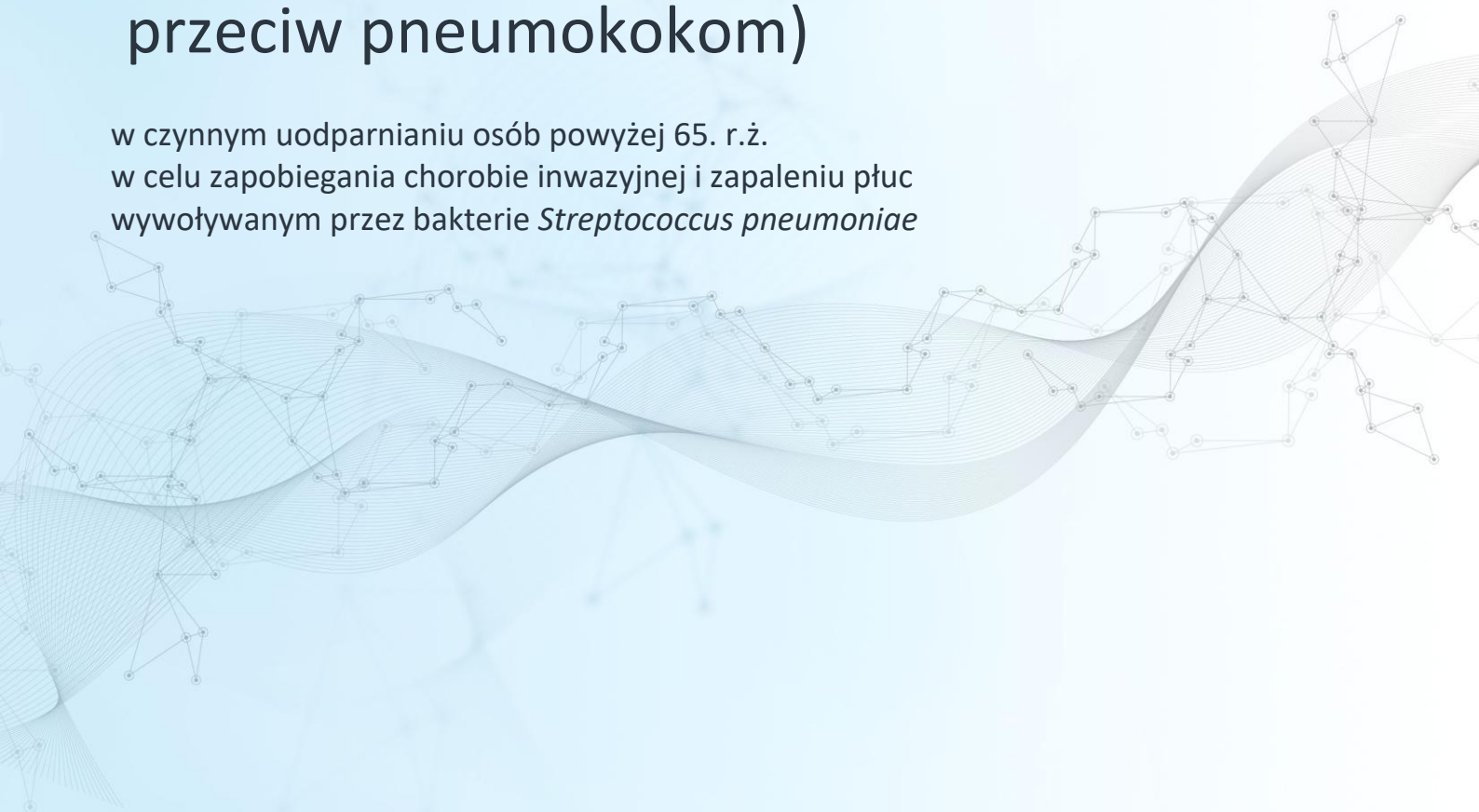


Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

Capvaxive®

(21-walentna szczepionka skoniugowana
przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65. r.ż.
w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc
wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*



Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	5
1.1	Uwaga 1.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	6
2	Uwagi do aktualności analiz.....	10
2.1	Uwaga 1.....	10
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	10
3	Uwagi do analizy klinicznej (AKL).....	12
3.1	Uwaga 1.....	12
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	13
3.2	Uwaga 2.....	16
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	17
4	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	18
4.1	Uwaga 1.....	18
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	18
4.2	Uwaga 2.....	19
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	19
4.3	Uwaga 3.....	21
4.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	21
4.4	Uwaga 4.....	23
4.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	23
5	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	24
5.1	Uwaga 1.....	24
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	25
5.2	Uwaga 2.....	25
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	25
6	Uwagi dotyczące źródeł informacji przedstawionej w dokumentacji.....	26
6.1	Uwaga 1.....	26
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	26
7	Dodatkowe prośby.....	26
7.1	Prośby.....	26
	Załączniki.....	28

Piśmiennictwo 28

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Capvaxive, Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana (21-walentna), Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka 0,5 ml, 1 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024852 we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 10 września 2025 r. (znak sprawy: DRe.423.3.1.2025.13.KG).

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga 1

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. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

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). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi szczepionka Capvaxive (PCV21) jest stosowana w jednej dawce, zaś szczepionka PCV13 jest stosowana łącznie z PPSV23 (Pneumovax 23) w schemacie sekwencyjnym, dwudawkowym. Zatem komparator dla PCV21 w populacji osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej stanowić będzie schemat PCV13+PPSV23.

Ponadto Wnioskodawca wskazał jako nierefundowany komparator dodatkowy szczepionkę PCV15 (Vaxneuvance), jednak jak podano w APD (str. 90-91) jest ona w Polsce niedostępna. W związku z brakiem dostępności szczepionki PCV15 na rynku polskim, niezasadne jest przyjmowanie jej jako komparatora w niniejszej analizie.

Analizy przedłożone przez Wnioskodawcę są niespójne w zakresie komparatorów. W APD oraz AKL jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano szczepionkę PCV13 lub brak szczepienia, a jako komparatory dodatkowe uznano PCV15, PCV20 oraz PPSV23. Natomiast w ramach analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (BIA) nie uwzględnione zostały komparatory dodatkowe.

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.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnej sytuacji refundacyjnej, tj. oprócz braku szczepienia uwzględniały jako komparator refundowaną szczepionkę Prevenar 13 stosowaną sekwencyjnie z nierefundowaną, dostępną w Polsce szczepionką PPSV23, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.

Ponadto proszę o uwzględnienie w analizach rzeczywistej dostępności na rynku polskim wszystkich dodatkowych komparatorów.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

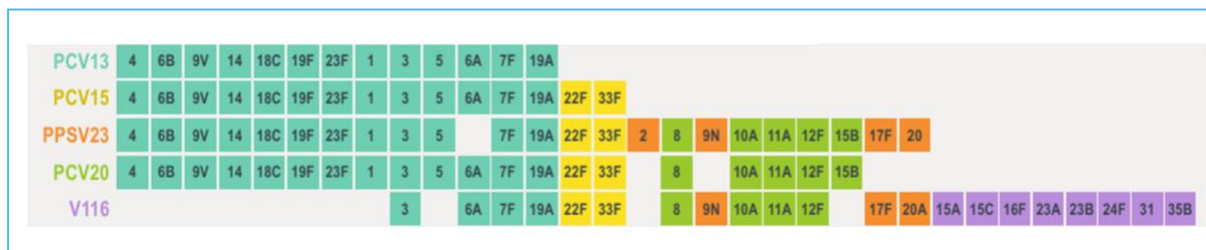
Podstawowymi komparatorami dla szczepionki Capvaxive w ramach przedłożonych analiz była szczepionka Prevenar 13 (PCV13) refundowana w warunkach polskich we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej oraz brak szczepienia (+/-placebo). Komparatory te były spójne we wszystkich przedłożonych analizach. Rozważając szczepionkę Prevenar 13 jako komparator należy jednak mieć na uwadze niską wyszczepialność populacji docelowej w polskich warunkach realizowaną za pomocą tej szczepionki (oscylującą około 1%), co w rzeczywistości wskazuje na niewielki zakres realizacji szczepień. Dodatkowo, Prevenar 13 nie jest już uwzględniany w zagranicznych wytycznych klinicznych (Polska jest tu wyjątkiem), które wskazują jedynie na zalecane postępowanie u osób uprzednio szczepionych tym preparatem, a w większości krajów szczepionka Prevenar 13 jest zastępowana w wytycznych i praktyce klinicznej przez szczepionkę Prevenar 20 (w Polsce nierefundowaną), co ma przełożenie na dostępność danych klinicznych oraz danych dotyczących efektywności praktycznej. Dodatkowo polski Program Szczepień Ochronnych wskazuje

również szczepionkę Prevenar 20 (PCV20) jako alternatywę dla zastosowania szczepionki Prevenar 13 (PCV13).

