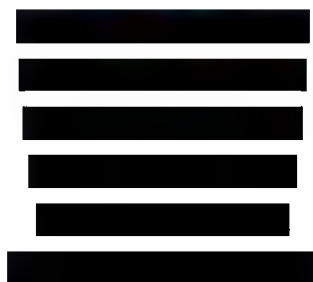

**Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom,
polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej
(PHiD-CV; Synflorix[®]) w ramach profilaktyki zakażeń
pneumokokowych**

Analiza problemu decyzyjnego



Kraków, listopad-grudzień 2013

Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Adres korespondencyjny

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Streszczenie	6
1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	9
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	10
2.2. Klasyfikacja zakażeń pneumokokowych	10
2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka zakażeń pneumokokowych.....	12
2.4. Epidemiologia zakażeń pneumokokowych.....	15
2.5. Oporność na antybiotyki	43
2.6. Diagnostyka zakażeń pneumokokowych.....	44
2.7. Leczenie zakażeń pneumokokowych	45
2.8. Profilaktyka – szczepienia przeciw pneumokokowe	45
2.9. Metody oceny immunogenności szczepionek przeciw pneumokokowych	51
2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>)	54
3. Analizowana populacja	57
4. Oceniana interwencja wnioskowana	58
5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)	59
5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych).....	59
6. Efekty zdrowotne.....	61
7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	62
7.1. Oceniana interwencja wnioskowana (Synflorix®, PHiD-CV) oraz alternatywna technologia medyczna wybrana na komparator (technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	62
7.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV; interwencja wnioskowana) oraz jego komparatora (technologii opcjonalnej) w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii	63
8. Aspekty refundacyjno-kosztowe	65
8.1. Stopień wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowych w Polsce	65
8.2. Proponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii.....	72
8.3. Zestawienie kosztu ocenianej technologii lekowej z kosztem komparatorów.....	76
8.4. Podsumowanie aspektów kosztowych	82
9. Podsumowanie	83
10. Bibliografia.....	86
11. Spis tabel.....	96
12. Aneks	98
12.1. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produkt leczniczy Synflorix® (PHiD-CV).....	98
12.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej – komparatora (technologii opcjonalnej).....	100

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa); polski odpowiednik
AAP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i> ; Amerykańska Akademia Pediatrii
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> ; Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień
AIDS	ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AOM	ang. <i>Acute Otitis Media</i> ; Ostre zapalenie ucha środkowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
Kod ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ; Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMPAS	ang. <i>Clinical Otitis Media and Pneumonia Study</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną szczepionki PHiD-CV
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECDC	ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> ; Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób
EEA	ang. <i>European Economic Area</i> ; Europejska Strefa Ekonomiczna
EFTA	ang. <i>European Free Trade Association</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejski Publiczny Raport Oceniający
FinIP	FinIP; <i>Finnish Invasive Pneumococcal disease</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną szczepionki PHiD-CV
GMC	ang. <i>Geometric Mean Concentration</i> ; Średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT	ang. <i>Geometric Mean Titer</i> ; Średnie geometryczne miano przeciwciał
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
HepA vaccine	ang. <i>Hepatitis A vaccine</i> ; Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A
HepB vaccine	ang. <i>Hepatitis B vaccine</i> ; Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B
Hib vaccine	ang. <i>Haemophilus influenzae type B vaccine</i> ; Szczepionka przeciw zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
IAPCOI	ang. <i>Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization</i> ; Indyjska Akademia Pediatrii, Komitet ds. Szczepień
IgA	Immunoglobuliny A (przeciwciała klasy A)
IgG	Immunoglobuliny G (przeciwciała klasy G)
IgM	Immunoglobuliny M (przeciwciała klasy M)
IPD/ IChP	ang. <i>Invasive Pneumococcal Disease</i> ; Inwazyjna choroba pneumokokowa
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
m.c.	Masa ciała
MIC	ang. <i>Minimal Inhibitory Concentration</i> ; Minimalne stężenie hamujące
NCKP	ang. <i>Northern California Kaiser Permanente</i> ; Akronim badania klinicznego oceniającego efektywność kliniczną szczepionki PCV7
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NT	ang. <i>Non-Typeable</i> ;

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa); polski odpowiednik
	Nietypowalny
OM	ang. <i>Otitis Media</i> ; Zapalenie ucha środkowego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Łańcuchowa reakcja polimerazy
PCV	ang. <i>Pneumococcal conjugated vaccine</i> ; Skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV7	ang. <i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 7-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV10/ PHiD-CV	ang. <i>10-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 10-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV13	ang. <i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 13-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PICO	ang. <i>Patient, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza według protokołu; analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
PPV23	ang. <i>23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine</i> ; 23-walentna szczepionka polisacharydowa zawierająca antygeny pneumokokowe
PspA	ang. <i>Protein surface protein A</i> ; Białko powierzchniowe A
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RRR	ang. <i>Relative Rate Reduction</i> ; Względna redukcja odsetka
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SLE	ang. <i>Systemic lupus erythematosus</i> ; Toczeń rumieniowaty układowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
VE	ang. <i>Vaccine Efficacy</i> ; Skuteczność szczepionki
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WRL	Wykaz Leków Refundowanych

Definicje wybranych pojęć stosowanych w ramach opracowania

Pojęcie	Wyjaśnienie
Antygen	Każda substancja lub jej część, która wykazuje dwie cechy: immunogenność, czyli zdolność wzbudzenia przeciwko sobie swoistej odpowiedzi odpornościowej oraz antygenowość, czyli zdolność do swobodnego łączenia się z przeciwciałami i receptorami limfocytów T.
Odporność humoralna	Rodzaj odpowiedzi odpornościowej, w której uczestniczą przeciwciała, produkowane przez pobudzone limfocyty B, mające zdolność do swobodnego rozpoznawania i łączenia się z określonym antygenem.
Makrolidy	Grupa antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym.
Aktywność opsonofagocytarna	Wskaźnik określający moc, z jaką przeciwciała opłaszczają dany antygen.
Mukolityki	Grupa leków stosowana w celu zmiany gęstości śluzu w oskrzelach/płucach, co ułatwia jego usunięcie.
Paracenteza	Zabieg diagnostyczny (myringotomia) polegający na nacięciu błony bębenkowej ucha w celu usunięcia nadmiaru płynu w uchu środkowym.
Przeciwciało/ immunoglobulina	Substancje białkowe wydzielane przez aktywowane limfocyty B w przebiegu humoralnej odpowiedzi odpornościowej, które mają zdolność do swobodnego rozpoznawania antygenów i łączenia się z nimi.
Serotyp	Odmiana mikroorganizmu (szczep) w obrębie gatunku, którą można określić za pomocą reakcji serologicznych, czyli reakcji z użyciem przeciwciał.
Splenektomia	Zabieg chirurgiczny polegający na częściowym lub całkowitym usunięciu śledziony.
Szczepionka	Preparat pochodzenia biologicznego, zawierający żywe, o osłabionej zjadliwości lub zabite drobnoustroje chorobotwórcze lub fragmenty ich struktury, czy metabolity; stosowany w celu wywołania odpowiedzi odpornościowej.
Walentność	Dla szczepionki: liczba różnych antygenów wchodzących w jej skład.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV; PCV10) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator - technologia opcjonalna, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowiący dzieci zdrowe (niemowlęta i dzieci rozpoczynające cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia), dla których wskazana jest szczepionka Synflorix® [22] oraz zalecana w ramach aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 [91];
- (I) interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Synflorix® (szczepionka 10-walentna);
- (C) komparatorem (technologią opcjonalną) dla ocenianej interwencji wnioskowanej jest szczepionka 13-walentna Prevenar 13®, stosowana w profilaktyce zakażeń pneumokokowych; w celu jednoznacznego wykazania skuteczności/ immunogenności szczepionki PHiD-CV jako komparator (technologię opcjonalną) wybrano także zastosowanie innej szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych (lub placebo);
- (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność szczepionki (ryzyko wystąpienia: zapalenia ucha środkowego; zapalenia płuc; inwazyjnej choroby pneumokokowej; prawdopodobieństwo osiągnięcia: minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 ; ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce; wartość średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC); wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej przeciwciał (GMT)) oraz profil bezpieczeństwa.

Streptococcus pneumoniae to gram-dodatnia bakteria tlenowa, należąca do paciorkowców (*Streptococcae*), szeroko rozpowszechniona w środowisku (**największy odsetek nosicielstwa obserwowany jest u dzieci w wieku do 5. roku życia, u których może on sięgać 22-66%** [122], a nawet **80-98%** za Bernatowska 2009 [183]) i będąca przyczyną rozmaitych schorzeń [15], [16]. Odpowiada zarówno za zakażenia nieinwazyjne – łagodniejsze i łatwiej poddające się terapii (np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, odoskrzelowe zapalenie płuc) oraz za zakażenia inwazyjne – groźniejsze i trudne do leczenia (np. krwiopochodne zapalenie płuc, posocznica, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów i zapalenie otrzewnej) [16].

W szczepionce Synflorix® znajduje się 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56-90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W zależności od kraju i okresu badania w grupie wiekowej dzieci poniżej 5. roku życia serotypy: 1., 5. i 7F. (nieobecne w szczepionce PCV7) odpowiadają za 3,3%-24,1% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej [22].

Produkt leczniczy Synflorix® jest zarejestrowany w celu czynnego uodporniania przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego, wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [22]. Dnia 24.10.2013 roku Komitet ds. Stosowania Produktów Leczniczych u Ludzi (CHMP) rozszerzył powyższe wskazanie do stosowania produktu leczniczego Synflorix® o czynne uodpornianie przeciwko zapaleniu płuc wywoływanemu przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [212].

Obecnie szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane lub obowiązkowe w większości krajów europejskich (w tym także w Polsce), jak również w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Australii i Indiach [61]; [56], [59], [60], [63], [102]; [58], [89], [90], [103]. Większość europejskich krajów wprowadziło narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom: w 23 krajach

szczepienia stosowane są w populacji ogólnej dzieci, w 3 krajach w populacji ogólnej lub w grupach ryzyka w zależności od regionu, a w 9 krajach tylko w grupach ryzyka: Austria, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Islandia, Serbia, Szwajcaria, Szwecja oraz Polska [57], [91], [134], [155], [170], [215]. W sześciu krajach europejskich szczepionki stosowane w profilaktyce zakażeń pneumokokowych włączone są do narodowych kalendarzy szczepień i w pełni finansowane ze środków publicznych. W kolejnych sześciu krajach odpłatność za szczepionki jest częściowa [170]. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom są obowiązkowe i finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia u dzieci z grup ryzyka w oparciu o Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok [91] oraz zalecane przez Grupę Ekspertów [54], Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych [119] i KOROUN [110]. Natomiast, u dzieci zdrowych poniżej 5. roku życia bez czynników ryzyka szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia [91], [110], [119]. **Polskie zalecenia Grupy Ekspertów rekomendują stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych PCV13 lub PHiD-CV ze względu na ich immunogenność wykazaną w badaniach klinicznych** [54], [110], [119].

Do chwili obecnej (stan na październik 2013 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych **nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji** dotyczących finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix® oraz Prevenar 13® stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [32]. W roku 2013 Prezes AOTM **pozytywnie zaopiniował** 21 programów samorządowych dotyczących szczepień przeciw pneumokokom u dzieci z wykorzystaniem szczepionek skoniugowanych Synflorix® oraz Prevenar 13® [172].

Jedynie australijska agencja oceny technologii medycznych *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) wydała **pozytywne opinie** w sprawie finansowania ze środków publicznych obydwu analizowanych skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom [33], [87]-[90]. Ponadto, francuska agencja oceny technologii medycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS)

wydała **pozytywną opinię** dotyczącą finansowania ze środków publicznych szczepionki Prevenar 13® [73].

Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [35], brytyjska *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [36], francuska *Haute Autorité de Santé* (HAS) [73], niemiecka *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [38], szkocka *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [39], walijska *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [40] oraz szwedzka *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [41], nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na październik 2013 roku).

Zgodnie z najnowszymi danymi pochodzącymi z 2013 roku, Synflorix® jest stosowany w ramach kalendarzy szczepień lub programów szczepień skierowanych do grup podwyższonego ryzyka w 19 krajach europejskich, w 20 krajach stosowany jest Prevenar 13®, podczas gdy w 10 kolejnych (w tym w Polsce) używane są obydwie szczepionki [170].

Wstępna analiza kosztu stosowania porównywanych szczepionek przeciw pneumokokom wykazała, iż przy warunkach cenowych proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

stosowanie produktu leczniczego Synflorix® będzie tańsze z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy wspólnej/rozszerzonej, płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Prevenar 13® niezależnie od rozpatrywanego sposobu refundacji ocenianej technologii lekowej. Ustalono, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix® na proponowanych zasadach

Inwazyjną chorobę pneumokokową należy uznać za istotny problem medyczny i społeczny. Wprowadzenie profilaktyki z wykorzystaniem szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym stanowi równocześnie prewencję wystąpienia poważnych powikłań zakażeń pneumokokowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica) i częstych (zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc) chorób wieku dziecięcego (m.in. [1], [14], [16], [20], [21], [102], [103]).

██
██
██
██
██

██ Mając na uwadze ciągle niskie rozpowszechnienie szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci w Polsce (do 3% populacji dzieci w wieku poniżej 14. roku życia w 2012 roku [77]) a także wagę problemu zdrowotnego związanego z redukcją występowania zagrażających życiu zakażeń, rozszerzenie grona dostępnych dla świadczeniobiorcy szczepień o profilaktykę objawowych zakażeń *Streptococcus pneumoniae* stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby dzieci i ich opiekunów w Polsce.

