



## **(19306) PREVENAR 13, Pfizer AG**

### **Änderung der Limitierung von PREVENAR 13 per 1. März 2023**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

PREVENAR 13 wurde von Swissmedic per 24. März 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media, die durch Streptococcus pneumoniae verursacht werden, bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren.*

*Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch Streptococcus pneumoniae verursacht werden, bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahren. Prevenar 13 schützt nicht gegen Erkrankungen verursacht durch S. pneumoniae-Serotypen, welche nicht im Impfstoff enthalten sind.*

*Siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen» zu Informationen über den Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen.*

*Die Anwendung von Prevenar 13 sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen und das Risiko von invasiven Erkrankungen und Pneumonien in den verschiedenen Altersgruppen, bestehende Grunderkrankungen sowie die epidemiologische Variabilität der Serotypen in den unterschiedlichen geographischen Gebieten berücksichtigen.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Es sind über 100 Pneumokokken-Serotypen bekannt, welche bei Menschen Infektionen hervorrufen können. Pneumokokken kommen bei gesunden Menschen häufig in den oberen Atemwegen vor und können sich durch Tröpfcheninfektionen ausbreiten.

Neben PREVENAR 13 ist auch PNEUMOVAX-23 für die Impfung von Personen mit einem erhöhten Risiko für Pneumokokken-Infektionen in der Schweiz zugelassen. Jedoch wird die Impfung seit dem Jahr 2014 nicht mehr von der EKIF und dem BAG empfohlen.

Zur Therapie von Pneumokokken-Infektionen werden als Mittel der 1. Wahl Penicilline eingesetzt. Die Behandlung von Pneumokokken-Erkrankungen wird durch Resistenzen gegen Antibiotika erschwert. In der Schweiz waren 2013–2017 im Mittel rund 10% der Pneumokokken resistent oder intermediär-resistent gegen Cotrimoxazol oder Erythromycin und 6% gegen Penicillin (oral).

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



## Studie 1

### **Bonten MJM et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New England Journal of Medicine* 372.12 (2015): 1114-1125.**

In diese randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-IV-Studie wurden Probanden  $\geq 65$  Jahre eingeschlossen, die keine vorherige Pneumokokken-Impfung erhalten hatten, nicht Bewohner eines Pflegeheimes waren und ohne immunkompromittierende Bedingungen.

Die Probanden erhielten entweder eine Einzeldosis PCV13 (n=42240) oder Placebo (n=42256).

Der Überwachungszeitraum der Studie endete, nachdem eine zuvor festgelegte Anzahl erster Episoden einer ambulant erworbenen Pneumonie vom Impftyp identifiziert worden war.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Teilnehmer mit erster Episode einer ambulant erworbenen Pneumonie vom Impftyp (VT-CAP)

In der Per-Protocol-Analyse erkrankten 49 Personen in der PCV13-Gruppe und 90 Personen in der Placebo-Gruppe an einer ersten Episode einer VT CAP. Dies entspricht einer Impfwirksamkeit von 45.6% (95% KI: 21.8–62.5;  $p < 0.001$ ).

Sekundäre Endpunkte waren die Verhinderung erster Episoden bestätigter nicht-bakteriämischer / nicht-invasiver Vakzin-Typ bedingter Pneumokokken-Pneumonie (nicht-bakteriämische / nicht-invasive VT pCAP) und Vakzin-Typ bedingter invasiver Pneumokokken-Erkrankung (VT IPE).

- In der Per-Protocol-Analyse erkrankten 33 Personen unter PCV13 und 60 Personen unter Placebo an einer ersten Episode einer nicht-bakteriämischen/ nicht-invasiven VT pCAP (95% KI: 14.2–65.3;  $p = 0.007$ )
- 7 Personen unter PCV13 und 28 Personen unter Placebo erkrankten an einer VT IPE (95% KI: 41.4–90.8;  $p = 0.001$ )

## Studie 2

### **Theilacker C et al. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Microorganisms* 10.1 (2022): 127.**

Seit der Veröffentlichung der ursprünglichen Studienergebnisse wurden die Analysen durch 15 weitere Veröffentlichungen erweitert, welche die verwendeten Methoden beschreiben sowie Ergebnisse zu explorativen Endpunkten und Post-hoc Analysen präsentieren.

Zwei Post-hoc-Analysen untersuchten PCV13 bei Personen mit Komorbiditäten mit leicht unterschiedlichen Methoden:

Beide Studien berichteten unter Verwendung des eigens berichteten Komorbiditätsstatus bei Studieneintritt ähnliche Werte bzgl. der Impfstoffwirksamkeit gegenüber Vakzin-Typ bedingter pCAP:

40.3 % (95% KI 11.4 % bis 60.2 %) bei Suaya

45.3 % (95% KI 19.9 bis 62.6) bei Huijts

In der CAPiTA-Studie verhinderte die PCV13-Impfung keine Todesfälle durch VT pCAP / VT IPE oder durch CAP aller Ursachen. In der Studie war der Tod im Zusammenhang mit VT pCAP selten, während die Spezifität des pCAP-assoziierten Todes aller Ursachen gering war, was zu einer unzureichenden Aussagekraft der Analysen für beide Endpunkte führte.