W ramach analizy klinicznej uwzględniono parametry kliniczne w przypadku dostępności odpowiednich danych porównawczych z refundowaną szczepionką Prevenar (PCV13) lub brakiem szczepienia. Względem tych komparatorów zaplanowano także ocenę immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocena immunogenności stanowi podstawową formę oceny nowo projektowanych i wprowadzanych na rynek szczepionek wielowalentnych, a zwłaszcza tych, które zawierają nowe serotypy. W przypadku szczepionek ocena immunogenności jest kluczowa, ponieważ umożliwia pomiar zdolności preparatu do wywołania swoistej, ochronnej odpowiedzi immunologicznej i jest standardem przyjętym przez agencje regulacyjne (EMA/FDA). Mierzalna i odpowiednio wysoka odpowiedź immunologiczna jest uznawana za wiarygodny predyktor ochrony przed chorobą. Jak wskazano w doborze punktów końcowych oraz w zakresie AKL w ramach oceny immunogenności uwzględniono aktywność opsonofagocytarna (OPA, z ang. *opsonophagocytic activity*) i stężenie swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG).

Należy zaznaczyć, że ocenę immunogenności wykonuje się oddzielnie dla każdego z serotypów i jest to podstawowa formuła oceny nowo zaprojektowanych i wprowadzanych na rynek szczepionek. Szczepionka Capvaxive zawiera łącznie 21 serotypów, w tym osiem serotypów unikatowych (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B), które nie są zawarte w żadnej innej zarejestrowanej szczepionce, a więc spełnia kryteria szczepionki o nowym składzie serotypowym.

Rysunek 1. Skład serotypowy szczepionek przeciwko pneumokokom.



V116 zawiera polisacharyd pneumokokowy deOAc15B, którego struktura molekularna jest podobna do 15C
 PCV13 – Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana 13-walentna);
 PCV15 – Vaxneuvance (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana 15-walentna);
 PPSV23 – Pneumovax 23 (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa 23-walentna);
 PCV20 – Prevenar 20/ Apexxnar (szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana 20-walentna);
 V116 (PCV21) – Capvaxive (szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana 21-walentna).

W przedłożonym do oceny APD zaznaczono wyraźnie, że z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących Capvaxive vs Prevenar13 (oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego i/lub zestawienia wyników) pozostałe szczepionki (PCV15, PCV20, PPSV23) posłużyły jedynie do porównania konkretnych serotypów, które są obecne w szczepionce Prevenar 13 (porównanie w zakresie

serotypów wspólnych). W związku z tym, wspomniane szczepionki nie stanowią komparatorów (interwencji zastępowanych w praktyce klinicznej) w rozumieniu wytycznych AOTMiT 2016. **Dodatkowo, należy podkreślić, że szczepionka Capvaxive posiada jedynie 4 serotypy wspólne i 17 serotypów różniących ze szczepionką Prevenar 13, przez co 80% jej działania ochronnego dotyczy innych patogenów chorobotwórczych niż w przypadku Prevenar 13 (wobec tych serotypów nieobecnych w Prevenar 13 wykazano znamienne wyższą immunogenność w badaniach z randomizacją).**

Warto przy tym zauważyć, że powszechnym jest przeprowadzanie badań epidemiologicznych, które empirycznie potwierdzają, że rozszerzenie walentności jest niezbędne do lepszego pokrycia faktycznie krążących patogenów. Przykładem jest badanie *Schellenberg 2025*, którego celem była ocena zakresu serotypów pokrywanych przez szczepionkę Capvaxive u dorosłych pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową (ICHp) w latach 2018-2021, w porównaniu z zakresem serotypów pokrywanych przez wcześniejsze szczepionki (PCV15, PCV20 oraz PPSV23). Badanie to ilustruje, jak w ocenie nowych szczepionek pokrycie serotypów staje się podstawowym kryterium porównawczym. Jednocześnie dowodzi ono, że rozszerzenie zakresu serotypów pokrywanych przez nowe szczepionki, jak Capvaxive, może być najważniejszym krokiem w uzasadnieniu wartości dodanej nowego produktu.

W ocenie w AKL uwzględniono badania z randomizacją w których wykazano nie gorszą skuteczność w kontekście immunogenności w zakresie wszystkich refundowanych serotypów wspólnych obecnych w Prevenar 13 oraz Capvaxive oraz znamienne wyższą skuteczność (immunogenność) w przypadku nierefundowanych serotypów obecnych w Capvaxive, a także przeprowadzono szeroką porównawczą ocenę bezpieczeństwa. **Tym samym należy uznać, że w oparciu o dostępne badania z randomizacją umożliwiające ocenę wszystkich serotypów zawartych w szczepionce Capvaxive, dowiedziono wyższej skuteczności szczepionki Capvaxive niż szczepionki Prevenar 13, szczególnie wobec faktu skuteczności wobec dodatkowych 17 serotypów nieobecnych w szczepionce Prevenar 13. Równocześnie szczepionki PCV15, PCV20, PPSV23, które nie są refundowane i nie będą w rzeczywistości zastępowane przez Capvaxive w polskich warunkach nie zostały uwzględnione w AE i BIA.**

Odnosząc się do wskazanego w piśmie schematu dawkowania szczepionki Prevenar 13 należy wskazać, że ChPL tej szczepionki precyzuje:

- Schematy szczepienia szczepionką Prevenar 13 powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach
- Dawkowanie - Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku: Jedna dawka. Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13. Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być

uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Podanie szczepionki Prevenar 13 w schemacie z zastosowaniem nie jest więc obligatoryjne i w praktyce nie jest stosowane. Zgodnie z ChPL Szczepionka Pneumovax 23 (PPSV23) jest wskazana do czynnego uodporniania przeciw zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki, u dzieci w wieku 2 lat i starszych, młodzieży oraz dorosłych.

Należy także nadmienić, że zarówno w ChPL w rozdziale 5.1. w akapicie Badanie skuteczności u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych jak i w ramach oceny AOTMiT dla obecnego wskazania refundacyjnego szczepionki Prevenar 13 uwzględniono jedynie wyniki próby RCT CAPiTA oceniającej szczepionkę PCV13 vs. PBO), gdzie szczepionka ta była podawana w schemacie jednodawkowym. Również dane sprzedażowe otrzymane od Wnioskodawcy, pochodzące z oszacowań IQVIA, wskazują na znikome zużycie innych niż PCV13 szczepionek u polskich dorosłych. Na podstawie polskich danych rynkowych za okres 2022-2025, pochodzących z bazy IQVIA Pharmascope, liczba sprzedanych dawek PPSV23 (Pneumovax23) stanowiła zaledwie [REDACTED] liczby sprzedanych dawek PCV13 (Prevenar 13; zob. Tabela 4).

Tabela 1. Liczba sprzedanych szczepionek PPSV23 i PCV13 w Polsce w latach 2022-2025 na podst. bazy danych rynkowych IQVIA Pharmascope (wszystkie grupy wiekowe).

Szczepionka	2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r. (01-08)	łącznie (2022-2025 r.)
PPSV23 (Pneumovax23)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PCV13 (Prevenar 13)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba szczepionek PPSV23 względem liczby szczepionek PCV13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Innymi słowy, maksymalnie [REDACTED] wszystkich osób zaszczepionych szczepionką Prevenar 13 (brak danych z podziałem na grupy wiekowe) mogło ją teoretycznie otrzymać w schemacie sekwencyjnym z PPSV23, choć należy wskazać, że część z tych dawek mogła zostać zastosowana również w innych grupach wiekowych i wskazaniach. Oznacza to, że dominującą strategią (> [REDACTED] przypadków) stanowi zastosowanie Prevenar 13 w jednej dawce, tj. zgodnie ze schematem uwzględnionym w ramieniu komparatora w niniejszej analizie. Tym samym wydaje się, że przyjęcie schematu podawania, gdzie pacjentom podawana jest wyłącznie jedna dawka szczepionki PCV13 jest uzasadnione i nie budzi zastrzeżeń z punktu widzenia klinicznego ani praktycznego.