1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do zastosowania szczepionki przeciw pneumokokowej, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR). Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Synflorix® w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Synflorix® z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji profilaktyki, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji profilaktyki (technologii opcjonalnych),
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA dotyczących stosowania 10-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom Synflorix® oraz wybranych interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Synflorix® stosowanego w ww. wskazaniu.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Streptococcus pneumoniae (dawniej *Diplococcus pneumoniae* – dwoinka zapalenia płuc) to gram-dodatnia bakteria tlenowa, należąca do paciorkowców (*Streptococcae*), potocznie nazywana pneumokokiem. Jest ona szeroko rozpowszechnionym w środowisku patogenem, specyficznie zaadaptowanym do warunków panujących w ludzkiej jamie ustnej i górnych drogach oddechowych, dzięki czemu jest zdolna do kolonizacji śluzówki (stopień kolonizacji zależy m.in. od stanu odporności nosiciela i wirulencji patogenu, stosowanej antybiotykoterapii, częstości wirusowych zakażeń dróg oddechowych) i może być przyczyną rozmaitych schorzeń [15], [16], [162], [174]. *Streptococcus pneumoniae* odpowiada zarówno za zakażenia nieinwazyjne – łagodniejsze i łatwiej poddające się terapii (np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, odoskrzelowe zapalenie płuc) oraz za zakażenia inwazyjne – groźniejsze i trudne do leczenia (np. krwiopochodne zapalenie płuc, posocznica, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów i zapalenie otrzewnej) [16], [17], [18], [20], [21], [50], [110].

2.2. Klasyfikacja zakażeń pneumokokowych

Zakażenia pneumokokowe są dzielone na: zakażenia inwazyjne i zakażenia nieinwazyjne. **Zakażenie inwazyjne** występuje wtedy, gdy bakterie izoluje się z tkanek jałowych w warunkach fizjologicznych (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, opłucna, otrzewna, osierdzie), a najczęstszym sposobem rozprzestrzeniania się zakażenia jest krew (droga krwiopochodna). **Zakażenie nieinwazyjne** definiuje się z kolei jako: izolowanie pneumokoków z miejsc, które w przebiegu innych schorzeń mogą być również kolonizowane przez inne patogeny [16], [17], [18], [20], [21], [50], [110]. Wyszczególnienie zakażeń – inwazyjnych oraz nieinwazyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podział zakażeń pneumokokowych na inwazyjne i nieinwazyjne [50].

Typ zakażenia	Choroba
Zakażenie inwazyjne	Bakteriemia
	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
	Zapalenie otrzewnej
	Zapalenie wsierdzia
	Zapalenie stawów i kości
	Zapalenie płuc
Zakażenie nieinwazyjne	Uogólnione zakażenie po splenektomii (ang. <i>Overwhelming Post Splenectomy Infection</i>)
	Zapalenie gardła
	Zapalenie płuc
	Zapalenie ucha środkowego
	Zapalenie zatok obocznych nosa

U dzieci inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHp) występuje najczęściej pod postacią bakteriemii (50%), z zapaleniem płuc na drugim miejscu (27%) i nieco rzadszym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (17%), jak wykazano w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii [175][50]. Dane z lat 2006-2009 dotyczące populacji polskiej wskazują, że najczęściej wykrywano:

zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z bakterią lub bez (32,1%), zapalenie płuc z bakterią lub bez (27,4%), posocznica (13,7%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z posocznica (11,2%) oraz inne lub nieznanie postaci IChP (15,2%) [109]. W 2010 roku w populacji polskiej najczęściej wykrywano: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z bakterią/posocznica lub z innymi objawami (39,6%), zapalenie płuc z bakterią, posocznica lub wraz z innymi objawami (29,1%), posocznica (15,7%) i bakterię (10,8%) [117]. Ponadto, szacuje się, że pneumokoki odpowiadają za 85% wszystkich przypadków bakteriemii, 66% wszystkich przypadków zapalenia płuc i 50% wszystkich przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci poniżej 5. roku życia [16].

U noworodków inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* występują rzadko, ale charakteryzują się ciężkim przebiegiem. Najczęściej rozpoznawana jest bakteremia (64%), zapalenie płuc (18%) i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (15%), jak wykazało badanie populacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych [176]. Jedną z odmian IChP, o której należy pamiętać w przypadku dzieci, jest bezobjawowa pneumokokowa bakteremia o stosunkowo łagodnym przebiegu, stwierdzana u wysoko gorączkujących dzieci w wieku od 3 miesięcy do 3 lat [50]. Rozpoznaje się ją z częstością od 1,6% do 1,9% [175], [177]. W większości przypadków mechanizmy obronne eliminują bakterie z organizmu (97,5%), ale czasem w wyniku krwiopochodnego rozsiewu bakterii może rozwinąć się posocznica lub zakażenie zlokalizowane, takie jak: zapalenie płuc, zapalenie stawów, a w 1-4% przypadków zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [175], [177].

Jedną z najcięższych postaci IChP jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które może mieć gwałtowny przebieg wraz z początkiem objawów w ciągu 24 godzin po zakażeniu, charakterystycznym dla niemowląt i małych dzieci lub powolnym, przewlekłym przebiegiem z mało specyficznymi objawami (np. bóle głowy, gorączka, wymioty, senność) [110]. Pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych związane jest z bardzo dużą częstością występowania powikłań o charakterze neurologicznym (25-50%), zazwyczaj spowodowanych obrzękiem mózgu, wodogłowiem lub krwawieniami wewnątrzczaszkowymi oraz objawami ubytkowymi w zakresie nerwów czaszkowych i obwodowych, uszkodzeniem słuchu [18], [50], [113], [117]. U około 30% pacjentów z pneumokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych występują powikłania ogólne, takie jak: wstrząs septyczny, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, niewydolność nerek czy zespół ostrej niewydolności oddechowej (cytowane za [50]). Ponadto, w 2010 roku w populacji polskiej 82% powikłań zakażeń pneumokokowych było następstwem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i 65% powikłań wystąpiło u pacjentów poniżej 15. roku życia [117]. Pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych związane jest również z największą śmiertelnością ze wszystkich postaci IChP (20-30%) w populacji polskiej [110]. W Polsce zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z posocznica było przyczyną największej liczby zgonów (32,0%) pacjentów ze zdiagnozowaną inwazyjną chorobą pneumokokową w latach 2006-2009 [117].

2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka zakażeń pneumokokowych

2.3.1. Etiologia zakażeń pneumokokowych

Bakteria *Streptococcus pneumoniae* została po raz pierwszy wyizolowana ponad 100 lat temu. Od tego czasu badania nad nią doprowadziły do lepszego poznania jej genetyki, oporności na antybiotyki oraz do wypracowania odpowiednich metod immunoprofilaktyki opartych na stosowaniu szczepień. Pomimo to, *Streptococcus pneumoniae* nadal pozostaje przyczyną wielu chorób, w przebiegu których dochodzi do wysokiej śmiertelności [64], [65].

Streptococcus pneumoniae przenosi się głównie drogą kropelkową lub poprzez kontakt bezpośredni [16], [17], [65], [110], [163]. **Zakażenie *Streptococcus pneumoniae* jest powszechne w społeczeństwie, a większość zakażonych jest bezobjawowymi nosicielami** [16], [17], [162]. Nosicielstwo pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej jest niezbędne do wystąpienia inwazyjnego zakażenia [20], [110], [122]. Warto podkreślić, że nie u wszystkich osób, które są nosicielami bakterii dochodzi do rozwoju infekcji, osoby te mogą jednak zakażać innych. Rozwój choroby pneumokokowej zależy od zjadliwości serotypu oraz braku swoistych przeciwciał przeciw danemu patogenowi [15], [16], [17].

Ocena zjadliwości *Streptococcus pneumoniae*

Pneumokoki cechuje duża zjadliwość [15], [17]. Są one przyczyną aż 92% bakteryjnych zakażeń inwazyjnych innych niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [15].

Do czynników zjadliwości pneumokoków zalicza się:

- otoczkę bakteryjną – ze względu na to, iż posiada ona właściwości antyfagocytarne oraz umożliwia penetrację do ośrodkowego układu nerwowego; sama otoczka nie ma właściwości toksycznych,
- pneumolizynę – hemolizynę, która pozwala na modulowanie (w tym przypadku hamowanie) odpowiedzi układu odpornościowego, zwłaszcza w przeciągu pierwszych godzin infekcji,
- proteazę IgA – białko o charakterze proteazy, które ma zdolność do inaktywowania przeciwciał klasy A,
- nadtlenek wodoru – substancję bardzo reaktywną, o silnym działaniu utleniającym; wytwarzana przez patogen może powodować duże uszkodzenia komórek w miejscu jej uwolnienia; może przyczyniać się również do apoptozy komórek nerwowych w czasie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; substancja ta służy także patogenom do niszczenia innych komórek bakteryjnych,
- fimbrie – włosowate struktury pokrywające powierzchnię komórki bakteryjnej, które pozwalają na przyleganie do nabłonka dróg oddechowych,

- leukocydynę – substancję powodującą uszkodzenie leukocytów (białych komórek krwi), a w konsekwencji przyczyniającą się do osłabienia ich zdolności do fagocytozy (wchłonięcia) komórek bakteryjnych,
- fibrylizynę – enzym służący patogenom do rozpuszczania macierzy międzykomórkowej i w ten sposób ułatwiający im inwazję do tkanek,
- hialuronidazę – enzym z grupy hydrolaz; jego funkcja polega na depolimeryzacji kwasu hialuronowego, stanowiącego jeden ze składników macierzy międzykomórkowej; podobnie jak fibrylizyna ułatwia inwazję patogenu w głąb tkanek,
- sortazę – podobnie jak hialuronidaza jest to enzym, który oddziałuje na macierz międzykomórkową, ułatwiając patogenom kolonizację [12], [13].

Bakteria *Streptococcus pneumoniae* wyposażona w dwa podstawowe czynniki zjadliwości (otoczkę polisacharydową oraz protezę IgA), pozwalające zarówno na wniknięcie do organizmu człowieka, jak i na „oszukanie” układu odpornościowego, kolonizuje błony śluzowe, penetruje komórki nabłonka, wywołuje zmiany patologiczne i zakażenie ogólne w postaci posocznicy, a także zakażenie ośrodkowego układu nerwowego [16], [64]. Właściwości otoczki polisacharydowej warunkują nie tylko zjadliwość *Streptococcus pneumoniae*, ale także różnorodność antygenową, dotychczas wyróżniono ponad 90 serotypów. Wszystkie one są patogenne dla człowieka, chociaż różnią się zjadliwością i rozpowszechnieniem w środowisku [1], [15], [17], [20], [50][64], [65]. Za najbardziej chorobotwórcze uważa się serotypy: 1.-9., 14., 19., 23. [17], [113].

2.3.2. Czynniki ryzyka zakażeń pneumokokowych

Najbardziej zagrożone zakażeniem pneumokokowym są dzieci poniżej 2. roku życia (zwłaszcza w 6.-12. miesiącu życia) z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy [1], [16]. Im młodsze dziecko, tym większe ryzyko wystąpienia choroby wywołanej przez pneumokoki [1]. Jednym z najważniejszych mechanizmów odporności swoistej przeciw zakażeniom pneumokokowym jest wytwarzanie specyficznych przeciwciał opsonizujących klasy G skierowanych przeciw antygenom polisacharydowym otoczki, specyficznym dla każdej grupy serologicznej pneumokoków. Antygeny polisacharydowe pobudzają odporność przez mechanizmy niezależne od limfocytów T, które nie są jeszcze rozwinięte, co jest przyczyną braku lub niedostatecznej odpowiedzi humoralnej u dzieci poniżej 3. roku życia, zwłaszcza, że produkowane w tym okresie przeciwciała mają słabe właściwości opsonizacyjne (należą głównie do klasy IgM, utrzymują się krótko i nie dochodzi także do wytworzenia pamięci immunologicznej) [1], [20].

Dzieci, które uczęszczają do żłobka czy przedszkola (zwłaszcza w 1. roku życia), jak również dzieci, które mają rodzeństwo w wieku do 5. roku życia, są bardziej narażone na zakażenia wywoływane

przez pneumokoki [20], [51], [64], [65]. Również wiek powyżej 65 lat predysponuje do większego ryzyka wystąpienia zakażeń pneumokokowych [20], [51], [64], [65].

Inne czynniki, które mogą zwiększyć ryzyko zakażenia pneumokokowego u dzieci to:

- wcześniejsze lub częste leczenie antybiotykami (ryzyko zachorowania na ciężkie zakażenia pneumokokowe w grupie dzieci, które w ciągu ostatnich trzech miesięcy były co najmniej raz leczone przy zastosowaniu antybiotyków, jest około trzy razy większe niż w przypadku pozostałych dzieci; nadmierna antybiotykoterapia sprzyja uodpornianiu się pneumokoków na antybiotyki),
- przebyte zapalenie ucha środkowego (dzieci, które w ciągu ostatnich trzech miesięcy przebyły zapalenie ucha, są około dwukrotnie bardziej narażone na zachorowanie na ciężkie zakażenia pneumokokowe),
- przewlekła ekspozycja na dym papierosowy,
- wychowywanie się w rodzinach wielodzietnych,
- wychowywanie się w rodzinach znajdujących się w trudnej sytuacji społecznej lub ekonomicznej,
- brak karmienia piersią,
- wcześniejsze zakażenie niektórymi wirusami (przede wszystkim wirusem grypy) [16], [20], [53].