Die PCV13-Wirksamkeit für infektionsassoziierten Tod betrug 14.7% (95% KI –5.5% bis 31.1%) für die gesamte Studienpopulation und 21.4% (95% KI –0.4% bis 38.4%) unter den Studienteilnehmern mit zugrundeliegenden Risikoerkrankungen im Einklang mit einer Verringerung der infektionsbedingten Todesfälle, die vermutlich die einzige Kategorie von Todesfällen sind, die PCV13 verhindern kann.

## Medizinische Leitlinien

### **Schweizerischer Impfplan 2022**

EKIF und BAG erachten die Impfung mit einem konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PCV) aktuell als die beste Wahl zur Prävention der IPE bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko unabhängig von deren Alter ( $\geq 2$  Monate). Die Vorteile von einem konjugierten PCV gegenüber einem Polysaccharid-

Pneumokokkenimpfstoff (PPV) bei Personen mit Risikofaktoren für eine IPE wurden evaluiert und 2014 publiziert.

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

In der Studie CAPITA wurde die Wirksamkeit von PREVENAR 13 bei Personen  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Placebo untersucht.

In der Schweiz ist auch der 23-valente Polysaccharidimpfstoff PNEUMOVAX-23 zugelassen, der bei Personen  $\geq 2$  Jahre zur aktiven Immunisierung gegen die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen eingesetzt werden kann. Jedoch wird seit dem Jahr 2014 PNEUMOVAX-23 nicht mehr von der EKIF und dem BAG empfohlen. Wesentlicher Grund ist die begrenzte Wirksamkeit insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Bei älteren Erwachsenen war PCV13 wirksam bei der Vorbeugung gegen Pneumokokken des Impftyps, gegen bakterielle und nicht-bakterielle, ambulant erworbene Pneumonie und gegen invasive Pneumokokken des Impftyps, aber nicht bei der Vorbeugung gegen ambulant erworbene Pneumonie jeglicher Ursache.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Zusätzlich zur Packung mit 1 Fertigspritze wird die Packung mit 10 Fertigspritzen angeboten. Bei Erwachsenen  $\geq 65$  Jahre wird eine Einzeldosis angewendet.

### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

#### **EMA (2015)**

*In adults and the elderly, the Committee noted that community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease may be an important health problem and that the benefit in terms of protection outweighed the risk of adverse reactions. For the prevention of pneumonia, although the use of Prevenar 13 was only investigated in adults over 65 years of age, the CHMP considered that the results could also be applied to younger adults as studies have shown that their immune response is similar or higher than that among adults older than 65.*

#### **FDA (2011)**

##### *Regulatory Background*

*[...] The initial approval of PCV13 for use in adults will be based on an immunological surrogate endpoint through the Accelerated Approval Regulation [21 CFR 601.41]. This regulation applies to biologics intended to treat serious or life-threatening illnesses and that provide meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments. [...]*

##### *Post Marketing Requirement*

*As required by the accelerated approval regulations, Pfizer has committed to conducting a study to assess the efficacy of the Prevnar 13 in adults for prevention of community acquired pneumococcal pneumonia caused by the pneumococcal serotypes in the vaccine.*

*The Phase 4 trial entitled "A Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficacy in Prevention of Vaccine-Serotype Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease" (CAPITA) was begun in the fall of 2008. The primary clinical objective of the CAPITA trial is to establish the efficacy of PCV13 in the prevention of a first episode of vaccine serotype-specific pneumococcal pneumonia in community-dwelling adult persons aged  $\geq 65$  years. As secondary objectives, the study aims to establish the efficacy of*

*PCV13 in the prevention of a first episode of non-bacteremic non-invasive vaccine-type (VT) pneumococcal pneumonia and a first episode of VT-IPD. [...]*

## **Beurteilung ausländischer Institute**

**HAS** (18.12.2013)

*Considérant ces différents critères, la Commission considère que le service médical rendu par PREVENAR 13 est important chez les patients âgés de 50 ans et plus, chez qui le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients suivants âgés de 50 ans et plus :*

- *patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;*
- *patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;*
- *patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;*
- *patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;*
- *patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;*
- *patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;*
- *patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;*
- *patients atteints de syndrome néphrotique,*
- *patients porteurs d'une brèche ostéoméningée,*
- *patients porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation.*

*En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 50 ans et plus dans les populations définies par le HCSP.*