Niemniej jak wspomniano dla pełnego obrazu przeprowadzony przegląd systematyczny wśród komparatorów uwzględniał refundowaną szczepionkę PCV13, a także nierefundowaną szczepionkę PPSV23 (w

tym nie wykluczano badań oceniających zastosowanie PPSV23 po wcześniejszym szczepieniu przeciw pneumokokom – włączono próbę STRIDE-6 która oceniała PPSV23 u osób ≥ 1 roku od wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, w tym PCV13; kryteria włączenia spełniałaby także próba kliniczna z ramieniem interwencji obejmującym schemat PCV13 i ≥ 1 roku podanie przypominające PPSV23, ale nie odnaleziono takich badań – biorąc pod uwagę specyfikę oceny szczepionek zaplanowanie takiego badania z rozłożoną w czasie interwencją kontrolną wydaje się niepraktyczne).

2 Uwagi do aktualności analiz

2.1 Uwaga 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 27.06.2025 r. Proszę o aktualizację analiz o zalecenia HAS 2024, JCVI 2025, BSGPK a także o wytyczne opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w APD (13.06.2025 r.) a datą złożenia wniosku.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych (w tym HAS 2025), a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe uprzejmie proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

- zalecenia BSGPK – dokument jest uwzględniony i opisany w APD jako *Impfplan Österreich 2025*;
- zalecenia HAS 2024 to rekomendacja francuskiej agencji HTA dla organów administracyjnych dot. metodologii oceny i konieczności wprowadzania zmian w programie szczepień dla osób dorosłych z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej. W przedłożonym do oceny APD wyszukiwanie wytycznych wydanych przez agencje HTA ograniczono do rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do szczepionki Capvaxive, a wskazany dokument jej nie obejmuje.
- zalecenia JCVI 2025 wg daty z pliku pdf wskazanego przez Analityków AOTMiT - wytyczne te zostały wydane 12.06.2025, ale informacja na stronie wskazuje, że aktualizacja została zamieszczona na stronie 13.06.2025 (więc w dniu wyszukiwania wytycznych). Należy więc uznać, że są to wytyczne opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w APD a datą złożenia wniosku.

Zgodnie z uwagą zawartą w piśmie, zalecenia te (tj. HAS 2024 i JCVI 2025) przedstawiono w ramach uzupełnień. Dodatkowo uwzględniono wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne opublikowane po dacie złożenia wniosku (w tym wymieniona w piśmie rekomendacja HAS 2025). Dodatkowe wyszukiwanie tych dokumentów przeprowadzono 15 września 2025 r.

Tabela 2. Uzupełnienie dot. zaleceń profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Česká vakcinologická společnost (ČVS), 2025 (ČVS 2025)	Zgodnie z wytycznymi szczepieniem przeciwko pneumokokom należy objąć: - wszystkie osoby w wieku 65 lat i starsze; - osoby w wieku 18 lat i starsze z jednym lub większą liczbą poniższych czynników ryzyka: - chorobami przewlekłymi tj.: przewlekłe choroby serca, przewlekłe choroby płuc i układu oddechowego (w tym astma i POChP), przewlekłe choroby wątroby, palenie tytoniu, alkoholizm, cukrzyca - z występującymi w wywiadzie: inwazyjną chorobą pneumokokową lub meningokokową, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego (np. po urazie lub wszczepieniu drenu komorowo-otrzewnowego), implantem ślimakowym; - ze stanami związanymi z osłabieniem odporności tj.: schorzenia immunosupresyjne, pierwotne niedobory odporności, wtórne niedobory odporności, anatomiczna i funkcjonalna hiposplenja oraz asplenia, hemoglobi-nopatie, przewlekła niewydolność nerek lub zespół nerczycowy, terapia immunosupresyjna, radioterapia, choroby nowotworowe uogólnione, choroby hematologiczne (białaczka, choroba Hodgkina, chłoniaki, szpiczak mnogi), przeszczep narządów stałych, przeszczep komórek krwiotwórczych (HSCT), zakażenie wirusem HIV. Zalecany schemat szczepień: dorośli w wieku 18-64 lat z wymienionymi chorobami przewlekłymi lub innymi czynnikami ryzyka oraz osoby ≥65 lat, które wcześniej nie otrzymały szczepionki skoniugowanej przeciw pneumokokom lub których historia szczepień jest nieznana, powinni otrzymać szczepionkę skoniugowaną PCV20 lub PCV21.
Folkehelseinstituttet (FHI), 2025 (FHI 2025, FHI 2025a)	Zgodnie z rekomendacją program szczepień dla osób dorosłych w Norwegii obejmuje szczepienia przeciw grypie sezonowej, COVID-19 oraz chorobie pneumokokowej dla określonych grup ryzyka. Od 1 czerwca 2025 r. w programie dostępna jest szczepionka przeciw pneumokokom dla osób urodzonych w 1960 r. lub później, <u>od roku kalendarzowego, w którym kończą 65 lat</u>. Dostępne szczepionki przeciw pneumokokom obejmują: PPV23, PCV13, PCV15, PCV20 i PCV21.
Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), 2025 (JCVI 2025)	Na terenie Wielkiej Brytanii dostępne są następujące szczepionki inaktywowane: PPV23 (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine®), PCV20 (Prevenar 20®), PCV15 (Vaxneuvance®), PCV13 (Prevenar13®). W ramach szczepień u osób dorosłych dostępne są: - szczepionka PPV23 jest zalecana dla grup ryzyka od 1992 r., a od 2003 r. dla wszystkich osób w wieku 65 lat i starszych; - szczepionki PCV15 i PCV20 są dopuszczone do stosowania od 6. tygodnia życia, jednak obecnie szczepionka PCV15 nie jest częścią brytyjskiego programu szczepień. W czerwcu 2023 r. JCVI zalecił, aby w programach dla dorosłych i grup ryzyka można było stosować zarówno PPV23, jak i PCV20. Oczekuje się, że PCV20 zastąpi PPV23 u <u>dorosłych powyżej 65. roku życia</u> oraz w programach dla osób z grup ryzyka pod koniec 2025 lub na początku 2026 r. W wytyczny określono grupy ryzyka, która podlegają szczepieniu przeciw pneumokokom. Obejmują one: asplenię lub dysfunkcję śledziony, przewlekłe choroby układu oddechowego, przewlekłe choroby serca, przewlekłe choroby nerek, przewlekłe choroby wątroby, cukrzyce, immunosupresję, osoby z implantami ślimakowymi, osoby z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego oraz z narażeniem zawodowym.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Haute Autorité de Santé (HAS), 2024 (HAS 2024, HAS 2024a)	Zgodnie z kryteriami oceny opisanymi i przedstawionymi w notce ramowej zatwierdzonej przez Kolegium HAS 10 października 2024 r. dot. metodologii oceny i konieczności wprowadzania zmian w programie szczepień dla osób dorosłych z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej (HAS 2024) 19 grudnia 2024 r. Kolegium HAS zatwierdziło dokument określający miejsce szczepionki Prevenar 20 w strategii szczepień u osób starszych dorosłych, o wszystkich poziomach ryzyka zachorowania. W dokumencie tym zamieszczono następujące rekomendacje: • zaleca się poszerzenie kryteriów kwalifikacji do szczepienia przeciw pneumokokom na wszystkie osoby w wieku 65 lat i starsze, ze względu na wiek oraz częste występowanie chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko choroby pneumokokowej w tej grupie. Lekarze powinni zachować szczególną czujność wobec osób starszych z grup ryzyka; • zaleca podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV20 <u>wszystkim dorosłym od 65. roku życia</u>. Szczepienie może być wykonywane równocześnie ze szczepieniami sezonowymi (zgodnie z charakterystyką produktu). Z uwagi na zróżnicowany przebieg procesu starzenia się, nie ustalono górnej granicy wieku dla szczepień przeciw pneumokokom; • w porównaniu z kryteriami obowiązującymi od 2023 r. utrzymane zostają dotychczasowe kryteria kwalifikacji dla dorosłych od 18. roku życia z podwyższonym ryzykiem IChP. Szczególny nacisk kładzie się na szczepienia pacjentów: z obniżoną odpornością i nieimmunoniekompetyntnych, ale z co najmniej jedną chorobą współistniejącą zwiększającą ryzyko IChP.