Z kolei choroby istotnie zwiększające ryzyko zakażenia pneumokokami to:

- wrodzony albo nabyty brak śledziony (śledzionę usuwa się czasem w celach leczniczych lub po znacznym jej uszkodzeniu w wyniku urazu spowodowanego wypadkiem),
- zakażenie HIV (wirus powodujący zespół nabytego niedoboru odporności - AIDS),
- wrodzone defekty układu odpornościowego,
- przewlekłe choroby serca (szczególnie wrodzone wady serca z sinicą i niewydolnością układu krążenia),
- przewlekła choroba płuc,
- wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (przetoki wrodzone lub po urazie),
- przewlekła niewydolność nerek, włączając zespół nerczycowy,
- przewlekłe choroby wątroby (w tym marskość, nadciśnienie wrotne, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, alkoholizm),
- przewlekłe choroby gastrologiczne (celiakia, nieswoiste zapalenie jelit, choroba Whipple'a),
- choroby autoimmunizacyjne (SLE, RZS, choroba Sjögrena, choroba Gravesa-Basedowa, mieszana choroba tkanki łącznej),
- choroby związane z leczeniem immunosupresyjnym, czyli leczeniem osłabiającym działanie układu odpornościowego (chemioterapia lub radioterapia): nowotwory, przeszczepy szpiku lub narządów unaczynionych,
- schorzenia immunologiczno-hematologiczne (pierwotne zaburzenia odporności, zespół Downa, małopłytkowość idiopatyczna, ostre białaczki, chłoniaki, anemia sierpowatokrwinkowa [wrodzona

choroba krwi], sferocytoza wrodzona, asplenia wrodzona, asplenia wtórna – pourazowa lub z innych przyczyn, w tym czynnościowa, zespół nerczycowy o podłożu genetycznie uwarunkowanej strukturopatii),

- cukrzyca,

a ponadto następujące grupy osób:

- chorzy po wszczepieniu implantów ślimakowych lub u których planowany jest ten zabieg,
- niemowlęta przedwcześnie urodzone przed 28. tygodniem ciąży lub niezależnie od wieku ciążowego w przypadku zapalenia płuc [1], [49], [50], [51], [64], [163].

Po 18. miesiącach życia ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej zaczyna powoli maleć, by gwałtownie spaść w wieku szkolnym [16][17].

2.4. Epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Na epidemiologię zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* istotny wpływ miało wprowadzenie do programu szczepień powszechnych dzieci – skoniugowanej 7-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7. Najważniejszym uzasadnieniem jej wprowadzenia było zmniejszenie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u zaszczepionych dzieci [20]. Mimo to, ***Streptococcus pneumoniae* jest nadal jednym z głównych patogenów wywołujących inwazyjne choroby u dzieci na całym świecie** [118], [127]. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową różni się w poszczególnych grupach wiekowych, a największą odnotowuje się u dzieci do lat dwóch oraz u osób starszych (powyżej 65. roku życia) [16], [20], [50], [51], [54], [64].

Dane epidemiologiczne wykazują, że wcześniaki (dzieci przedwcześnie urodzone przed końcem 37. tygodnia ciąży z masą ciała między 501 a 2 500 g) charakteryzują się szczególną wrażliwością na rozwój inwazyjnej choroby pneumokokowej. Stwierdzono 2,6-krotny wzrost ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 2 500 g w porównaniu do populacji dzieci z prawidłową masą ciała [178]. Z powyższych względów nie należy odwlekać szczepień przeciwko pneumokokom [54].

Zapalenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są jedną z głównych przyczyn absencji w pracy, hospitalizacji oraz zgonów. Dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) została uznana za główny czynnik wywołujący pozaszpitalne zapalenie płuc [49], [185]. Według WHO spośród śmiertelnych chorób infekcyjnych, którym można zapobiec drogą szczepień, pneumokoki znajdują się na pierwszym miejscu i są odpowiedzialne za 28% zgonów (podczas, gdy odra – 21%, rotawirusy – 16%, *Haemophilus influenzae* typu b – 15%, krztusiec - 12%, tężec – 8%, meningokoki – 1%) [126]. **W świetle danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) *Streptococcus pneumoniae* był odpowiedzialny za 476 000 (333 000 – 529 000) spośród 8,8 milionów zgonów w 2012**

roku u dzieci poniżej 5. roku życia, około 5% wszystkich zgonów [127]. Warto podkreślić, że zanotowano poprawę w stosunku do lat wcześniejszych, ponieważ w roku 2000 stwierdzono 14,5 milionów ciężkich zakażeń pneumokokowych, które doprowadziły do 826 000 zgonów dzieci w wieku 1-59 miesięcy życia, około 11% wszystkich zgonów. Najwięcej zakażeń i zgonów stwierdzono w przypadku krajów rozwijających się Afryki i Azji (95% wszystkich zgonów wywołanych zakażeniami pneumokokowymi), a najmniej w krajach europejskich oraz Ameryki Północnej, co wiąże się ze znacznie lepszym dostępem i jakością opieki medycznej [114].

Wyniki przeglądu [114] wskazują, że zakażenia pneumokokowe nadal stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia dzieci na całym świecie. Szczegółowe informacje dotyczące częstotliwości występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Tabela 2. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych u dzieci poniżej 5. roku wraz z oszacowaniem współczynnika śmiertelności na świecie w oparciu o przegląd systematyczny [114].

Analizowany parametr	Ogółem	Europa	Afryka	Ameryka	Region śródziemnomorski	Region południowo-wschodniej Azji	Region zachodniego Pacyfiku
Pneumokokowe zapalenie płuc							
Częstość występowania na 100 000	2 228 (1 733-2 772)	462 (359-574)	3 397 (2 643-4 227)	836 (651-1 040)	2 911 (2 265-3 622)	2 911 (2 265-3 622)	1 775 (1 382-2 208)
Współczynnik śmiertelności	5% (4%-9%)	5% (4%-9%)	11% (7%-18%)	4% (3%-6%)	6% (4%-11%)	3% (2%-5%)	2% (1%-3%)
Pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych							
Częstość występowania na 100 000	17 (8-21)	6 (5-9)	38 (11-48)	12 (9-17)	15 (10-18)	13 (11-16)	10 (3-14)
Współczynnik śmiertelności	59% (27%-80%)	38% (32%-58%)	73% (18%-94%)	48% (31%-70%)	57% (35%-74%)	57% (44%-71%)	29% (10%-68%)
Inne inwazyjne zakażenia pneumokokowe (z wykluczeniem pneumokokowego zapalenia płuc i pneumokokowego zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)							
Częstość występowania na 100 000	87 (44-111)	36 (31-96)	192 (54-243)	71 (51-97)	79 (54-96)	67 (53-79)	58 (17-84)
Współczynnik śmiertelności (tylko poważne przypadki)	45% (21%-62%)	29% (25%-45%)	58% (14%-74%)	37% (24%-55%)	44% (27%-57%)	44% (34%-56%)	22% (8%-53%)
Ogółem							
Częstość występowania na 100 000	2 331 (1 785-2 904)	504 (395-632)	3 627 (2 708-4 518)	920 (711-1 154)	2 358 (1 826-2 932)	2 991 (2 329-3 717)	1 842 (1 401-2 307)
Współczynnik zgonów na 100 000	133 (94-149)	29 (22-34)	399 (275-441)	43 (30-51)	156 (113-173)	102 (75-113)	33 (22-43)

W tabeli poniżej przedstawiono wpływ powszechnych szczepień na występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w Stanach Zjednoczonych na podstawie badań klinicznych i ocenę uzyskaną w praktyce klinicznej [21], [128], [129], [153].

Tabela 3. Wpływ szczepień PCV7 na występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w Stanach Zjednoczonych w latach 1995-2006 na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych i ocena uzyskana w praktyce klinicznej [21], [128], [129].

Parametr kliniczny	Skuteczność kliniczna	Skuteczność w praktyce klinicznej po wprowadzeniu szczepień
Inwazyjna choroba pneumokokowa	NCKP – <i>Northern California Kaiser Permanente Study</i> (randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby) Liczba dzieci: 37 868; >18 000 dzieci zaszczepionych w 2., 4., 6. i między 12.-15. miesiącem życia	Aktywny Program Monitorowania Zakażeń Bakteryjnych (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) dzieci <5. roku życia Dane do 2006 roku
Serotypy zawarte w szczepionkach	Analiza ITT: 93,9% [95% CI: 79,06; 98,5] Analiza PPA: 97,4% [95% CI: 82,7; 99,99]	98%
Wszystkie serotypy	89,1%	77%
Śmiertelność w przebiegu inwazyjnej choroby pneumokokowej	-	50% spadek śmiertelności wśród dzieci poniżej 2. roku życia od wprowadzenia rutynowych szczepień

Wyniki kliniczne (uzyskane w badaniu NCKP) i efekty praktyczne szczepień (w oparciu o dane CDC) szczepionką PCV7 okazały się bardzo obiecujące, ponieważ zapewniły ochronę dzieciom poniżej 5. roku życia przed zachorowaniem na inwazyjną chorobę pneumokokową oszacowaną na około 94%-98% w przypadku serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce oraz na 77%-89% w przypadku wszystkich serotypów pneumokoków. Ponadto, wykazano 50% spadek śmiertelności (według danych CDC) wśród dzieci poniżej 2. roku życia po wprowadzeniu rutynowych szczepień szczepionką PCV7 [21], [128], [129], [153].

Masowe szczepienia szczepionką PCV7 prowadzone w Stanach Zjednoczonych od 2000 roku wykazały wśród zaszczepionych dzieci istotny spadek zachorowalności na zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce [132], [133], [160], [161]. Obserwowano istotny spadek wskaźnika hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia o 39% i o 65%, a w grupie w wieku 18-39 lat o 26% i o 30% w okresie obserwacji wynoszącym 8 lat (lata 1997-1999 przed wprowadzeniem szczepionki PCV7 i lata 2001-2004 po wprowadzeniu szczepionki) [132]. Roczna częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej spadła z 62,5/ 100 000 osobo-lat (w latach 1996-2000 przed wprowadzeniem szczepionki PCV7) do 15,3/ 100 000 osobo-lat (w latach 2000-2005 po wprowadzeniu szczepionki PCV7) [133]. Podobne wyniki dało porównanie okresów 1997-1999 i 2001-2004; stwierdzono redukcję zapadalności na zapalenie płuc o 39% (ogółem), a na zapalenie płuc wywołane pneumokokami o 65% w grupie dzieci poniżej 2. roku życia [132]. Porównanie okresów 1996-2000 i 2002-2003 wykazało istotną statystycznie redukcję zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową u dzieci poniżej 5. roku życia o 81,4% w odniesieniu do wszystkich analizowanych serotypów pneumokoków, o 98,8% odnośnie serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce PCV7 oraz o 69,7% odnośnie serotypów pneumokoków reagujących krzyżowo, natomiast stwierdzono 20,8% wzrost ryzyka zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową w tej grupie dzieci, ale wzrost ten nie okazał się istotny statystycznie [161]. Stwierdzono również istotny spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez pneumokoki o 30,1% w populacji ogólnej z 1,13/ 100 000 w latach 1998-1999 do 0,79/ 100 000 w latach 2004-2005, największą redukcję zanotowano w grupie dzieci

poniżej 2. roku życia o 64,0%. Istotny spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 wyniósł 73,3% (z 0,66/ 100 000 do 0,18/ 100 000) w populacji ogólnej oraz istotny wzrost zachorowań wywoływanych przez serotypy pneumokoków niezawartych w szczepionce PCV7 o 60,5% (z 0,32/ 100 000 do 0,51/ 100 000) [160].

Przeprowadzono również analizę częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w Europie na podstawie odnalezionej literatury. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych u dzieci poniżej 5. roku życia przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom w krajach europejskich w oparciu o przegląd systematyczny [134].