**TLV** (25.09.2015)

Das TLV hat Prevenar 13 zum 26. September 2015 auf die Liste erstattbarer pharmazeutischer Leistungen mit folgender Indikation aufgenommen:

- Für Patienten mit geschwächtem Immunsystem, die ein hohes Risiko haben, und für solche Patienten über 65 Jahre mit schweren chronischen Krankheiten, die ein mittleres oder hohes Risiko haben an schweren Pneumokokken-Erkrankungen zu erkranken

TLV Bewertung:

- Die Impfung von Erwachsenen mit Prevenar 13 schützt vor invasiven Infektionen, Pneumokokken-Erkrankung und Lungenentzündung, die durch im Impfstoff enthaltene Pneumokokken-Serotypen verursacht werden.
- Der Impfstoff induziert auch Antikörper bei Personen mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems
- Für Personen über 65 Jahre mit mittlerem Risiko werden die Kosten pro gewonnenes qualitätsbereinigtes Lebensjahr auf 200.000–300.000 SEK im Vergleich zum Nicht-Impfen geschätzt.
- Für Patienten über 65 Jahre mit hohem Risiko werden die Kosten auf 60.000–200.000 SEK im Vergleich zum Nicht-Impfen geschätzt.

## **Medizinischer Bedarf**

Hervorgerufen werden Pneumokokken Infektionen durch verschiedene Serotypen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae*. Die berichtete Inzidenz von ambulant erworbener Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) und invasive Pneumokokken-Erkrankungen (invasive pneumococcal disease, IPD) in Europa ist je nach Land verschieden, nimmt ab einem Lebensalter von 50 Jahren zu und ist am höchsten bei Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren. *S. pneumoniae* ist die häufigste Ursache von CAP. Es wird geschätzt, dass *S. pneumoniae* für ca. 30% aller CAP-Fälle, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, bei Erwachsenen in Industrieländern verantwortlich ist. Bakteriämische Pneumonie (ca. 80%

der IPD-Fälle bei Erwachsenen), Bakteriämie ohne Fokus und Meningitis sind die häufigsten Manifestationen einer IPD bei Erwachsenen.

Das Risiko für CAP und IPD bei Erwachsenen ist auch bei Vorliegen von chronischen Grunderkrankungen erhöht, insbesondere bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, Diabetes mellitus, Asthma sowie chronischer Herz-Kreislauf-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankung. Am höchsten ist es bei immunsupprimierten Patienten, wie z.B. bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder HIV-Infektion.

In der Schweiz kommt es pro Jahr zu etwa 1000 schweren Pneumokokken-Erkrankungen, meist Lungenentzündungen, seltener Blutvergiftungen oder Hirnhautentzündungen. Sie treten in den Wintermonaten häufiger auf als im Sommer. Hauptsächlich betroffen sind Kinder unter zwei Jahren sowie Personen über 65 Jahren. Insgesamt sterben jährlich gegen 100 Erkrankte, von denen rund 80% über 65 Jahre alt sind.

PREVENAR 13 reduziert bei älteren Erwachsenen das Auftreten von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, welche durch die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen verursacht werden. Die Pneumokokkenimpfung wird aktuell für Personen  $\geq 2$  Monate mit einem erhöhten Risiko empfohlen.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Seit dem 1. Januar 2023 ist die Pneumokokkenimpfung für Personen ab 65 Jahren mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion in Art. 12a KLV aufgeführt. Die erforderliche Packung ist vorhanden.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. Februar 2023, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 1.18/GBP, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.947/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 58.03

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, 0.5 ml	Fr. 58.03	Fr. 83.00

- mit einer Limitierung:  
*„Die Kostenübernahme der Impfstoffe als Teil einer präventiven Massnahme im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung richtet sich nach den in Artikel 12a KLV für die jeweiligen Impfungen abschliessend festgelegten Voraussetzungen und erfolgt nur innerhalb der Zulassung durch Swissmedic. Bei beruflicher und reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.*

*Die Preise der Impfstoffe sind Höchstpreise (Art. 52 Abs. 3 KVG) und kommen bei Reihenimpfungen (z.B. im schulärztlichen Dienst) nicht zur Anwendung. In diesen Fällen gelten die von den Krankenversicherern mit den zuständigen Behörden ausgehandelten bzw. die allenfalls von den Behörden festgesetzten Tarife. Wenn der Impfstoff zu einem günstigeren Preis bezogen wird (z.B. im Rahmen von Reihenimpfungen), darf der Arzt oder die Ärztin nicht den Publikumspreis der SL verrechnen.*

*Die Vergünstigung muss gemäss Artikel 56 Absatz 3 KVG weitergegeben werden, ausser es bestehen Vereinbarungen nach Artikel 56 Absatz 3<sup>bis</sup> KVG.*

*Kostenübernahme bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren.*

*Kostenübernahme bei Personen ab 65 Jahren mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion.“*

- ohne Auflagen.