Tabela 3. Uzupełnienie dot. rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA dotyczące szczepionki Capvaxive.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2025	pozytywna	Zgodnie z rekomendacją HAS od lipca 2025 r. szczepionka Capvaxive została włączona do francuskiej strategii szczepień przeciw pneumokokom. Szczepionka ta może być stosowana w taki sam sposób jak szczepionka Prevenar 20 stosowana do tej pory w ramach strategii szczepień. Szczegółowa rekomendacja HAS: • Dorośli w wieku ≥18 lat z podwyższonym ryzykiem zakażenia pneumokokowego: szczepienie pojedynczą dawką Prevenar 20 lub Capvaxive. • Wszyscy dorośli w wieku 65 lat i starsi (niezależnie od czynników ryzyka): szczepienie pojedynczą dawką Prevenar 20 lub Capvaxive, zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji (HAS 2025).

3 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 1

Przegląd systematyczny nie spełnia kryteriów określonych w § 4 ust. 3 pkt 1-6 Rozporządzenia w zakresie porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65. r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

W związku z nieodnalezieniem dowodów naukowych dotyczących porównania ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami, Wnioskodawca powinien przeprowadzić wyszukiwanie systematyczne dotyczące głównych komparatorów, tj. szczepionki Prevenar 13 (PCV13), stosowanej w schemacie sekwencyjnym, dwudawkowym z PPSV23 (Pneumovax 23) oraz braku szczepienia (placebo), a następnie przedstawić wyniki porównania pośredniego, a w razie niemożności jego przeprowadzenia – zestawienie wyników. W AKL nie przedstawiono informacji o przeprowadzeniu wyszukiwania systematycznego dla komparatorów. Zamieszczono jedynie informację: „Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z 13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PSV13 Prevenar 13 (str. 39 AKL)”, nie odnosząc się do porównania z brakiem szczepienia.

Wnioskodawca nie wskazał badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dotyczącego komparatorów i nie przedstawił wyników dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa. Brak tych danych uniemożliwia rzetelną ocenę wartości klinicznej wnioskowanej technologii wobec obowiązujących w Polsce standardów i ogranicza wiarygodność wniosków analizy.

W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie przeglądu systematycznego poprzez:

- a. przeprowadzenie pełnego przeszukania baz bibliograficznych w celu identyfikacji badań dotyczących schematu sekwencyjnego PCV13+PPSV23 (patrz pkt I), a w przypadku braku takich badań – badań dotyczących samej szczepionki PCV13, a także drugiego komparatora – braku szczepień;
- b. przedstawienie szczegółowego opisu procesu selekcji badań;
- c. charakterystyki badań włączonych, zgodnie z wymaganiami określonymi w § 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia;
- d. wykonania porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości, zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów w formie tabelarycznej, wraz z ich omówieniem i przedstawieniem wniosków.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne dowody naukowe dotyczące szczepionki Capvaxive. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych (tabela 96-98) nie zawiera zawężania do wybranego komparatora, w związku z tym strategia była przeprowadzona szeroko, dlatego też użyto sformułowania „Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z 13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PSV13 Prevenar 13 (str. 39 AKL)”.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wśród komparatorów uwzględniał refundowaną szczepionkę PCV13, a także nierefundowaną szczepionkę PPSV23 (w tym nie wykluczano badań oceniających zastosowanie PPSV23 po wcześniejszym szczepieniu przeciw pneumokokom – włączono próbę STRIDE-6 która oceniała PPSV23 u osób $\geq$ roku od wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, w tym PCV13; kryteria włączenia spełniałaby także próba kliniczna z ramieniem interwencji obejmującym schemat PCV13 i $\geq$ roku podanie przypominające PPSV23, ale nie odnaleziono takich badań – biorąc pod uwagę specyfikę oceny szczepionek zaplanowanie takiego badania z rozłożoną w czasie interwencją kontrolną wydaje się niepraktyczne).

Jak wskazano w PICOS w AKL przegląd systematyczny wśród komparatorów objął także „brak szczepienia przeciw pneumokokom (+/- placebo)”, jednak nie odnaleziono takich badań.

W zakresie komparatorów wykonany PS obejmuje zatem wszystkie wymienione przez analityków AOT-MiT i jest opisany zgodnie z wymaganiami minimalnymi. Nie można także się zgodzić ze stwierdzeniem, że nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa – zaprezentowane liczne wiarygodne badania z randomizacją bezpośrednio porównujące Capvaxive z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom, obejmujących w swoim składzie serotypy zawarte w PCV13, a także vs PPSV23 (w tym u osób uprzednio szczepionych PCV13), nie odnotowano żadnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono natomiast żadnych badań oceniających skuteczność kliniczną w kontekście częstości zachorowań na chorobę pneumokokową. **Należy jednak wskazać, że przedstawiony raport HTA dotyczy oceny nowej wielowalentnej szczepionki, wykazującej aktywność ochronną wobec 17 nowych serotypów względem szczepionki obecnie refundowanej, a zaprojektowane w tej sytuacji i przeprowadzone badania kliniczne nie mają wartościować zasadności szczepień przeciw pneumokokom ogółem, ale ocenić czy 17 nowych/dodatkowych serotypów wywołuje oczekiwaną odporność, a wielość serotypów i ich skład nie osłabia immunogenności oraz nie pogarsza profilu bezpieczeństwa. W takiej sytuacji dodatkowy efekt kliniczny w postaci unikniętych zachorowań i ich powikłań jest prostą pochodną wywołanej odporności przeciwko poszczególnym patogenom w danej populacji docelowej. Podejście takie jest niekwestionowane w pracach naukowych i zostało odzwierciedlone w modelu ekonomicznym.**

W obecnej sytuacji, przy dostępności od wielu lat licznych zarejestrowanych szczepionek przeciw pneumokokom, jednoznacznych zaleceniach klinicznych oraz finansowania szczepień ze środków publicznych w wielu krajach, przeprowadzenie badania z randomizacją oceniającego skuteczność kliniczną lub immunogenność z kontrolą w postaci braku szczepienia/placebo byłoby postępowaniem niemożliwym do

zaakceptowania jako hipoteza badawcza przez jakąkolwiek z komisję bioetyczną (podobnie można uzasadnić brak obecności PCV13 w badaniach w ramieniu komparatora – stosowanie tej szczepionki nie jest zalecane w zagranicznych rekomendacjach).

Rozważając natomiast porównanie wielowalentnych szczepionek między sobą, różniących się walentnością i składem serotypów, biorąc pod uwagę mnogość występujących w populacji serotypów, natchodzenie się serotypów w ocenianych szczepionkach, ogólnie niską częstość ocenianych zdarzeń klinicznych (inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie płuc, hospitalizacje lub zgonów), zwłaszcza w kontekście oceny zdarzeń wywołanych przez serotypy unikatowe, należy uznać, że przeprowadzenie badań klinicznych z klasyczną oceną skuteczności nie jest stosowane w odniesieniu do żadnych szczepionek na etapie badań rejestracyjnych, ponieważ nie spełnia kryteriów etycznych i praktycznych; wymagałoby rekrutacji wielu tysięcy uczestników i ich obserwacji przez wiele lat, celem oczekiwania wystąpienia w grupie kontrolnej odpowiednio dużej liczby negatywnych zdarzeń medycznych celem osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej oceny, co również jest etycznie nieakceptowalne. Takie dane dotyczące zmniejszenia częstości zdarzeń pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz zgonów z tego powodu wywołanych przez serotypy zawarte w szczepionkach są zbierane w ramach sieci nadzoru epidemicznego dopiero w przeciągu lat po upowszechnieniu danej szczepionki w populacji.