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
Austria	2001-2003	<2 lat	14,5	7,7	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2004 w grupach ryzyka w schemacie 3+1. Zanotowano istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci poniżej 2 lat (z 6,0/100 000 w latach 2001-2004 do 2,9/100 000 w latach 2004-2007) i poniżej 5 lat (z 3,1/100 000 w latach 2001-2004 do 1,6/100 000 w latach 2004-2007) po wprowadzeniu szczepień przeciw pneumokokom. Nie odnotowano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) redukcji zachorowań na IChP i bakteriemii po wprowadzeniu szczepionki PCV7 do użytku.
		2-5 lat	7,8	2,4	-	
	2001-2004	<2 lat	12,2	6,0	-	
		2-5 lat	4,7	1,3	-	
		<5 lat	7,6	3,1	-	
	2004-2007	<2 lat	8,7	2,9 ($p \leq 0,05$)	-	
		2-5 lat	4,8	0,8	-	
		<5 lat	6,4	1,6 ($p \leq 0,05$)	-	
	2001-2007	<2 lat	11,0	4,0	-	
2-5 lat		4,7	1,1	-		
<5 lat		7,2	2,6	-		
Belgia	1999-2002	<5 lat	38,7 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7) 19,7 (inne serotypy)	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2004 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2007 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 (z 38,7/100 000 w latach 1999-2002 do 30,0/100 000 w latach 2005-2006) oraz istotny statystycznie ($p \geq 0,001$) wzrost zachorowań na IChP wywołanych przez serotypy niezawarte w szczepionce PCV7 (z 19,7/100 000 w latach 1999-2002 do 41,3/100 000 w latach 2005-2006) u dzieci w wieku poniżej 5 lat po wprowadzeniu szczepień przeciw pneumokokom.
	2002-2003	<2 lat	104,4	16,1	-	
		2-5 lat	29,6	2,0	-	
		<5 lat	59,5	-	-	
2005-2006	<5 lat	30,0 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7, $p \leq 0,01$) 41,3 (inne serotypy, $p \leq 0,001$)	-	-		
Chorwacja	2001-2006	<2 lat	36,8	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2006 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2007 u dzieci poniżej 2. roku życia w grupach ryzyka w schemacie 3+1. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.
		2-5 lat	16,3	-	-	
Czechy	2000-2006	<1 roku	15,7	9,4	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2007 w grupach ryzyka, a w 2010 roku w populacji ogólnej w schemacie szczepień 3+1. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepień PCV7.
		1-4 lata	8,2	3,2	-	
		<5 lat	9,7	-	-	
Dania	1996-2007	<2 lat	62,0	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2007 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) wzrost zachorowań na IChP u dzieci poniżej 5 lat w okresie przed wprowadzeniem szczepionki PCV7 do narodowego programu szczepień (z 18,8/100 000 w latach 1996-2000 do 12,3/100 000 w latach 2001-2007).
	2000	<2 lat	38,4	6,8	-	
		<5 lat	18,8	2,6	-	
	2005	<2 lat	54,7	12,3	-	

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
	2000-2005	<5 lat	26,2 (p≤0,05)	4,9	-	100 000 w 2000 roku do 26,2/ 100 000 w 2005 roku), co wiązało się z nieczęstym szczepieniem dzieci. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepień PCV7.
		<2 lat	50,9	13,2	-	
		<5 lat	25,5	5,7	-	
Finlandia	1995	<1 roku	-	9,6	19,1	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2009 roku do powszechnego stosowania u dzieci poniżej 5 lat w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie (≤0,05) wzrost zachorowań na bakterię (z 12,2/ 100 000 w 1995 roku do 18,1/ 100 000 w 2002 roku) u dzieci w wieku 2-4 lat przed wprowadzeniem szczepionki PCV7 do narodowego programu szczepień, co wiązało się z nieczęstym szczepieniem dzieci. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.
		1 rok	-	4,6	44,6	
		2-4 lata	-	0,5	12,2	
	2002	<1 roku	-	3,6	18,1	
		1 rok	-	1,8	64,2	
		2-4 lata	-	0,6	18,1 (p≤0,05)	
	1995-2002	<1 roku	-	3,9	22,2	
		1 rok	-	2,1	51,8	
		2-4 lata	-	0,4	12,5	
1999-2005	<2 lat	52,3	-	-		
Francja	2001-2002	<5 lat	11,9 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7) 4,9 (inne serotypy)	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2002 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2006 w schemacie 3+1, a w 2008 roku w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie (p≤0,001) spadek zachorowań na IChP (z 11,9/ 100 000 w latach 2001-2002 do 5,7/ 100 000 w latach 2005-2006) wywoływaną przez szczepionkę PCV7 u dzieci w wieku poniżej 5 lat oraz istotny statystycznie (p≤0,001) wzrost zachorowań na IChP (z 4,9/ 100 000 w latach 2001-2002 do 9,0/ 100 000 w latach 2005-2006) wywoływaną przez szczepionkę niezawartą w szczepionce po wprowadzeniu szczepionki PCV7. Odnotowano również istotny statystycznie (p≤0,05) spadek o 28,4% zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z 88 przypadków zgłoszonych w latach 2001-2002 do 63 przypadków raportowanych w 2005 roku.
	2001-2002	<2 lat	-	8,0	21,8	
	2006	<2 lat	-	6,0 (p≤0,05)	17,5 (p≤0,01)	
	2001-2002	<2 lat	-	88 (przypadków)	-	
	2005-2006	<5 lat	5,7 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7, p≤0,001) 9,0 (inne serotypy; p≤0,001)	-	-	
	2005	<2 lat	-	63 (przypadków, p≤0,05)	-	
	2005	<2 lat	-	5,4	17,1	

2.4. Epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
	2006	<2 lat	-	6,0	17,5	<p>Istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (z 8,0/ 100 000 do 6,0/ 100 000) wykazano w latach 2001-2002 w porównaniu do 2006 roku po wprowadzeniu szczepionki PCV7.</p> <p>Częstość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 spadła o 81% (z 5,6/ 100 000 do 1,0/ 100 000) oraz wzrosła o 102% (z 2,4/ 100 000 do 4,9/ 100 000) w przypadku serotypów niezawartych w szczepionce PCV7.</p> <p>Istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek zachorowań na bakteriemie (z 21,8/ 100 000 do 17,5/ 100 000) wykazano w latach 2001-2002 w porównaniu do 2006 roku po wprowadzeniu szczepionki PCV7.</p> <p>Częstość występowania bakteremii wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 spadła o 64% (z 14,8/ 100 000 do 5,3/ 100 000) oraz wzrosła o 74% (z 7,0/ 100 000 do 12,2/ 100 000) w przypadku serotypów niezawartych w szczepionce PCV7 w okresie od 2001-2002 roku (przed wprowadzeniem szczepionki) do 2006 roku (po wprowadzeniu szczepionki) u dzieci poniżej 5 lat.</p>
Niemcy	1997-2003	0-1 lat	8,1 (1997) 11,3 (2003)	-	-	<p>Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2006 roku w schemacie 3+1 w populacji ogólnej.</p> <p>Zanotowano spadek zachorowań na IChP wywołaną przez szczepy zawarte w szczepionce PCV7 u dzieci w wieku 0-23 miesięcy o ponad 50% po wprowadzeniu szczepionki PCV7.</p>
		2-4 lata	3,3	1,2	-	
	1997-2003	<2 lat	16,7	-	-	
		2-4 lata	4,4	-	-	
	2007-2008	<2 lat	7,4	-	-	
		2-4 lata	3,1	-	-	
2007-2008	<2 lat	127 (przypadków)	-	-		
	2-5 lat	64 (przypadków)	-	-		
Węgry	2002-2004	<2 lat	12,5	-	-	<p>Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2008 roku w schemacie 2+1 w populacji ogólnej.</p> <p>Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.</p>
		<5 lat	14,9	-	-	
Islandia	1999-2005	<2 lat	89,8	-	-	<p>Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2006 roku w schemacie 2+1 w grupach ryzyka.</p> <p>Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.</p>
Holandia	1999	<5 lat	-	8,2	5,8	<p>Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2006 w schemacie 3+1 w populacji ogólnej. Zanotowano spadek zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 u dzieci w wieku 0-11 miesięcy w latach 2004-2007 o 70% po</p>

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
						wprowadzeniu szczepionki PCV7. Liczba zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy niezawarte w szczepionce PCV7 nie wzrosła.
Norwegia	1999-2005	<2 lat	50,0	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2006 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na IChP (z 35,9/ 100 000 w latach 2004-2005 do 9,9/ 100 000 w 2008 roku) w grupie dzieci poniżej 5 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV7 do narodowego programu szczepień. Stwierdzono również spadek zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce oraz brak wzrostu zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy niezawarte w szczepionce PCV7.
		<2 lat	67,7	-	-	
	2004-2005	<5 lat	35,9	-	-	
		<2 lat	32,6	-	-	
	2007	<5 lat	19,7	-	-	
Polska	2003-2004	<2 lat	19,0	4,1	-	
		2-5 lat	5,8	1,2	-	
		<5 lat	17,6	3,8	-	
Portugalia	1999-2001	<1 roku	22,5	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w roku 2001 w schemacie 3+1, nie wprowadzono jej do narodowego programu szczepień. Zanotowano spadek zachorowań na IChP (z 22,5/ 100 000 do 17,9/ 100 000) w grupie dzieci poniżej 1 roku o 21% w okresie 1999-2001 roku (przed wprowadzeniem szczepionki PCV7) do 2002-2004 roku (po wprowadzeniu szczepionki PCV7), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,53$).
		1 rok	11,5	-	-	
		2-3 lata	5,4	-	-	
		4-5 lat	3,1	-	-	
	2002-2004	<1 roku	17,9	-	-	
		1 rok	14,3	-	-	
		2-3 lata	5,6	-	-	
4-5 lat	2,6	-	-			
Słowacja	2001-2003	≤5 lat	4,0	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2006 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2008 roku w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.
Słowenia	1993-2001	0-1 lat	56,9	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2005 roku, nie wprowadzono jej do narodowego programu szczepień. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.
		2-4 lat	15,8	-	-	
Hiszpania	1996-2001	<5 lat	50,0	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2008 w schemacie 3+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie ($p \leq 0,001$) spadek zachorowań na IChP (z 26,8/ 100 000 do 11,3/ 100 000) wywołaną przez
	1997-2001	<2 lat	32,4	11,2	14,5 (bakteriemia lub sepsa)	
		2-4	11,3	4,5	1,5 (bakteriemia lub sepsa)	

2.4. Epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
	1998-2001	<5 lat				<p>serotypy zawarte w szczepionce PCV7 w grupie dzieci poniżej 5 lat w okresie od 1999-2002 roku (przed wprowadzeniem szczepionki PCV7) do 2005-2006 roku (po wprowadzeniu szczepionki PCV7) oraz istotny statystycznie ($p \leq 0,001$) wzrost zachorowań na IChP (z 12,5/ 100 000 w latach 1999-2002 do 31,1/ 100 000 w latach 2005-2006) wywołaną przez szczepy niezawarte w szczepionce PCV7.</p> <p>Istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na IChP (z 17,9/ 100 000 w 2001 roku do 7,6/ 100 000 w 2006 roku) odnotowano w grupie dzieci poniżej 1. roku życia, podobnie istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek zachorowań na IChP (z 13,5/ 100 000 w 2001 roku do 5,8/ 100 000 w 2006 roku) odnotowano w grupie dzieci poniżej 2. roku życia. Ponadto, istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek o 54% zachorowań na IChP (z 6,1/ 100 000 w 2001 roku do 2,8/ 100 000 w 2006 roku) odnotowano w grupie dzieci poniżej 5. roku życia.</p> <p>Zanotowano również istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o 54% (z 6,14/ 100 000 w 2001 roku do 2,83/ 100 000 w 2006 roku) w grupie dzieci poniżej 5 lat, w tym spadek o 79,5% (z 3,71/ 100 000 w 2001 roku do 0,76/ 100 000 w 2006 roku) zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 oraz brak istotnego wzrostu zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez serotypy niezawarte w szczepionce PCV7.</p> <p>Do redukcji zachorowań na IChP doszło również w poszczególnych regionach Hiszpanii. Istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek o 37,5% zachorowań na IChP (z 56,1/ 100 000 w latach 1998-2001 do 35,1/ 100 000 w 2003 roku) odnotowano w grupie dzieci poniżej 5. roku życia. Zanotowano również istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) wzrost o 58% zachorowań na IChP (z 32,4/ 100 000 w latach 1997-2001 do 51,3/ 100 000 w latach 2002-2006) w grupie dzieci poniżej 2. roku życia oraz istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) wzrost o 135% zachorowań na IChP (z 11,3/ 100 000 w latach 1997-2001 do 26,5/ 100 000 w latach 2002-2006) w grupie dzieci w wieku 2-4 lat w szpitalu w Barcelonie.</p> <p>W kraju Basków w grupie dzieci poniżej 5. roku życia zanotowano:</p> <p>istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek o 37,5% zachorowań na IChP (z 56,1/ 100 000 w latach 1998-2001 do 35,1/ 100 000 w 2003 roku),</p> <p>istotny statystycznie ($p \leq 0,05$) spadek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (z 7,9/ 100 000 w latach 1998-2001 do 1,8/ 100 000 w 2003 roku),</p> <p>istotny statystycznie ($p \leq 0,01$) spadek zachorowań na bakteremię (z 25,6/ 100 000 w latach 1998-2001 do 10,8/ 100 000 w 2003 roku).</p>
	1998-2001	<5 lat	56,1	7,9	25,6 (bakteriemia) 15,4 (zapalenie płuc)	
	1999-2001	≤ 5 lat	96,9	3,4	59,4	
	1999-2002	<5 lat	26,8 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7) 12,5 (inne serotypy)	-	-	
	2000-2001	<2 lat	53,8	-	-	
	2001-2005	<5 lat	82,5	6,0	32,2	
	2003-2005	<5 lat	82,3	3,5	34,1	
	2002-2004	≤ 5 lat	90,6	1,4	49,8	
	2000-2004	3-36 miesięcy	-	1,1	57,2	
	2000-2004	3-36 miesięcy	-	1,4	4,9	
	2002-2006	<2 lat	51,3 ($p \leq 0,05$)	10,7	21,4 (bakteriemia lub posocznica)	
		2-4 lat	26,5 ($p \leq 0,01$)	2,3	5,8 (bakteriemia lub posocznica)	
	2003	<5 lat	35,1 ($p \leq 0,01$)	1,8 ($p \leq 0,05$)	10,8 (bakteriemia; $p \leq 0,01$) 13,5 (zapalenie płuc)	
	2007	<5 lat	93 (przypadków)	-	-	
	2004-2006	<2 lat	57,8	-	-	
	2002-2007	<5 lat	39,6	-	-	
	2006-2007	<5 lat	72,4	6,4	22,5	
	2001	<1 roku	17,9	-	-	
		<2 lat	13,5	-	-	
		<5 lat	6,1	6,14	-	
	2004	<1 roku	11,3	-	-	
		<2 lat	8,1	-	-	
		<5 lat	4,2	-	-	
	2005	<1 roku	14,5	-	-	
		<2 lat	10,2	-	-	
		<5 lat	4,2	-	-	

