5%; oraz 39,4%), obrzęk (odpowiednio: 9,6% oraz 39,4%) oraz stwardnienie w miejscu podania (4,5% w badaniu). Ponadto, w badaniu , odnotowano zaczerwienienie oraz stwardnienie w stopniu ciężkim u odpowiednio 3,3% oraz 3,9% pacjentów.

Również jak dla szczepienia pierwotnego, do uogólnionych NOP należała gorączka (28,8%), drażliwość (31,4%) oraz senność (18,6%), odpowiednio: u 3,2%, 1,9% oraz 0,6% pacjentów o ciężkim stopniu (). Natomiast w badaniu najczęstszym ogólnym NOP był płacz (36,1%), a następnie utrata apetytu (32,8%), drażliwość (31,7%), gorączka (29,4%), senność (26,1%) i wymioty (11,7%); w tym w stopniu ciężkim: utrata apetytu (3,3%), gorączka oraz płacz (po 1,7%).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztów szczepionki Pentaxim stosowanej w celu jednoczesnego zabiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Hemophilus influenzae* typu b, w szczepieniu niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. W tym celu przeprowadzono dla porównania kosztów całkowitych związanych ze stosowaniem szczepionki Pentaxim

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono

Koszty były dyskontowane na poziomie 5% rocznie, efekty zdrowotne nie zostały uwzględnione z uwagi na przyjętą technikę analityczną –

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Nie odnaleziono randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianej szczepionki nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu netto została skalkulowana również tak, aby CUR ocenianej technologii nie był wyższy niż CUR dla komparatora.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę została przeprowadzona w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji szczepionki Pentaxim ze środków publicznych. Populację docelową w analizie stanowi grupa ze wskazaniami do przeprowadzenia szczepienia pierwotnego, czyli wszystkie niemowlęta między 2 a 6 miesiącem życia, oraz dzieci ze wskazaniami do szczepienia uzupełniającego, czyli dzieci do ukończenia 2 roku życia poddawane szczepieniu rok po otrzymaniu szczepienia pierwotnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że produkt leczniczy Pentaxim zostanie umieszczony w

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych wiąże się

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy płatnika publicznego dla 2015 roku (1-y rok) wyniósł

Koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2-i rok) wyniósł

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy wspólnej dla 2015 roku (1-y rok analizy) wyniósł

[redacted] Koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2-i rok analizy) wyniósł [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W celu wygospodarowania środków na finansowanie szczepionki Pentaxim [redacted] przedstawiono rozwiązania, których realizacja może prowadzić do optymalizacji aktualnych wydatków budżetowych.

Analizę racjonalizacyjną wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2015-2016), biorąc pod uwagę wyniki w wariantcie podstawowym.

Wysokość uwolnionych środków po wdrożeniu rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę wyniesie [redacted], w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego (2 lata) analizy. Bilans po uwzględnieniu wzrostu wydatków oszacowanych w analizie wpływu na budżet wyniesie [redacted] dla roku 2015 oraz [redacted] dla roku 2016.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego. Odnaleziono natomiast rekomendacje kliniczne pochodzące z 4 krajów, odnoszące się do szczepionki zawierającej te same komponenty co szczepionka Pentaxim, jednakże występującej pod nazwą handlową Pediacel lub Pentacel, która jest zalecana przez cztery z odnalezionych wytycznych (programy immunizacji z USA: American Academy of Family Physicians 2014, American Academy of Pediatrics 2014, Advisory Committee on Immunization Practices 2011 i 2014, Institute for Clinical Systems Improvement 2012; Wielkiej Brytanii: Green book 2013; Kanady: Public Health Agency of Canada 2013, oraz Alberta Health and Wellness: Alberta Immunization Strategy (2007-2017), Government of Saskatchewan 2013; Australii: The Australian Immunisation Handbook, edycja X 2013 (National Health and Medical Research Council), oraz Program Szczepień Ochronnych, na dzień 1 lipca 2013r.). Ponadto należy zauważyć, iż niemal wszystkie zagraniczne rekomendacje zalecają stosowanie szczepionki sześcioskładnikowej DTaP-IPV-HepB/Hib, uodparniającej dodatkowo na WZW typu B, występującą pod nazwą handlową Infanrix hexa (programy szczepień ochronnych z: Kanady, Nowej Zelandii: National Immunisation Schedule 2013, oraz Immunisation Handbook 2011 (Ministry of Health) oraz Australii, aktualne na rok 2014).

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pentavac (inna nazwa handlowa dla ocenianego Pentaximu) na stronach francuskiej agencji HAS.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 03.04.2014 r. (znak: MZ-PLR-460-20704-2/KB/14), w sprawie objęcia refundacją leku Pentaxim, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), kod EAN 5909990625260 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 171/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pentaxim (kod EAN: 5909990625260) we wskazaniach: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nędogłówni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pentaxim (kod EAN: 5909990625260) we wskazaniach: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nędogłówni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Pentaxim (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b) w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2014