Dlatego zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) to ocena immunogenności jest kluczowym i niezbędnym elementem badań nad nowymi szczepionkami wielowalentnymi. Na podstawie oceny immunogenności decyzje rejestracyjne opierają także takie instytucje jak EMA czy FDA. W przypadku szczepionek pneumokokowych ocena immunogenności dla każdego z serotypów obejmuje test czynnościowy – aktywność opsonofagocytarną (OPA, z ang. *opsonophagocytic activity*) – przeciwciała powodujące opsonizację pneumokoków i ich fagocytozę – ocenia się ich miano, krotność wzrostu po szczepieniu oraz istotną odpowiedź immunologiczną – odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana, a także stężenie swoistych IgG. Celem oceny jest wykazanie nie gorszej immunogenności dla serotypów wspólnych oraz znamiennej wyższej dla serotypów unikatowych/różniących względem komparatora.

W ramach przeglądu systematycznego w AKL odnaleziono liczne badania z randomizacją bezpośrednią porównujące immunogenność Capvaxive z innymi zarejestrowanymi szczepionkami PCV15 i PCV20, jak nadmieniono w APD/AKL niedostępnymi w Polsce, ale wymienianymi w wytycznych klinicznych (nie stanowiących komparatora dla szczepionki Capvaxive, a służącymi jedynie do oceny serotypów zawartych w szczepionkach PCV 21i PCV13), w których składzie znajdują się wszystkie serotypy obecne w aktualnie

dostępnej w ramach refundacji w Polsce PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), jak i z PPSV23, która swoim składem obejmuje 11/13 (85%) serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 23F). **Dało to możliwość wykonania porównania Capvaxive w ramach badań z randomizacją ze wszystkimi aktualnie refundowanymi serotypami obecnymi w szczepionce Prevenar 13 i wykazanie nie gorszej immunogenności dla serotypów wspólnych ze szczepionką Capvaxive, oraz dowiedzenie istotnej wyższości tej interwencji w zakresie serotypów unikatowych i nierefundowanych aktualnie w Polsce.**

Dostępne badania umożliwiły także wiarygodną szeroką ocenę bezpieczeństwa w ramach badań z randomizacją, także u pacjentów uprzednio szczepionych, zakażonych HIV oraz równolegle lub sekwencyjnie szczepionych przeciw grypie szczepionkami czterowalentnymi inaktywowanymi (QIV).

W kontekście oceny częstości zachorowań takie dane obecnie nie są dostępne, zatem nie ma możliwości przeprowadzenia zestawienia tabelarycznego, natomiast w zakresie immunogenności i bezpieczeństwa należy uznać, że przedstawione informacje są najlepszymi dostępnymi i najbardziej wiarygodnymi do oceny szczepionki Capvaxive, co jest praktyką akceptowaną przez WHO oraz agencje rejestracyjne: FDA i EMA i również Agencje HTA (np. francuską HAS).

3.2 Uwaga 2

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

W badaniu V116-001 II fazy, w którym porównywano szczepionkę Capvaxive z PPSV23 u pacjentów wcześniej nieszczepionych, osoby w wieku ≥ 65 lat stanowiły jedynie 28,7% w grupie V116 (Capvaxive) oraz 29,1% w grupie PPSV23, a więc mniej niż połowę uczestników. W badaniu V116-001 III fazy pacjenci w wieku ≥ 65 lat stanowili ponad 50% badanych, jednak należy podkreślić, że w tej próbie uwzględniono osoby wcześniej szczepione innymi preparatami przeciw pneumokokom (PCV13, PPSV23 lub PCV20).

Do badania STRIDE-6 włączono pacjentów, którzy byli wcześniej szczepieni PCV/PPSV.

Powyższe niespójności w zakresie kryterium wieku oraz wcześniejszego statusu szczepiennego istotnie ograniczają możliwość bezpośredniej ekstrapolacji wyników badań klinicznych na populację docelową wskazaną we wniosku, co należy uwzględnić przy interpretacji efektów zdrowotnych i oszacowaniach efektywności kosztowej.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z zasadami oceny *Evidence Based Medicine* oraz wytycznymi AOTMiT i *Cochrane Collaboration* do AKL włączano dowody naukowe zgodnie z hierarchią dostępności. Docelowo poszukiwano badań u osób powyżej 65 r.ż., ale w przypadku ich niedostępności oraz celem szerszej oceny dopuszczano też próby oceniające zbliżoną wiekowo populację chorych, tj. w wieku ≥ 50 lat lub umożliwiające ocenę w docelowej lub zbliżonej podgrupie wiekowej. Gdy było to możliwe w odnalezionych badaniach wyróżniano wyniki w populacji docelowej powyżej 65 r.ż. **W części zagranicznych wytycznych (np. ACIP oraz CDC) zalecenia dotyczące szczepień przeciw pneumokokom dotyczą populacji ≥ 50 lat stąd badania kliniczne często projektowano na szerszą wiekowo populację. W tej sytuacji ograniczenie PS tylko do populacji powyżej 65 r.ż. byłoby zbyt restrykcyjne i ograniczające zakres dowodów.**

Należy zauważyć, że osoby w wieku ≥ 65 lat w prawie wszystkich włączonych badaniach (z wyjątkiem V116-001 i próby STRIDE-7) stanowiły co najmniej 50% analizowanej populacji, a w próbie STRIDE-6 było ich aż 70,6%. Dodatkowo w badaniu STRIDE-10, jak i zbiorczej analizie bezpieczeństwa z prób STRIDE-3, STRIDE-5, STRIDE-6, STRIDE-7 i STRIDE-10 na podstawie dokumentu EPAR 2025 (prezentującej zestawienie Capvaxive z grupą kontrolną innych szczepionek przeciwko pneumokokom ogółem) przedstawiono informacje na temat oceny zdarzeń niepożądanych ogółem i przewidywanych AEs, które umożliwiły obliczenia częstości ich występowania wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Włączono także jedno badanie, STRIDE-9, które co prawda uwzględniało tylko pacjentów japońskiej, ale zostało przeprowadzone w populacji odpowiadającej *stricte* wnioskowanej, czyli osób dorosłych w wieku powyżej 65 r.ż. W odniesieniu do jego wyników, konieczne jest wskazanie, że w przypadku oceny immunogenności obserwowano zbliżone wyniki zarówno dla badań, w których odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat był większy niż 50% populacji ogółem, jak i tych, dla których był znacznie niższy (V116-001). Potwierdza to dodatkowa analiza skuteczności z podziałem na poszczególne kategorie wiekowe przeprowadzona w próbach V116-001, STRIDE-6 i STRIDE-10 (str. 85-89 AKL).

Natomiast oczekiwanie przez AOTMiT ograniczenia danych klinicznych tylko do populacji uprzednio nie-szczepionej przeciw pneumokokom wydaje się niezasadne. Po pierwsze uniemożliwiłoby to ocenę podań PPSV23 po wcześniejszym szczepieniu PCV13. Po drugie (pomijając oczywiście marginalny poziom zaszczepienia obserwowany w polskiej populacji docelowej) podanie Capvaxive jest zalecane przez wytyczne kliniczne zarówno po roku od podania PCV13, jak również u osób szczepionych schematem PCV13+PPSC23 (po 5 latach). Ocena zatem zarówno immunogenności, jak i przede wszystkim

bezpieczeństwa u osób uprzednio szczepionych przeciw pneumokokom jest zasadna i wskazana, dlatego do analizy włączano obie populacje wyróżniając je przy opisie.

4 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 1

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

- a. Ze względu na wskazany w AKL brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania z aktywnym komparatorem (schematem PCV13+PPSV23), a tym samym wykazania wyższej skuteczności wnioskowanego produktu, w analizie podstawowej w subpopulacji pacjentów powyżej 65 r.ż. z czynnikami ryzyka należy uwzględnić jednakową skuteczność szczepionek Capvaxive oraz aktywnego komparatora.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Schemat PCV13+PPSV23 nie został uwzględniony jako komparator dla wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej, gdyż nie stanowi on istniejącej praktyki klinicznej w Polsce, która zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię.

Na podstawie polskich danych rynkowych za okres 2022-2025, pochodzących z bazy IQVIA Pharmascope, liczba sprzedanych dawek PPSV23 (Pneumovax23) stanowiła zaledwie [redacted] liczby sprzedanych dawek PCV13 (Prevenar 13; zob. Tabela 4).

Tabela 4. Liczba sprzedanych szczepionek PPSV23 i PCV13 w Polsce w latach 2022-2025 na podst. bazy danych rynkowych IQVIA Pharmascope (wszystkie grupy wiekowe).