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Kraj	Okres obserwacji	Wiek dzieci	Częstość przypadków IChP na 100 000 osób	Częstość przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych na 100 000 osób	Częstość przypadków bakteriemii na 100 000 osób	Komentarz
	2006	<1 roku	7,6 (p≤0,05)	-	-	
		<2 lat	5,8 (p≤0,01)	-	-	
		<5 lat	2,8 (p≤0,01)	2,83 (p≤0,01)	-	
	2005-2006	<5 lat	11,3 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7; p≤0,001) 31,1 (inne serotypy; p≤0,001)	-	-	
Szwecja	2003-2005	<2 lat	21,1	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w 2009 roku w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7.
Szwajcaria	2006	<2 lat	32,9	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2000 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2006 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano spadek zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 z 60,4% do 40,6% w okresie od 2006 roku do 2007 roku u dzieci poniżej 2 lat, ale nie był on istotny statystycznie.
	2007	<2 lat	21,2	-	-	
Wielka Brytania	1999-2002	<5 lat	14,6 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7) 4,7 (inne serotypy)	-	-	Szczepionkę PCV7 zarejestrowano w 2001 roku i wprowadzono do narodowego programu szczepień w roku 2006 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zanotowano istotny statystycznie (p≤0,001) wzrost zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7 (z 14,6/ 100 000 w latach 1999-2002 do 18,2/ 100 000 w latach 2005-2006) oraz niezawarte w szczepionce PCV7 (z 4,7/ 100 000 w latach 1999-2002 do 7,8/ 100 000 w latach 2005-2006) u dzieci poniżej 5 lat. Brak danych odnośnie do zmian w częstości zachorowań po wprowadzeniu szczepionki PCV7 do narodowego programu szczepień.
	2005-2006	<5 lat	18,2 (serotypy zawarte w szczepionce PCV7; p≤0,001) 7,8 (inne serotypy; p≤0,001)	-	-	
	2006-2008	1-2 lata	Redukcja o 80%	-	-	
	1996	<5 lat	20,8	-	-	
	2005	<5 lat	26,3	-	-	
	1996-2005	<5 lat	24,3	5,7	-	

Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień szczepionką PCV7 średnia roczna częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 2. roku życia w Europie wynosiła 44,4/ 100 000 osobo-lat, a współczynnik śmiertelności oszacowano na 3,5%. Serotypami najczęściej wywołującymi inwazyjną chorobę pneumokokową były serotypy: 14., 6B., 19F., 23F., które wchodziły w skład szczepionki PCV7 [112]. Wprowadzenie powszechnych szczepień istotnie zredukowało częstość występowania zachorowań [112], [134], zaobserwowano również spadek częstości występowania serotypów opornych na antybiotyki: z 48% do 29% w przypadku szczepów opornych na penicylinę, z 43% do 26% w odniesieniu do szczepów opornych na makrolidy oraz o 10% w przypadku szczepów opornych na cefalosporyny (brak danych dotyczących wartości procentowych) [112].

Wprowadzenie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej wpłynęło nie tylko na ograniczenie zachorowalności na zakażenia pneumokokowe, ale również zmniejszyło nosicielstwo serotypów zawartych w szczepionce, a przez to ograniczyło transmisję tych serotypów w populacji dorosłych. W efekcie powstała swoista nisza ekologiczna, którą wypełniają różne serotypy niezawarte w szczepionce 7-walentnej, są to w zależności od regionu serotypy, np.: 1., 3., 5., 6A., 7F. i 19A., które powodują coraz więcej przypadków zakażeń pneumokokowych [14], [100], [112], [134]. Zjawisko to stanowi wskazanie do rozszerzenia składu antygenowego szczepionek skoniugowanych oraz do poszukiwania nowych celów antygenowych w komórkach pneumokoków, np. białek powierzchniowych A (ang. *protein surface protein* – PspA) [14], [100], [162]. Z tego względu **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła w ostatnich latach wzbogacenie składu skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom o dodatkowe typy serologiczne, których znaczenie epidemiologiczne wzrasta na całym świecie** (m.in. typy 1., 3., 5., 7F., 19A.) [118]. Zastosowanie szczepionki z większą liczbą antygenów umożliwi wytworzenie immunogenności także w odniesieniu do tych serotypów, które nie były uwzględnione w szczepionce Prevenar® [18].

W kwietniu 2010 roku szczepionka 13-walentna PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7 w Anglii i Walii, co pozwoliło uzyskać pierwsze, wstępne dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w praktyce klinicznej zwłaszcza w odniesieniu do nowych serotypów, niezawartych w szczepionce PCV7 [159], [182]. Skuteczność szczepionki (VE) PCV13 oszacowano na: 62% w przypadku serotypu 1., 66% - serotypu 3., 76% - serotypu 7F., 70% - serotypu 19A. w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy. Dane zgromadzono w ramach systemu nadzoru zachorowań na IChP, a w analizie uwzględniono dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki PCV13 [159]. Zatem, zastosowanie szczepionki PCV13 zmniejszyło o około połowę ryzyko zachorowania na IChP w odniesieniu do 6 nowych serotypów (nieobecnych w szczepionce PCV7) oraz o około 1/3 ryzyko zachorowania na IChP w odniesieniu do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce PCV13 wśród dzieci poniżej 5. roku życia [182].

W Finlandii we wrześniu 2010 roku wprowadzono szczepionkę 10-walentną PHiD-CV do narodowego programu szczepień w schemacie 2+1. W celu oceny skuteczności szczepionki w zapobieganiu zachorowaniom na IChP porównano dzieci z grupy badanej (urodzone w latach 2010-2012) z dwiema historycznymi grupami kontrolnymi dzieci (urodzonymi w latach 2004-2006 i 2006-2008) w podobnym wieku (3-29 miesięcy). Po upływie 2 lat względne zmniejszenie odsetka (ang. *Relative Rate Reduction; RRR*) zachorowań na IChP wywołaną: serotypami zawartymi w szczepionce PHiD-CV wyniosło 87%, serotypami podobnymi do serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV wyniosło 100%, serotypami niezawartymi i niepodobnymi do tych obecnych w szczepionce PHiD-CV wyniosło 3%, nieokreślonymi serotypami wyniosło 3%, oraz zachorowań na potwierdzoną mikrobiologicznie IChP wyniosło 80% [199]. Zatem, szczepionka PHiD-CV zredukowała odsetek zachorowań na IChP oraz wykazała znaczącą odporność krzyżową na serotypy podobne do tych zawartych w szczepionce, zwłaszcza serotyp 19A. [199], [201]. Analiza danych z Narodowego Rejestru Chorob Zakaźnych w Finlandii wykazała redukcję zachorowań na IChP w okresie od września 2010 do sierpnia 2011 roku (po wprowadzeniu szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień) w porównaniu do lat 2004-2008: z 45,5 do 22,9 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 0-11 miesięcy, z 81,1 do 65,8 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 12-23 miesięcy oraz z 21,3 do 20,6 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 24-59 miesięcy [180]. Ponadto, w ramach badania o akronimie FinIP dzieci szczepiono szczepionką 10-walentną PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy (zakres 15-35 miesięcy) nie odnotowano żadnego przypadku zachorowania na IChP w grupie dzieci szczepionych w schemacie 3+1 i tylko 1 przypadek zachorowania na IChP w grupie dzieci szczepionych w schemacie 2+1 (wywołany przez serotyp 7F. zawarty w szczepionce PHiD-CV) – skuteczność szczepionki PHiD-CV oszacowano odpowiednio na 100% i na 92%. Odnotowano również 1 przypadek zachorowania na IChP w grupie dzieci szczepionych w schemacie 2+1, wywołany przez serotyp 3. nieobecny w szczepionce PHiD-CV. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do wszystkich serotypów pneumokoków, które wywoływały IChP w czasie trwania badania, oszacowano na 93% [179].

W Kanadzie, w prowincji Quebec, szczepionka PHiD-CV zastąpiła szczepionkę PCV7 latem 2009 roku, analizie poddano dzieci urodzone w latach 2007-2010, które obserwowano do 31 grudnia 2010 roku. Uzyskane wyniki wykazały istotnie statystycznie ($p=0,03$) większą skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na IChP oszacowaną na 35/ 100 000 osobo-lat w porównaniu do szczepionki PCV7 oszacowanej na 64/ 100 000 osobo-lat, wśród dzieci w wieku 6-18 miesięcy. Istotną statystycznie ($p=0,02$) redukcję zachorowań na IChP oszacowaną na 24/ 100 000 osobo-lat odnotowano również w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PCV7 w ramach szczepień pierwotnych i szczepionką PHiD-CV w ramach szczepienia uzupełniającego, w porównaniu do 52/ 100 000 osobo-lat w grupie dzieci zaszczepionych wyłącznie szczepionką PCV7. Serotypy 19A. (46% wszystkich zachorowań) oraz 7F. (11% wszystkich zachorowań) najczęściej wywoływały IChP. Serotypy zawarte w szczepionce PCV7 były odpowiedzialne za jedynie 4% zachorowań na IChP [181],

[198]. Ponadto, w badaniu przeprowadzonym w Argentynie, Panamie i Kolumbii wykazano, że szczepienie szczepionką PHiD-CV zredukowało częstość zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową (22/ 100 000) w porównaniu do braku szczepienia przeciw pneumokokom w grupie kontrolnej (66/ 100 000) [207]-[208].

W celu oceny pośrednich korzyści (odporności populacyjnej) z wprowadzenia szczepień przeciw pneumokokom do narodowego programu szczepień w Finlandii w zakresie zapobiegania zachorowaniom na IChP również wśród dzieci niezaszczepionych (urodzonych w latach 2008-2010), przeprowadzono porównanie między nimi i historycznymi grupami kontrolnymi dzieci (urodzonymi w latach 2002-2004 i 2008-2010). Obserwacji dokonano odpowiednio w latach: 2011 i 2012 oraz 2005 i 2006, 2007 i 2008, w zależności od daty urodzenia dzieci. Względne zmniejszenie odsetka (RRR) zachorowań na IChP wywołaną serotypami zawartymi w szczepionce PHiD-CV oraz serotypami podobnymi do serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV wyniosło odpowiednio: 23% (dla okresu: 2011 vs 2005 i 2007) i 50% (dla okresu: 2012 vs 2006 i 2008), a zachorowań na potwierdzoną mikrobiologicznie IChP wyniosło 17% (dla okresu: 2011 vs 2005 i 2007) i 51% (dla okresu: 2012 vs 2006 i 2008) [200]. Powyższe wyniki wskazują na istnienie odporności populacyjnej wśród dzieci niezaszczepionych przeciw pneumokokom w zakresie redukcji częstości zachorowań na IChP po wprowadzeniu szczepień przeciw pneumokokom do narodowego programu szczepień [200].

Wprowadzenie nowych szczepionek przeciw pneumokokowych (PHiD-CV i PCV13), jak również poprawa systemu nadzoru zachorowań w poszczególnych krajach, wpływają na obserwowane zmiany w częstości zachorowań. Według raportu Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC) opublikowanego w 2011 roku zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wyniosła 4,3 na 100 000 osób w 2009 rok na podstawie danych z 24 krajów Unii Europejskiej oraz krajów członkowskich EEA/EFTA (Europejskiej Strefy Ekonomicznej / Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu). Największą zapadalność stwierdzono w Belgii (19/ 100 000), Szwecji (17/ 100 000), Norwegii (16/ 100 000), Finlandii (16/ 100 000) i Słowenii (12/ 100 000), a najniższy w Holandii (0,21/ 100 000), co wiąże się jednak ze znacznym zróżnicowaniem związanym z systemem monitorowania częstości zachorowań w poszczególnych krajach [154].

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Tabela 5. Liczba zanotowanych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w latach 2006-2009 w krajach europejskich według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) [154].

Kraj	2009 rok			2008 rok		2007 rok		2006 rok	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność
Austria	296	296	3,54	133	1,60	361	4,36	141	1,71
Belgia	2 051	2 051	19,23	1 875	17,58	1 728	16,33	1 484	14,12
Bułgaria	46	46	0,60	35	0,46	39	0,51	1	0,01
Cypr	10	9	1,13	21	2,66	6	0,77	7	0,91
Czechy	143	143	1,37	117	1,13	89	0,87	-	-
Dania	129	129	2,34	120	2,19	101	1,85	92	1,70
Estonia	14	14	1,04	32	2,39	36	2,68	37	2,75
Finlandia	855	855	16,05	925	17,45	791	14,99	0	0,00
Francja	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niemcy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grecja	66	66	0,59	63	0,56	-	-	-	-
Węgry	49	49	0,49	65	0,65	57	0,57	56	0,56
Irlandia	436	359	8,07	400	9,09	313	7,26	407	9,67
Włochy	738	738	1,23	694	1,16	-	-	-	-
Łotwa	6	5	0,22	3	0,13	4	0,18	0,	0,00
Litwa	16	16	0,48	18	0,53	32	0,95	10	0,29
Luksemburg	-	-	-	0	0,00	2	0,42	0	0,00
Malta	8	8	1,93	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Holandia	35	35	0,21	0	0,00	0	0,00	-	-
Polska	274	274	0,72	212	0,56	250	0,66	196	0,51
Portugalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rumunia	123	122	0,57	0	0,00	-	-	-	-
Słowacja	29	29	0,54	36	0,67	37	0,69	44	0,82
Słowenia	253	253	12,45	204	10,15	192	9,55	13	0,65
Hiszpania	1 339	1 339	-	1 648	-	1 428	-	2 587	-
Szwecja	1 618	1 618	17,48	1 789	19,48	1 441	15,81	1 334	14,74

2.4. Epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Kraj	2009 rok			2008 rok		2007 rok		2006 rok	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność	Liczba potwierdzonych przypadków	Zapadalność
Wielka Brytania	5 019	5 019	8,20	5 514	9,01	5 624	9,25	5 820	9,63
Unia Europejska	13 553	13 473	4,10	13 904	4,15	12,531	5,49	12 229	5,50
Islandia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lichtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norwegia	799	799	16,65	855	18,05	958	20,47	1 006	21,68
W sumie	14 352	14 272	4,30	14 759	4,37	13 489	5,82	13 235	5,92

- brak raportu.