Szczepionka	2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r. (01-08)	łącznie (2022-2025 r.)
PPSV23 (Pneumovax23)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PCV13 (Prevenar 13)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba szczepionek PPSV23 względem liczby szczepionek PCV13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Innymi słowy, maksymalnie [redacted] wszystkich osób zaszczepionych szczepionką Prevenar 13 (brak danych z podziałem na grupy wiekowe) mogło ją teoretycznie otrzymać w schemacie sekwencyjnym z PPSV23, choć należy wskazać, że część z tych dawek mogła zostać zastosowana również w innych grupach wiekowych i wskazaniach. Oznacza to, że dominującą strategią (> [redacted] przypadków) stanowi zastosowanie

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65. r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Prevenar 13 w jednej dawce, tj. zgodnie ze schematem uwzględnionym w ramieniu komparatora w niniejszej analizie. Przedstawione dane rynkowe były dostępne łącznie bez podziału na grupy wiekowe, jednak biorąc pod uwagę, że szczepionka Prevenar 13 jest stosowana w większości u osób powyżej 65 r.ż. (należy zauważyć, że przedstawione dane rynkowe nie obejmują szczepionek podanych w ramach obowiązkowego programu szczepień u dzieci), a zgodnie z informacją wnioskodawcy szczepionka PPSV23 jest stosowana przede wszystkim w młodszych grupach wiekowych, przedstawione dane wskazujące na znikome rozpowszechnienie schematu sekwencyjnego PCV13+PPSV23 w populacji docelowej niniejszej analizy (65+ lat).

Dodatkowe wyjaśnienia odnośnie braku zasadności uwzględnienia schematu PCV13+PPSV23 jako komparatora wobec szczepionki Capvaxive przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 1 do całości analiz (zob. Rozdział 1.1.1).

4.2 Uwaga 2

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W analizie cenę opakowania szczepionki Prevenar 13 przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ, co nie znajduje uzasadnienia biorąc pod uwagę dostępność danych NFZ (raportów refundacyjnych NFZ5). Cena przyjęta w analizach jest wyższa niż realny koszt wynikający z danych NFZ. W obliczeniach AE (oraz BIA) należy wykorzystać realną cenę 1 opakowania ponoszoną przez płatnika publicznego.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Należy zauważyć, że dane z raportów refundacyjnych NFZ uwzględniają wyłącznie perspektywę płatnika publicznego, podczas gdy analizy AE i BIA przeprowadzono również z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców. W związku z powyższym, wykorzystanie cen szczepionki Prevenar 13 z Obwieszczenia MZ było uzasadnione, a powyższa uwaga nie wpływa na wyniki analiz z perspektywy wspólnej.

Różnica w cenie jednostkowej ponoszonej przez płatnika publicznego wg raportów NFZ (274,48 zł) i Obwieszczenia MZ (280,22 zł) jest nieznaczna (5,74 zł, tj. 2%) i wynika z faktu, że niewielki odsetek świadczeniobiorców, którym Prevenar 13 przysługuje bezpłatnie w ramach wykazu D2, w rzeczywistości nie skorzystał z ww. uprawnienia i nabył szczepionkę za 50% odpłatnością. Ponieważ jednak zgodnie z

obwieszczeniem MZ, każdemu świadczeniobiorcy z rozważanej populacji docelowej przysługuje 100% refundacja szczepionki Prevenar 13, założenie w analizie kosztu PCV13 dla NFZ na poziomie ceny detalicznej należy uznać za uzasadnione.

Wpływ przyjęcia ceny realnej z raportów refundacyjnych NFZ (274,48 zł) w analizie podstawowej AE oraz wariacie podstawowym BIA z perspektywy płatnika publicznego jest nieznaczny:

- Capvaxive pozostaje strategią dominującą względem Prevenar 13, a ceny progowe są nadal przeszło 4-krotnie wyższe od wnioskowanych (zob. Tabela 5)
- Inkrementalne wydatki w horyzoncie dwuletnim zwiększają się o zaledwie (2%) względem analizy podstawowej przedstawionej we wniosku (zob. Tabela 6)

Tabela 5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA), porównanie Capvaxive vs Prevenar 13 – wariant z realną ceną Prevenar 13 z raportów refundacyjnych (274,48 zł).

Kategoria		PCV21 (Capvaxive)	PCV13 (Prevenar 13)	Różnica (Capvaxive vs Prevenar 13)
Całkowite koszty [zł]	Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem RSS			
	Perspektywa płatnika publicznego, wariant bez uwzględnienia RSS			-5 084 949
Całkowita liczba QALY				
ICUR [zł za QALY]	Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem RSS	-	-	
	Perspektywa płatnika publicznego, wariant bez uwzględnienia RSS	-	-	Capvaxive - strategia dominująca
Progowa CZN Capvaxive	Perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem RSS			
	Perspektywa płatnika publicznego, wariant bez uwzględnienia RSS			

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Capvaxive – wariant z realną ceną Prevenar13 z raportów refundacyjnych (274,48 zł).

Wydatki w scenariuszach:	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite (PPP, z uwzględnieniem RSS)		
Scenariusz istniejący [zł]		
Scenariusz nowy [zł]		
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]		
Wydatki całkowite (PPP, bez uwzględnienia RSS)		
Scenariusz istniejący [zł]		
Scenariusz nowy [zł]		
Inkrementalny wpływ na budżet [zł]	16 975 316	15 155 668

Jak wskazano powyżej, przyjęcie ceny z raportów NFZ nie ma wpływu na wyniki analiz z perspektywy wspólnej, gdyż cena detaliczna szczepionki nie ulega zmianie (przy uwzględnieniu ceny realnej z raportów NFZ następuje jedynie przesunięcie części (5,74 zł) odpłatności z NFZ na świadczeniobiorcę).

4.3 Uwaga 3

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań oraz kalkulacji, o których mowa w pkt 1–3 ust. 6 (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).

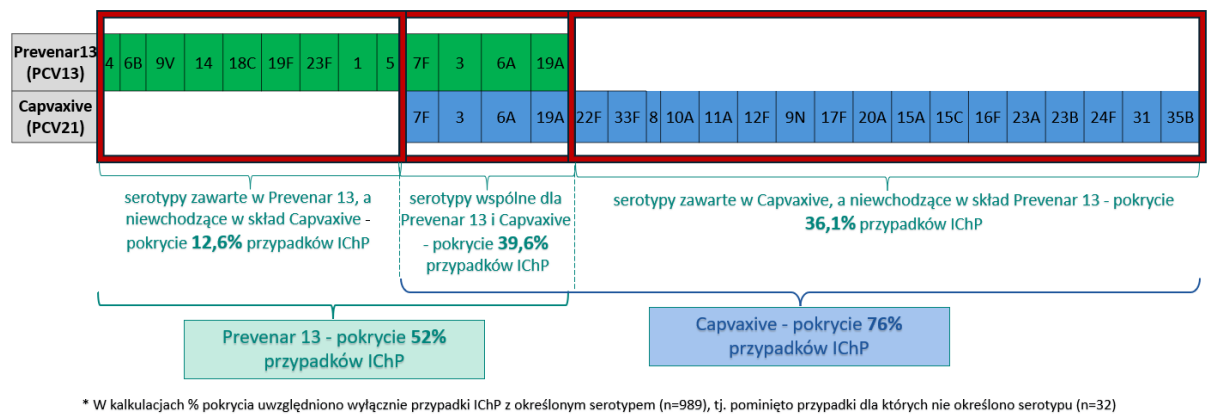
W przypadku porównania Capvaxive vs Prevenar 13, w subpopulacji pacjentów powyżej 65 r.ż. z czynnikami ryzyka, przy braku wykazania wyższości technologii wnioskowanej nad obecnie refundowanym komparatorem w bezpośrednim porównaniu opartym na badaniu randomizowanym, zachodzą przesłanki art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z powyższym proszę o przedstawienie oszacowań i kalkulacji cen zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z powyższymi wymogami.