Dane ECDC wskazują na spadek częstości potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapadalności z 5,50 w 2006 roku do 4,10 w 2009 roku w populacji ogólnej. Najczęściej na inwazyjną chorobę pneumokokową zapadały dzieci poniżej 5. roku życia (6,57/ 100 000) oraz starsi ludzie po 64. roku życia (9,84/ 100 000). Zapadalność była nieco większa w grupie mężczyzn 4,61/ 100 000 w porównaniu do grupy kobiet 3,96/ 100 000 w populacji ogólnej. Raport potwierdził również sezonowość zachorowań, ze szczytem na początku jesieni oraz zimą. Należy jednak zachować ostrożność przy interpretacji powyższych danych ze względu na znaczną rozpiętość danych (0,21 – 19 na 100 000 osób). W przypadku kilku państw (Belgia, Słowenia i Austria) odnotowano wzrost częstości zachorowań na IChP, co wynika najprawdopodobniej z udoskonalenia ich systemów nadzoru [154].

W innych opracowaniach dane w nich przedstawione również wskazują na istotny spadek występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w Europie i Stanach Zjednoczonych [58], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72].

Dane zawarte w przeglądzie systematycznym [115] wskazują, że częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w krajach Europy środkowej może być mniejsza od tej cechującej kraje Europy zachodniej, jakkolwiek problemem jest brak aktualnych danych i metody ich gromadzenia. Największe ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową dotyczy dzieci w wieku poniżej 2 lat i jest prawie 2-krotnie większe w porównaniu do dzieci w wieku 2-5 lat [115].

Powołując się na wyniki przeglądu systematycznego, w tabeli poniżej podano roczny wskaźnik inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w poszczególnych krajach Europy, oszacowany na podstawie badań opublikowanych w latach 1990-2008. W omawianym przeglądzie uwzględnione badania podzielono ze względu na metodykę ich przeprowadzenia na: badania wykorzystujące nadzór „aktywny” (prospektywne badania populacyjne zawierające zazwyczaj informacje zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne), jak również badania z „biernym” nadzorem (retrospektywne raporty laboratoryjne). W tabeli uwzględniono jedynie wyniki tych badań, w których subpopulację pacjentów w wieku poniżej 2. lat porównywano z innymi grupami wiekowymi obejmującymi chorych powyżej 2. roku życia [112].

Tabela 6. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych (IChP) w populacji pediatrycznej z uwzględnieniem przedziałów wiekowych (<2 lat i <5 lat) w krajach europejskich, w oparciu o przegląd systematyczny [112].

Kraj	Wskaźnik zachorowalności* z uwzględnieniem grupy wiekowej	
	<2 lat	<5 lat
Nadzór aktywny		
Austria (lata 2001-2003)	14,5	13,7 (<5 lat) 7,8 (2-5 lat)
Belgia (lata 2002-2003)**	104,4	59,5
Niemcy (lata 1997-1998)	16,0	8,9
Niemcy (lata 1997-2000)	16,3	8,9
Włochy (lata 2001-2002)	11,3	6,3
Portugalia (lata 1999-2001)	11,5	5,4 (2-3 lata) 3,1 (4-5 lat)
Hiszpania (lata 1997-2001)	32,4	11,3 (2-4 lat)
Hiszpania (lata 1996-1998)	16,8	10,5
Wielka Brytania (lata 1980-1999)	37,8	20,0
Wielka Brytania (lata 1995-1999)	48,1 (<1. roku)	21,2
Nadzór bierny		
Dania (lata 2000-2005)	50,9	25,5
Dania (lata 1981-1999)	39,4 (<1. roku) 34,9 (<2 lat)	13,9 (≤6. lat)
Polska (lata 2003-2004)	19,0	5,8 (2-5 lat) 17,6 (≤5. lat)
Słowenia (lata 1993-2001)	56,9 (0-1 rok)	15,8 (2-4 lat)
Hiszpania (lata 1999-2001)	48,4	34,5
Hiszpania (lata 1998-2001)	93,5	56,1
Hiszpania (lata 1998-2001)	110,2 (<1. roku) 93,5 (< 2 lat)	56,2
Wielka Brytania (lata 2000-2004)	38,7 (1 rok)	4,7 (2-4 lat)
Wielka Brytania (lata 1999-2001)	~ 50 (1 rok)#	~14 (2-4 lat)#
Wielka Brytania (lata 1996-1998)	35,8 (6-11 miesięcy) 33,9 (12-17 miesięcy) 13,9 (18-23 miesięcy)	8,1 (2-4 lat) 5,5 (4-5 lat)

* częstość zdarzeń na 100 000 osób/rok. ** w populacji wysokiego ryzyka. # oszacowano na podstawie danych przedstawionych w postaci wykresu.

Powyższe dane pozwalają prześledzić ryzyko zachorowania w zależności od wieku dzieci. Na ich podstawie można zaobserwować, iż **najwyższe ryzyko zachorowania notowane jest w grupie niemowląt (poniżej 1. roku życia). Do drugiego roku życia ryzyko jest nadal wysokie, ale spada znacząco u dzieci od drugiego roku życia wzwyż.** Należy zauważyć, iż powyższe dane nie pozwalają jednak na bezpośrednie porównanie dzieci przed i po granicy drugiego roku życia. Przedstawione dane dotyczą porównania ze zbiorczą grupą chorych obejmującą dzieci poniżej 5. roku życia (co oznacza, iż w grupie tej uwzględniono również pacjentów poniżej 2. roku życia), a pomimo to uzyskane wyniki wyraźnie obrazują tendencję spadkową zachorowań wraz z wyższym wiekiem

pacjentów. Warto nadmienić, iż duże rozbieżności pomiędzy wskaźnikiem zachorowalności w poszczególnych krajach mogą być wynikiem licznych czynników, do których zaliczyć można zarówno samo rozpoznanie choroby, jak również fakt realizacji programów profilaktycznych obowiązujących w danym kraju, czy populację włączoną do badania (np. do badania przeprowadzonego w Belgii włączono chorych z grup wysokiego ryzyka) [112].

Bez względu na to, czy w badaniach, na których oparto omówiony powyżej przegląd systematyczny stosowano nadzór aktywny czy bierny, **średni roczny wskaźnik zachorowalności na inwazyjne zakażenie pneumokokowe był wyższy w grupie dzieci poniżej 2. roku życia niż poniżej 5. roku życia**. Wskaźnik ten w populacji poniżej 2. roku życia wynosił 37,1 oraz 51,7 w badaniach stosujących odpowiednio aktywny i bierny nadzór, natomiast w grupie dzieci poniżej 5. roku życia wskaźniki plasowały się odpowiednio na poziomie 17,5 oraz 39,0 [112].

Podobne efekty obserwowano w przypadku pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze średnim rocznym wskaźnikiem zachorowalności wynoszącym 10,7 (aktywny nadzór) i 10,2 (pasywny nadzór) w grupie dzieci poniżej 2. roku życia oraz odpowiednio 5,4 i 6,3 u dzieci poniżej 5. roku życia [112].

Zależność pomiędzy wiekiem pacjentów, a ryzykiem zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową potwierdzają również najnowsze dane z roku 2013 pochodzące z Nowej Zelandii. Wskaźnik zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową definiowany jako liczba przypadków na 100 000 osób wynosił odpowiednio: 33,4 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia; 7,9 w populacji w wieku 2-4 lat; 6,4 w grupie wiekowej 5-64 lat oraz 33,9 u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. **Powyższe wyniki potwierdzają, iż grupami wiekowymi najbardziej narażonymi na inwazyjne zakażenie pneumokokowe są dzieci poniżej 2. roku życia oraz seniorzy w wieku powyżej 65 lat** [52].

W krajach, które wprowadziły powszechne szczepienia dzieci, obserwuje się zmiany w sytuacji epidemiologicznej zakażeń pneumokokowych [20], [109], [124], [125]. Ocenia się, że sytuacja epidemiologiczna zakażeń pneumokokowych w Polsce jest typowa dla kraju znajdującego się w okresie przed masowymi szczepieniami, w którym nadużywa się antybiotykoterapii, stosuje się ją zbyt długo i w za małych dawkach [100], [109].

Zakażenie *Streptococcus pneumoniae* jest powszechne w społeczeństwie, a większość zakażonych jest bezobjawowymi nosicielami [16], [17]. Nosicielstwo pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej jest niezbędne do wystąpienia inwazyjnego zakażenia [20], [110], [122], a osoby, które są nosicielami bakterii mogą zakażać innych [15], [16], [17]. Niedostępne są jednak dokładne i aktualne dane oceniające częstość kolonizacji dróg oddechowych przez analizowany patogen u dzieci w Polsce, w

tym nosicielstwa szczepów opornych [49], [97], [122]. **Dane epidemiologiczne dotyczące nosicielstwa zakażenia pneumokokowego znacznie różnią się** w zależności od: badanej populacji, wieku, pory roku, wirusowego zakażenia dróg oddechowych, pobytu w ośrodkach typu: żłobek, przedszkole czy dom dziecka, wahając się pomiędzy 0%-70%. **Największy odsetek nosicielstwa zakażenia pneumokokowego obserwuje się u dzieci w wieku do 5. roku życia, u których może sięgać on 22-63%**, a według niektórych Autorów nawet 80-98% (za Bernatowska 2009 [183]), 56% u dzieci do 2. roku życia i 46% u dzieci powyżej 2. roku życia, a po 7. roku życia obniża się on do około 20% [17], [64], [96], [97], [122]. Nosicielstwo dotyczy w większym stopniu dzieci korzystających z opieki przedszkoli, żłobków i domów dziecka [16], [20], [51], [64], [65], [122]. Dodatkowo, jest to nosicielstwo szczepów o obniżonej wrażliwości lub opornych na antybiotyki. Najczęściej izolowanymi serotypami w populacji polskiej w badaniu przeprowadzonym w latach 2000-2002 w trzech zróżnicowanych epidemiologicznie środowiskach dziecięcych (żłobek, dom dziecka, prywatny dom) w Warszawie były: 6B., 19F., 23F. i 6A.[122].

W Polsce inwazyjna choroba pneumokokowa podlega obowiązkowi zgłaszania i rejestracji dopiero od 2005 roku [184]. Poniżej przedstawiono dane Państwowego Zakładu Higieny z lat 2005-2012 (dane z 29.02.2012 roku oraz wstępne dane z dnia 19.04.2013 roku) dotyczące liczby zachorowań (w kwartałach), zapadalności oraz liczby i odsetka osób hospitalizowanych w związku z chorobą wywołaną przez *Streptococcus pneumoniae*.

Tabela 7. Dane epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny z lat 2005-2012 [43], [44], [45], [46], [106], [107], [166].

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tysięcy	Hospitalizacja (n, %)
	I	II	III	IV			
Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inwazyjna - ogółem							
2012	106	94	46	118	364	0,94	361 (99,2%)
2011	80	92	42	118	332	0,87	331 (99,7%)
2010	107	116	45	96	364	0,95	364 (100%)
2009	72	83	52	67	274	0,72	274 (100%)
2008	82	67	51	73	273	0,72	272 (99,6%)
2007	63	79	48	81	271	0,71	267 (98,5%)
2006	53	52	40	69	214	0,56	210 (98,1%)
2005	45	51	31	48	175	0,46	165 (94,3%)
Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inwazyjna – zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu							
2012	42	36	19	44	141	0,37	141 (100%)
2011	48	52	20	50	170	0,45	170 (100%)
2010	55	55	28	42	180	0,47	180 (100%)
2009	42	49	37	35	163	0,43	163 (100%)
2008	50	37	26	38	151	0,40	151 (100%)
2007	38	52	27	44	161	0,42	160 (99,4%)
2006	29	30	26	34	119	0,31	119 (100%)
2005	33	36	16	26	111	0,29	111 (100%)
Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inwazyjna – posocznica							
2012	64	49	27	67	207	0,54	206 (99,5%)
2011	37	44	12	48	141	0,37	141 (100%)
2010	45	64	17	46	172	0,45	172 (100%)
2009	35	40	20	35	130	0,34	130 (100%)
2008	34	30	22	30	116	0,30	116 (100%)
2007	20	24	17	30	91	0,24	91 (100%)
2006	18	14	13	25	70	0,18	69 (98,6%)
2005	5	15	5	14	39	0,10	39 (100%)
Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inwazyjna – zapalenie płuc							

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tysięcy	Hospitalizacja (n, %)
	I	II	III	IV			
2012	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
2011	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
2010	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
2009	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
2008	19	21	17	21	78	0,20	77 (98,7%)
2007	17	18	13	26	74	0,19	71 (95,9%)
2006	13	12	9	20	54	0,14	53 (98,1%)
2005	9	9	10	12	40	0,10	35 (87,5%)
Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inwazyjna – inna określona i nieokreślona							
2012	32	22	13	28	95	0,25	93 (97,9%)
2011	16	14	14	39	83	0,22	82 (98,8%)
2010	19	17	7	20	63	0,16	63 (100%)
2009	4	10	5	4	23	0,06	23 (100%)
2008	21	22	17	21	81	0,21	80 (98,8%)
2007	-	-	1	1	2	0,005	2 (100%)
2006	4	5	-	1	10	0,026	8 (80,0%)
2005	5	-	1	1	7	0,018	2 (28,6%)

b.d. – brak danych w publikacji.