4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Pomimo braku bezpośrednich badań randomizowanych porównujących obie szczepionki w zakresie częstości zachorowań, szczepionka Capvaxive wykazuje w oparciu o dostępne badania z randomizacją wyższość względem obecnie refundowanej szczepionki Prevenar 13 w populacji osób starszych. Szczepionka Capvaxive zapewnia ochronę przed konsekwencjami zakażeń łącznie 17 dodatkowymi serotypami, które nie są obecne w PCV13, wobec których szczepionka Prevenar 13 w ogóle nie wykazuje żadnej skuteczności. W ramach składu szczepionki Capvaxive znajduje się 9 serotypów unikatowych, wobec których nie wykazano skuteczności dla żadnej innej dostępnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Poszerzenie spektrum ochrony przekłada się na istotnie szersze zabezpieczenie przed zakażeniami wywołanymi przez serotypy obecnie najczęściej izolowane w populacji dorosłych, odpowiedzialne zarówno za inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), jak i pozaszpitalne zapalenia płuc. Zgodnie z danymi KOROUN za 2024 r., serotypy zawarte w Prevenar 13, a niewchodzące w skład Capvaxive, mają ograniczone znaczenie w epidemiologii zakażeń pneumokokowych u dorosłych (12,6% przypadków IChP), podczas gdy dodatkowe serotypy zawarte w Capvaxive w 2024 r. odpowiadały aż za 36,1% przypadków IChP w populacji osób starszych. W konsekwencji, szczepionka Capvaxive zapewniała pokrycie **76%** serotypów odpowiedzialnych za przypadki IChP w populacji osób starszych (65+ lat), podczas gdy szczepionka Prevenar 13 pokrywała istotnie mniej (**52%**) przypadków IChP (zob. Rysunek 2). Zbliżone różnice obserwuje się w przypadku serotypów odpowiedzialnych za zgony z powodu IChP – w populacji osób starszych, szczepionka Capvaxive zapewnia istotnie wyższe pokrycie (**80%**) niż obecnie refundowana szczepionka

Prevenar 13 (51%), przy czym serotypy zawarte w Prevenar 13, a niewchodzące w skład Capvaxive, odpowiadały zaledwie za 8,3% zgonów osób powyżej 65 r.ż., podczas gdy dodatkowe serotypy zawarte w Capvaxive w 2024 r. - aż za 37,5% zgonów.

Rysunek 2. Pokrycie przez szczepionki Prevenar 13 i Capvaxive serotypów odpowiedzialnych za IChP w populacji osób powyżej 65 r.ż. w Polsce (na podst. danych KOROUN)*.



W związku z powyższym, różnice w składzie serotypowym potwierdzają praktyczne znaczenie stosowania Capvaxive w ochronie u osób dorosłych, poprzez lepsze dopasowanie do aktualnego profilu serotypów odpowiedzialnych za występowanie zachorowań i zgonów z powodu IChP w Polsce w tej grupie wiekowej.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi EMA i WHO, badania oparte na porównaniu odpowiedzi immunologicznej wobec wspólnych serotypów, uzupełnione o analizę epidemiologiczną, stanowią podstawę do wiarygodnej ekstrapolacji skuteczności klinicznej, ponieważ korelacja między odpowiedzią immunologiczną a ochroną kliniczną dla szczepionek pneumokokowych została wcześniej dobrze udokumentowana (EMA 2018; WHO 2019).

Dostępne są badania z randomizacją wykazujące nie gorszą immunogenność dla serotypów wspólnych objętych refundacją oraz istotnie wyższą w zakresie serotypów unikatowych i nierefundowanych aktualnie w Polsce – w szczególności, w ramach przeglądu systematycznego w AKL odnaleziono liczne badania z randomizacją bezpośrednio porównujące immunogenność Capvaxive z innymi zalecanymi i zarejestrowanymi szczepionkami PCV15 i PCV20, w których składzie znajdują się wszystkie serotypy obecne w aktualnie dostępnej w ramach refundacji w Polsce PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), jak i z PPSV23, która swoim składem obejmuje 11/13 (85%) serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 23F).

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka
skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65. r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Dało to możliwość wykonania porównania Capvaxive w ramach badań z randomizacją w zakresie wszystkich aktualnie refundowanych serotypów obecnych w szczepionce Prevenar 13 i wykazanie nie gorszej immunogenności dla serotypów wspólnych dla Capvaxive i Prevenar 13, oraz potwierdzenie istotnej wyższości Capvaxive w zakresie serotypów unikatowych, nierefundowanych aktualnie w Polsce i wobec których Prevenar 13 nie wykazuje żadnej skuteczności. **Dlatego Capvaxive należy traktować jako szczepionkę, dla której w oparciu o badania randomizowane wykazano istotną wyższość w zakresie skuteczności w porównaniu do PCV13 w zapobieganiu chorobom pneumokokowym u dorosłych, ponieważ Prevenar 13 nie wykazuje immunogenności, wobec 80% serotypów zawartych w Capvaxive co pozostaje pochodną braku możliwości odnotowania skuteczności w postaci ochrony przed konsekwencjami zakażeń tymi serotypami – występowanie i zgony z powodu IChP.**

4.4 Uwaga 4

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizie przyjęto założenie o finansowaniu produktu Capvaxive w ramach nowej grupy limitowej. Mając na uwadze, że obecnie istnieje grupa limitowa 255.0 „Szczepionki przeciw pneumokokom”, w ramach której finansowany jest przyjęty w analizach komparator, tj. Prevenar 13, proszę o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu zakładającego finansowanie wnioskowanego preparatu w ramach istniejącej grupy limitowej 255.0 Szczepionki przeciw pneumokokom.

4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

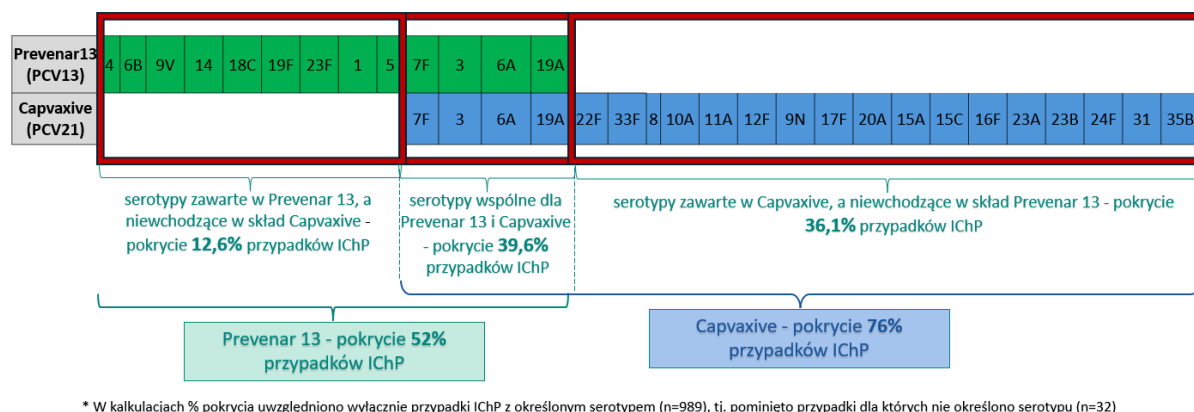
Zgodnie z Art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- b) podobnej skuteczności.

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w odpowiedzi na Uwagę 3 do AE (zob. Rozdział 4.3.1), szczepionka Capvaxive jest szczepionką o istotnie większej skuteczności w porównaniu do Prevenar 13 poprzez zapewnienie efektywnej ochrony przeciwko dodatkowym 17 serotypom co przekłada się zgodnie z danymi KOROUN 2024 na szerszą ochronę przed serotypami wywołującymi inwazyjną chorobę pneumokokową (pokrycie 76% (Capvaxive) vs 52% (Prevenar 13) serotypów odpowiedzialnych za przypadki

IChP w populacji osób 65+; zob. Rysunek 3) jak również szerszą ochronę przed serotypami odpowiedzialnymi za zgony z powodu IChP (pokrycie 80% (Capvaxive) vs 51% (Prevenar 13) serotypów odpowiedzialnych za zgony z powodu IChP w populacji osób 65+).

Rysunek 3. Pokrycie przez szczepionki Prevenar 13 i Capvaxive serotypów odpowiedzialnych za IChP w populacji osób powyżej 65 r.ż. w Polsce (na podst. danych KOROUN)*.



Równocześnie należy wskazać, że szczepionka Prevenar 13 nie zapewnia żadnej ochrony, przekadającej się na skuteczność względem 80% serotypów pneumokokowych, przed którymi chroni szczepionka Capvaxive. Na tej podstawie, nie można uznać za spełnione kryterium podobnej skuteczności a tym samym należy uznać, że objęcie szczepionek Capvaxive i Prevenar 13 wspólną grupą limitową nie może mieć obiektywnie zastosowania, w związku z czym odstąpiono od testowania ww. wariantu w analizach AE i BIA. W przypadku szczepionki Capvaxive należy poddać pod rozagę utworzenie nowej grupy limitowej.

5 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 1

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

W analizie przyjęto założenie o finansowaniu szczepionki Capvaxive w ramach nowej grupy limitowej. Prosimy o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu zakładającego finansowanie wnioskowanego preparatu w ramach istniejącej grupy limitowej 255.0 (patrz pkt 7).

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Stosowne wyjaśnienie przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 4 do AE (zob. Rozdział 4.4.1).

5.2 Uwaga 2

BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową wystarczającą do ustalenia równowagi na rynku, tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów. Biorąc pod uwagę ciągle rosnącą (wg danych NFZ) wielkość sprzedaży szczepionki Prevenar 13, a także horyzontów analiz uwzględnionych w BIA Prevenar 136 oraz BIA Apexnar7 (15 lat), przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy nie jest wystarczający, aby uwzględnić równowagę w docelowych udziałach rynkowych.

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Ustalenie punktu osiągnięcia równowagi w udziałach rynkowych w dłuższym horyzoncie czasowym jest obarczone znaczącą niepewnością, gdyż dostępne dane dotyczące liczby zrefundowanych dawek szczepionki Prevenar 13 obejmują zbyt krótki okres (dwa sezony od wprowadzenia bezpłatnej dostępności w ramach wykazu D), przy dodatkowo marginalnym poziomie zaszczepienia populacji docelowej, co sprawia, że wyprowadzenie trendów dla określenia wiarygodnych prognoz długookresowych nie jest możliwe. Dlatego przyjęto horyzont czasowy zgodny z minimalnymi wymaganiami oraz zgodnie z terminem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Ponadto, założenie utrzymania obecnej struktury rynku w scenariuszu istniejącym przez najbliższych kilkanaście lat jest wysoce nierealistyczne biorąc pod uwagę, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami oraz praktyką w krajach wysoko rozwiniętych, prawdopodobnym jest stopniowe przechodzenie w najbliższych latach ze szczepionki PCV13 na nowszą szczepionkę PCV20 w populacji osób starszych, w związku z czym prognozy wpływu na budżet wykraczające poza przyjęty horyzont byłyby niedostatecznie wiarygodne. Należy również zaznaczyć, że pierwsza decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii byłaby wydana na okres dwóch lat, po których warunki finansowania są renegocjowane, tym samym założenie utrzymania stałych cen w horyzoncie długookresowym jest mało realistyczne.

6 Uwagi dotyczące źródeł informacji przedstawionej w dokumentacji

6.1 Uwaga 1

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Do analiz nie załączono danych sprzedażowych dotyczących obecnego rynku szczepionek przeciw pneumokokom, na które powołano się w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet.

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W załączniku do pisma przedstawiono wymagane informacje.

7 Dodatkowe prośby

7.1 Prośby

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych cen przyjętych komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Dane z aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie uległy zmianie w stosunku do danych wykorzystanych w złożonych analizach, pochodzących z poprzedniego Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r.; w szczególności, cena komparatora (Prevenar 13) w najnowszym Obwieszczeniu jest zgodna z przyjętą w analizach (280,22 zł za opakowanie jednostkowe).

W odniesieniu do sprawozdań NFZ, na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych dostępne są bardziej aktualne dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań szczepionki Prevenar 13, obejmujące okres do czerwca 2025 r. włącznie (raport refundacyjny Centrali NFZ z dn. 03.09.2025 r.). W złożonych

analizach, do określenia odsetka zaszczepionych wykorzystano dane z raportu refundacyjnego za styczeń-grudzień 2024 r. (65 090 dawek PCV13, co przekłada się na 1,9% wyszczepialności w grupie 65+ lat z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem choroby pneumokokowej oraz 0,9% w przeliczeniu na łączną populację 65+ lat bez względu na grupę ryzyka). Uwzględniając aktualne na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych dane NFZ, roczna liczba szczepionych PCV13 w ostatnich 12 miesiącach (tj. w okresie lipiec 2024-czerwiec 2025 r.) wynosi 76 061 dawek, co odpowiada 2,3% wyszczepialności w populacji 65+ lat z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem choroby pneumokokowej oraz 1,0% w populacji 65+ lat bez względu na grupę ryzyka.

Wykorzystanie zaktualizowanych danych nie wpływa na główne wyniki analizy ekonomicznej, tj. wartości ICUR oraz ceny progowe wnioskowanej technologii, gdyż wzrost wyszczepialności w modelu wpływa proporcjonalnie na zmianę kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii szczepienia, zatem iloraz różnicy kosztów i różnicy wyników jest niezależny od założonego poziomu wyszczepialności. Aktualne dane są również spójne ze strukturą rynku w scenariuszu istniejącym w pierwszym roku analizy wpływu na budżet (1,0% udział PCV13 w wariacie podstawowym).

Załączniki

Załącznik 1_odpowiedź na uwagę 6.1.1

Piśmiennictwo

- ČVS 2025** ČVS. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování dospělých proti pneumokokovým onemocněním. 8. 9. 2025. Dostupne online pod adrese: <https://vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska/doporuzeni-cvs-cls-jep-pro-ockovani-dospelych-proti-pneumokokovym-onemocnenim>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of vaccines. EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1, 2018.
- FHI 2025** FHI. Voksenvaksinasjonsprogrammet – håndbok for helsepersonell. Sist endret 05.09.2025. Dostupne online pod adrese: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksinasjon/voksenvaksinasjonsprogrammet/?term=>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- FHI 2025a** FHI. Pneumokokkvaksine – håndbok for helsepersonell. Sist endret 16.07.2025
Dostupne online pod adrese: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon/?term=>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- HAS 2024** HAS. RECOMMANDER DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE NOTE DE CADRAGE Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes Validée par le Collège le 10 octobre 2024. Dostupne online pod adrese: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/elargissement_des_criteres_deligibilite_a_la_vaccination_antipneumococcique_chez_les_adultes_-_note_d_2024-10-25_13-22-9_136.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- HAS 2024a** HAS. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ RECOMMANDATION Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes Place du vaccin PREVENAR-20 chez les adultes seniors, tous niveaux de risque inclus. Dostupne online pod adrese: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/eco_sp_446_vaccination_pneumocoques_adultes_vf_1.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- HAS 2025** HAS. Vaccination strategy against invasive pneumococcal infections: Place of the CAPVAXIVE vaccine in adults. Vaccination Recommendation - Posted on July 7, 2025. Dostupne online pod adrese: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3634637/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-place-du-vaccin-capvaxive-chez-l-adulte
Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.
- Impfplan Österreich 2025** Bundesministerium Arbeit, Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich. Impfpfempfehlung Pneumokokken, Version 1.0 vom 05.06.2025. Dostupne online

pod adresem: https://www.sozialministerium.gv.at/dam/jcr:a5e54180-4acb-46b3-a3cc-4515b4aa74e5/20250605_Pneumokokken-Kapitel_Impfplan.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.

JCVI 2025

JCVI. Pneumococcal: the Green book, chapter 25. Published 20 March 2013. Last updated 6 August 2025. Dostępne online pod adresem: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/684b1fbc1c8d5c94e201abae/Green_Book__Chapter_25_pneumococcal_12_6_25.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.

Schellenberg 2025

Schellenberg JJ, Adam HJ, Baxter MR, Karlowsky JA, Golden AR, Martin I, Zhanel GG. Comparing serotype coverage of pneumococcal vaccines with PCV21 (V116), a new 21-valent conjugate pneumococcal vaccine, and the epidemiology of its eight unique *Streptococcus pneumoniae* serotypes (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 and 35B) causing invasive pneumococcal disease in adult patients in Canada: SAVE study, 2018-21. *J Antimicrob Chemother.* 2025 May 2;80(5):1377-1385. doi: 10.1093/jac/dkaf085.

WHO 2019

World Health Organization (WHO). Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series No. 1004, 2019.