W ostatnich latach (2010 - 2012 rok) wzrosła liczba zarejestrowanych przypadków chorób wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, co wiąże się prawdopodobnie z faktem, że przypadki zachorowań są częściej zgłaszane. Zmieniła się również definicja choroby inwazyjnej wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae*, od stycznia 2008 roku musi być spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów: izolacja *Streptococcus pneumoniae* z miejsca, które w warunkach prawidłowych jest jałowe lub wykrycie kwasu nukleinowego *Streptococcus pneumoniae* z miejsca, które w warunkach prawidłowych jest jałowe lub wykrycie antygenu *Streptococcus pneumoniae* z miejsca, które w warunkach prawidłowych jest jałowe [150], [151], [152], [168].

W ostatnich latach prowadzone są również badania epidemiologiczne w celu oszacowania częstości zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową, jak i rozpowszechnienia poszczególnych serotypów pneumokokowych, oraz ocena ich wrażliwości na antybiotyki. Pierwsze z badań epidemiologicznych przeprowadzone w latach 2003-2004 objęło swoim zasięgiem teren 5 z 16 województw Polski, dotyczyło zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową oraz częściowo definiowało szczepy pneumokoków odpowiedzialne za tę chorobę [42].

Tabela 8. Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia z lat 2003-2004 [42].

Wiek dzieci	Schorzenia	Zapadalność	Serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> odpowiedzialne za wywołanie choroby
0.-59. miesiąc życia	Inwazyjna choroba pneumokokowa, ogółem	17,6/100 000/rok	3., 6A., 6B., 7F., 8., 14., 15B., 17F., 18C., 22F., 23F.
	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	3,8/100 000/rok	6B., 7F., 8., 14., 15B., 18C., 23F.
0.-23. miesiąc życia	Inwazyjna choroba pneumokokowa, ogółem	19/100 000/rok	6A., 6B., 7F., 8., 14., 17F., 18C., 22F., 23F.
	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	4,1/100 000/rok	6B., 7F., 8., 14., 23F.
24.-59. miesiąc życia	Inwazyjna choroba pneumokokowa, ogółem	5,8/100 000/rok	3., 6B., 14., 15B., 18C., 23F.
	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1,2/100 000/rok	6B., 15B., 18C., 23F.

W badaniu [42] wykazano, że częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji dzieci w wieku 0-5 lat wynosi 17,6 przypadków na 100 000 osobo-lat. Częstość ta jest wyższa w populacji dzieci młodszych (do 23. miesiąca życia: 19 przypadków na 100 000 osobo-lat) niż w populacji dzieci starszych (24.-59. miesiąc życia: 5,8 przypadków na 100 000 osobo-lat) [42]. Podobną

korelację obserwowano również w odniesieniu do występowania zapalenia opon mózgowych. Śmiertelność spowodowaną wystąpieniem pneumokokowego zapalenia mózgu określono na 3,4%, przy ogólnej śmiertelności ustalonej na poziomie 0,7% [42].

W latach 2006-2009 Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) zgromadził 729 izolatów *Streptococcus pneumoniae*, pochodzących od pacjentów z rozpoznaną inwazyjną chorobą pneumokokową z 16 województw Polski [109]. Natomiast, w 2010 roku KOROUN zgromadził 268 izolatów *Streptococcus pneumoniae* pochodzących od pacjentów z rozpoznaną inwazyjną chorobą pneumokokową i hospitalizowanych we wszystkich województwach Polski [117]. Na stronach KOROUN przedstawiono także wybrane dane dotyczące IChP w Polsce w latach 2006-2011 [167], które omówiono również w tabelach poniżej.

Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na IChP dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia z lat 2006-2010 [109], [117].

Grupa wiekowa	Roczny wskaźnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową na 100 000 osób				
	2006 rok	2007 rok	2008 rok	2009 rok	2010 rok
<2 lat	1,38	2,15	3,86	3,39	5,17
2-4 lata	0,57	1,32	1,49	2,44	2,14
0-4 lat	0,90	1,66	2,48	2,85	3,43
Cała populacja (0-75+ lat)	0,23	0,38	0,59	0,85	0,78

Na podstawie danych zgromadzonych przez KOROUN roczny wskaźnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wyniósł 3,39/ 100 000 osób w grupie dzieci poniżej 2. roku życia i 2,44/ 100 000 osób w grupie dzieci w wieku 2-5 lat w 2009 roku [109]. W 2010 roku ponownie stwierdzono, że największa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową dotyczy dzieci poniżej 5. roku życia i wynosi 3,43/ 100 000 osób. W populacji dzieci poniżej 2. roku życia wskaźnik ten wynosił 5,17/ 100 000 osób. Podobnie, w roku 2011 największą zapadalność na IChP stwierdzono w populacji dzieci poniżej 2. roku życia [167]. Większą zapadalność niż przeciętna obserwowano również u osób powyżej 60 roku życia - 1,37/ 100 000 osób [117].

Tabela 10. Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej ze szczególnym uwzględnieniem dzieci poniżej 5. roku życia w roku 2011 [167].

Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce	Grupa wiekowa			
	<2 lat	2-4 lata	0-4 lat	Cała populacja (0-75+ lat)
rok 2011*	~3,50	~2,70	3,00	~0,90

* na 100 000 przypadków, dane szacunkowe, odczytane na podstawie wykresu. ~ około.

Dane KOROUN wskazują, że w roku 2011 wskaźnik śmiertelności z powodu zakażenia pneumokokami wynosił około 11 przypadków na 100 000 osób w grupie dzieci poniżej 2. roku życia, podczas gdy w grupie wiekowej od 2 do 4 lat nie obserwowano w Polsce zakażeń pneumokokowych zakończonych zgonem [167].

Badanie epidemiologiczne [109] potwierdziło, że jedną z najbardziej zagrożonych grup są dzieci w wieku do 5. roku życia. Współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej wyniósł 15,0% ogółem i największy był w grupie osób w wieku co najmniej 65 lat (59,0%), a u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia wyniósł 25,0%. Najgroźniejsza okazała się bakteremia/ sepsa – wskaźnik śmiertelności wyniósł 53,3%, w przypadku zapalenia płuc z bakterią/ sepsą – wskaźnik wyniósł 26,9% [109]. W 2010 roku współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej wyniósł 22,7% ogółem i podobnie jak poprzednio największy był w grupie osób w podeszłym wieku, co najmniej 65 lat (41,9%), a u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia wyniósł 4,0% [117]. Największy współczynnik śmiertelności raportowano u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych z posocznicą (32,0%) oraz z posocznicą (31,0%) w porównaniu z pacjentami z ograniczonym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (21,8%) i z zapaleniem płuc bez posocznicy (7,7%) [117].

Powyższe wyniki potwierdzają dane uzyskane w latach 2000-2008 w województwie małopolskim. Stwierdzono 28 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w wieku 1. miesiąc – 14. lat, głównie przebiegających w postaci neuroinfekcji, rzadziej zapalenia płuc i posocznicy [113].

Zbliżone wyniki uzyskał również w latach 2008-2009 Wysocki i wsp., szacując, że ogólna częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia w jego badaniu wyniosła 11,9/ 100 000, a u dzieci od 28. doby życia do 24. miesiąca życia 20,1/ 100 000. Największa zachorowalność dotyczyła dzieci między 6. a 12. miesiącem życia (29,6/ 100 000) [48], [111]. Natomiast, ogólna częstość występowania zapalenia płuc wyniosła 1 888,7/ 100 000, a zapalenie płuc potwierdzonego prześwietleniem – 657,3/ 100 000. Największy odsetek zachorowań na zapalenie płuc stwierdzono u dzieci w wieku od 28. dnia życia do 6. miesiąca życia, odpowiednio: 5 026,1/ 100 000 i 1 721,7/ 100 000 [111].

Ocenia się jednak, że powyższe dane mogą być nawet kilkakrotnie niedoszacowane, ponieważ opierają się one na wynikach posiewów krwi, a więc nie uwzględniają tych dzieci, u których nie pobrano materiału na posiew (w Polsce wykonywanie posiewów jest wciąż rzadkie, a jeśli jest już wykonywane to dopiero wówczas, gdy antybiotykoterapia nie przynosi spodziewanych efektów) lub zrobiono to już po rozpoczęciu podawania antybiotyku, aby nie opóźnić leczenia ratującego życie. Ponadto, u znacznego odsetka pacjentów, zakażenie inwazyjne poprzedzone jest zlokalizowanym zakażeniem, np. w obrębie dróg oddechowych, które jest leczone antybiotykami. Po wcześniejszym podaniu antybiotyku wynik badania może nie wykazać już obecności pneumokoka, mimo że był on przyczyną zakażenia, z wyjątkiem izolatów opornych na zastosowane leczenie. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania pneumokokowego zapalenia płuc są szacunkowe i niedokładne, ponieważ dostępne są jedynie dane dotyczące osób hospitalizowanych (brak natomiast dokładnych danych dotyczących częstości występowania schorzenia w warunkach pozaszpitalnych) [49]. O

niedoszacowaniu polskich danych świadczy również fakt, że 39,6% inwazyjnych zakażeń pneumokokowych stanowią te zlokalizowane w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, co jest wynikiem bardziej jednoznacznego ich rozpoznawania oraz raportowania przypadków wystąpienia (podczas gdy w innych krajach stanowią one 4-8% wszystkich zakażeń inwazyjnych [136], [137], [114]). Skuteczniejsze jest również monitorowanie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, ponieważ wcześniej zgłaszano głównie przypadki śmiertelne, a obecnie rejestrowane są również przypadki o łagodniejszym przebiegu. Dlatego wszystkie dane są zaniżone w stosunku do rzeczywistej liczby zakażeń pneumokokowych [110], [117]. Potwierdzają to również szacunkowe dane WHO (2010 rok), według których rocznie w Polsce na inwazyjną chorobę pneumokokową zapada 25 razy więcej dzieci, tj. od 11 666 do 14 565 dzieci, z których od 28 do 71 umiera (cytowane za Bernatowska 2010 [86]). Tak istotne niedoszacowanie wynika m.in. ze wspomnianego niepobierania przez lekarzy materiału do badań bakteriologicznych [86].

Dane przedstawione w badaniach [42], [109], [113], [117] są zbliżone do danych europejskich, jednak znacznie niższe niż dane amerykańskie, czego przyczyną jest głównie różnica wynikająca z istniejącej praktyki klinicznej (znacznie częstsze pobieranie posiewów krwi przy wysokiej gorączce w Stanach Zjednoczonych niż w Europie, a zwłaszcza w Polsce) [21].

Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień z zastosowaniem szczepionki 7-walentnej, średnia roczna zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w populacji dzieci poniżej 2. roku życia wynosiła 44,4/100 000 w Europie oraz 167/100 000 w Stanach Zjednoczonych. Szacuje się, iż *Streptococcus pneumoniae* odpowiada za 30-50% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc dorosłych w Europie i Stanach Zjednoczonych [171].

W Europie zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w populacji ogólnej wynosi od 0,4 do 20 na 100 000, a u dzieci do lat dwóch od 1,7 do 174 na 100 000 [123]. Wskaźniki zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową (na 100 000 osób) w wybranych krajach europejskich przed wprowadzeniem masowych szczepień wynosiły: Szwecja – 10 u dzieci poniżej 2 lat i 5,8 u dzieci w wieku 2-5 lat [146]; Austria – 14,5 w grupie dzieci poniżej 2 lat i 13,7 w grupie dzieci poniżej 5 lat [140]; Niemcy – 16,7 w grupie dzieci do 1 roku i 4,4 w grupie dzieci w wieku 2-4 lat [141]; Finlandia – 23,5 w grupie dzieci poniżej 5 lat [145], Francja – 8,0 (pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) i 21,8 (bakteremia) u dzieci poniżej 2 lat [139], Holandia - 8,2 u dzieci poniżej 5 lat [142], Norwegia – 35,86 w grupie dzieci poniżej 5 lat [144], Portugalia – 55 u dzieci poniżej 1 roku i 67 u dzieci w wieku 1-5 lat [138], Dania – 39,4 u dzieci poniżej 1 roku i 34,9 – dzieci poniżej 2 lat [147], w Anglii i Walii – 39,7 w grupie dzieci poniżej 1 roku [148], Grecja – 100 w grupie dzieci poniżej 5 lat [149]. Największy wskaźnik w Europie ma Belgia – 104,4 w grupie dzieci poniżej 2 lat [143], co najprawdopodobniej wynika z aktywnego sposobu poszukiwania i rejestrowania IChP, który jest zbliżony do amerykańskiego [21]. W Stanach Zjednoczonych jeszcze przed wprowadzeniem

obowiązkowych szczepień wskaźniki zapadalności na IChP wynosiły w 1998 roku dla dzieci poniżej 12. miesiąca życia i dzieci między 12.-23. miesiącem życia odpowiednio 165 i 203 na 100 000/ rok (zbliżone wskaźniki odnotowano również w roku 1999). Dla porównania te same wskaźniki dla wszystkich grup wiekowych i osób powyżej 65. roku życia wyniosły w tym czasie odpowiednio 24 i 61 na 100 000/ rok, co jednoznacznie wskazuje, że najbardziej zagrożoną grupą wiekową są dzieci poniżej 2. roku życia [21], [124]. W 2011 roku w Stanach Zjednoczonych (dane pochodzą z 10 stanów) zarejestrowano 36 850 przypadków (11,8/ 100 000) inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* w tym 4 250 zgonów (1,4/ 100 000) w całej populacji. Natomiast, w populacji dzieci odnotowano 88 przypadków IChP (21,0/ 100 000) i 4 zgony (0,96/ 100 000) w grupie dzieci poniżej 1. roku życia, 71 przypadków IChP (16,9/ 100 000) i 2 zgony (0,48/ 100 000) w grupie dzieci w wieku 1. roku życia oraz 108 przypadków IChP (8,3/ 100 000) i 3 zgony (0,23/ 100 000) w grupie dzieci w wieku 2-4 lat [125].

W Europie serotypami pneumokoków najczęściej odpowiedzialnymi za zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową są serotypy: 14., 6B., 19F. 23F. [112]. W Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Francji i Belgii odnotowano wzrost częstości występowania nowych serotypów: 1., 7F. i 19A. [211]. W innym badaniu przeprowadzonym w krajach Europy Zachodniej wykazano, że najczęściej identyfikowanymi serotypami pneumokoków były serotypy: 19A., 14., 6A., 19F. oraz rzadziej serotypy: 3., 6B., 22F., 15B. i 33F., w grupie dzieci w wieku poniżej 2. roku życia oraz serotypy: 1., 19A., 14., 6A., 23F., 19F., 5. oraz rzadziej serotypy: 9V., 22F., 18C., 19N., 38., 15C., w grupie dzieci w wieku 2-4 lat [210]. Natomiast, w krajach Europy Wschodniej (Chorwacja, Czechy, Grecja, Węgry, Litwa, Łotwa, Słowenia i Polska) najczęściej identyfikowanymi serotypami pneumokoków były serotypy: 14., 3., 6B., 4., w grupie dzieci w wieku poniżej 2. roku życia oraz serotypy: 14., 3., 9N., w grupie dzieci w wieku 2-4 lat [210].

W badaniu epidemiologicznym z lat 2003-2004 stwierdzono również, że serotypy odpowiedzialne za wystąpienie zapalenia opon mózgowych to: 6B., 14., 23F., 7F., 8. u dzieci młodszych (do 23. miesiąca życia) i 6B., 18C., 23F., 15B. u dzieci starszych (24.-59. miesiąc życia) [42].

W latach 2000-2008 w województwie małopolskim stwierdzono 28 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w wieku 1. miesiąc – 14. lat, a najczęstszymi izolowanymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* były: 14., 19F., 6B., 23F.; dziewięć szczepów (32,1%) wykazywało obniżoną wrażliwość na penicylinę. Współczynnik śmiertelności wyniósł 10,7%, a zgony były spowodowane serotypami: 19F., 23F., 6B. [113].

W latach 2006-2009 oraz w 2010 roku KOROUN zgromadził izolaty *Streptococcus pneumoniae*, pochodzące od pacjentów z rozpoznaną inwazyjną chorobą pneumokokową [109], [117]. W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych serotypów pneumokoków.

Tabela 11. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za wywołanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia w latach 2006-2009 [109] i w roku 2010 [117].

Serotyp	Odsetek izolatów <i>Streptococcus pneumoniae</i>						
	<2. roku życia [%]		2-4 lata [%]		0-4 lata [%]	Ogółem (0-75+ lat) [n (%)]	
	2006-2009	2010	2006-2009	2010	2006-2009	2006-2009	2010
14.	23,4	16,1	29,6	19,0	26,0	84 (11,6)	36 (12,5)
3.	3,9	6,5	5,6	14,3	4,6	84 (11,6)	33 (13,6)
1.	1,3	3,2	7,4	4,8	3,8	66 (9,1)	14 (5,3)
4.	2,6	0,0	b.d.	4,8	1,5	48 (6,6)	11 (4,2)
19F.	11,7	16,1	14,8	14,3	13,0	45 (6,2)	27 (10,2)
23F.	7,8	9,7	9,3	4,8	8,4	45 (6,2)	19 (7,2)
6B.	16,9	19,4	7,4	9,5	13,0	39 (5,4)	12 (4,5)
12F.	1,3	3,2	1,9	0,0	1,5	36 (5,0)	5 (1,9)
9V.	2,6	6,5	1,9	9,5	2,3	34 (4,7)	13 (4,9)
11A.	2,6	0,0	b.d.	0,0	1,5	19 (2,6)	7 (2,7)
18C.	b.d.	0,0	11,1	4,8	4,6	19 (2,6)	10 (3,8)
9N.	1,3	0,0	b.d.	0,0	0,8	19 (2,6)	7 (2,7)
7F.	6,5	0,0	b.d.	0,0	3,8	17 (2,3)	5 (1,9)
22F.	2,6	b.d.	b.d.	b.d.	1,5	16 (2,2)	b.d.
8.	2,6	0,0	b.d.	0,0	1,5	16 (2,2)	7 (2,7)
10A.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	15 (2,1)	b.d.
19A.	1,3	6,5	5,6	4,8	3,1	11 (1,5)	13 (4,9)
15B./C.	1,3	b.d.	3,7	b.d.	2,3	10 (1,4)	b.d.
20.	1,3	b.d.	b.d.	b.d.	0,8	8 (1,1)	b.d.
6A., 6C., 7C., 15A., 16F., 23A.	5,2	9,7 (6A)	1,9	0,0 (6A)	3,8	7 (1,0)	6 (2,3) (6A)
17F., 34.	2,6	b.d.	b.d.	b.d.	1,5	6 (0,8)	b.d.
38., NT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4 (0,6)	b.d.
6D., 13., 31., 33F., 35F.	1,3	b.d.	b.d.	b.d.	0,8	3 (0,4)	b.d.
10B., 28F., 35A. 35B.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2 (0,3)	b.d.
11B., 11F., 17A., 18F., 2., 24F., 25F., 37., 9L.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,1)	b.d.
Inne	b.d.	3,2	b.d.	9,5	b.d.	b.d.	39 (14,8)
Suma	77	b.d.	54	b.d.	131	725 (100)	266 (100)

NT – nietypowalny, b.d. – brak danych.

W grupie dzieci w wieku poniżej 5 lat najpowszechniej występowały serotypy: 14., 6B. i 19F. i były odpowiedzialne za 52,7% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w latach 2006-2009 [109]. Natomiast, w roku 2010 najczęściej identyfikowanymi serotypami u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia były serotypy: 14., 19F., 6B., 3., 23F., 9V. i odpowiadały za 73,1% wszystkich przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w tej grupie wiekowej [117].

Tabela 12. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za wywołanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2010 [108].

Serotyp pneumokoka	2006 rok	2007 rok	2008 rok	2009 rok	2010 rok	Suma
14.	4	7	12	11	10	44
19F.	1	5	4	7	9	26
6B.	2	5	6	4	8	25
23F.	b.d.	5	4	2	5	16
18C.	b.d.	1	2	3	1	7
4.	b.d.	b.d.	b.d.	2	1	3
9V.	1	1	b.d.	1	4	7
1.	2	b.d.	1	2	2	7
7F.	1	b.d.	2	2	b.d.	5
3	2	1	1	2	5	11

Serotyp pneumokoka	2006 rok	2007 rok	2008 rok	2009 rok	2010 rok	Suma
19A.	b.d.	1	b.d.	3	3	7
6A.	b.d.	b.d.	1	2	3	6
12F.	b.d.	b.d.	1	1	1	3
8.	1	b.d.	1	b.d.	b.d.	2
11A.	b.d.	b.d.	b.d.	2	b.d.	2
15C.	b.d.	b.d.	2	b.d.	b.d.	2
17F.	b.d.	b.d.	1	1	b.d.	2
22F.	b.d.	b.d.	1	1	b.d.	2
10A.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1	1
15A.	b.d.	b.d.	1	b.d.	b.d.	1
15B.	1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1
20.	1	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1
23A.	b.d.	b.d.	b.d.	1	b.d.	1
6C.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1	1
6D.	b.d.	b.d.	b.d.	1	b.d.	1
9N.	b.d.	1	b.d.	b.d.	b.d.	1
NT	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1	1
Suma	16	27	40	48	55	186

NT – nietypowalny, b.d. – brak danych.

Serotypy pneumokoków odpowiedzialne za zgony dzieci poniżej 5. roku życia w latach 2006-2010 to: 19F. (3 zgony), 6B. (2 zgony) oraz 17F., 19A., 20., 22F., 6A., 7F. (po jednym zgonie) [108].

Tabela 13. Rozkład serotypów dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie badania Grzesiowskiego i wsp. z lat 2003-2004 [42].

Szczepionka	Rozpowszechnienie serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> występujących w szczepionkach (n/N)	Rozpowszechnienie serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> występujących w szczepionkach oraz serotypów strukturalnie podobnych* do nich (n/N)
PCV7 (Prevenar®)	73,1% (19/26)	76,9% (20/26)
PHiD-CV (Synflorix®)	76,9% (20/26)	80,8% (21/26)

* serotypy strukturalnie podobne – serotypy pneumokoków wykazujące podobieństwo w budowie antygenów otoczkowych.

W badaniu wykazano, że rozpowszechnienie serotypów *Streptococcus pneumoniae* uwzględnionych w szczepionce 7-walentnej wynosi 73,1% [42]. Serotypy występujące w szczepionce PHiD-CV odpowiadały za 76,9% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci poniżej 5. roku życia [42]. Najczęściej występującymi serotypami były: 14., 6B., 23F. i 18C. W ramach wspomnianego badania zaobserwowano tylko 1 przypadek zgonu z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez serotyp 23F. *Streptococcus pneumoniae* uwzględniony w szczepionkach PCV7 i PHiD-CV [42].

Tabela 14. Pokrycie szczepionkowe u dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2010 [108].

Szczepionka	2006 rok	2007 rok	2008 rok	2009 rok	2010 rok	Suma
PHiD-CV (Synflorix®)	68,8%	88,9%	77,5%	70,8%	72,7%	75,3%
PCV13 (Prevenar 13®)	81,3%	96,3%	82,5%	85,4%	92,7%	88,2%

Pokrycie szczepionkowe w roku 2010 oszacowano odpowiednio na: 71% i 94% u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia dla szczepionek PHiD-CV i PCV13 oraz 71% i 90% u dzieci w wieku 2-4 lat [108]. Szacuje się również, że redukcja liczby zakażeń wywołanych przez pneumokoki z obniżoną wrażliwością na penicylinę (MIC<0,06 mg/L) po zastosowaniu szczepionki przeciw pneumokokowej

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

wyniesie 81,5% w przypadku szczepionki 10-walentnej oraz 98,8% w przypadku szczepionki 13-walentnej, we wszystkich grupach wiekowych w oparciu o dane z 2010 roku [108].

W badaniu [109] oceniono również pokrycie szczepionkowe w odniesieniu do wszystkich przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz w populacji dzieci do 5. roku życia, z uwzględnieniem przypadków choroby zakończonych zgonem. Dane w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Pokrycie szczepionkowe w odniesieniu do zarejestrowanych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2009 [109].

Szczepionka	Pokrycie szczepionkowe w całej populacji (%)		Pokrycie szczepionkowe w populacji dzieci poniżej 5. roku życia (%)	
	Przypadki IChP ogółem	Przypadki IChP zakończone zgonem	Przypadki IChP ogółem	Przypadki IChP zakończone zgonem
PCV7 (Prevenar®)	43,3	39,4	68,7	44,4
PHiD-CV (Synflorix®)	54,8	41,4	76,3	55,6
PCV13 (Prevenar 13®)	68,8	58,6	86,3	66,7

Pokrycie szczepionkowe w roku 2010 oszacowano odpowiednio na: 68,7%, 76,3% i 86,3% u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia dla szczepionek PCV7, PHiD-CV i PCV13 w oparciu o dane z lat 2006-2009 [109]. Natomiast, pokrycie szczepionkowe w roku 2010 oszacowano odpowiednio na: 57,9% i 75,4% w całej populacji oraz na 71,0% i 93,5% u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia i na 71,2% i 92,3% u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia dla szczepionek PHiD-CV i PCV13 w oparciu o dane z roku 2010 [117].

Tabela 16. Spodziewane zmniejszenie zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową i współczynnika śmiertelności po zastosowaniu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom w Polsce w 2010 roku na podstawie danych KOROUN [117].

Szczepionka	Zapadalność na IChP/100 000			Współczynnik śmiertelności (%)		
	<2 lat	2-4	0-4	<2 lat	2-4	0-4
Brak szczepienia	3,73	1,87	2,66	3,2	5,3	4,0
PHiD-CV (Synflorix®)	1,08	0,53	0,77	3,2	0,0	2,0
PCV13 (Prevenar 13®)	0,24	0,18	0,20	0,0	0,0	0,0

Spodziewane zmniejszenie zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową po zastosowaniu szczepień przeciw pneumokokowych jest wyraźne w porównaniu do braku szczepienia. Ponadto, powyższe oszacowania wskazują, że szczepienie szczepionką PCV13 mogłoby zredukować do 0 współczynnik śmiertelności u dzieci w grupach wiekowych: poniżej 2 lat, od 2 lat do 4 lat oraz do 4 lat, natomiast szczepionka PHiD-CV mogłoby zredukować do 0 współczynnik śmiertelności u dzieci w wieku od 2 lat do 4 lat i zmniejszyć go o połowę w grupie dzieci w wieku do 4 lat w porównaniu do braku szczepienia [117].

Obniżoną wrażliwość na penicylinę cechowało 30,7% izolatów *Streptococcus pneumoniae*; najczęściej szczepów należało do serotypu 14. (28,4%), 19A. (13,6%) i 23F. (11,1%). Obniżoną wrażliwość na cefotaksym wykazało 14,8% izolatów, na chloramfenikol - 8,0% izolatów, na meropenem - 6,1%

izolatów. Ponadto, stwierdzono również oporność na meropenem 5,7% izolatów, na erytromycynę – 36,7% izolatów, na klindamycynę – 29,9% izolatów, na tetracykliny – 30,7% izolatów, na kotrimoksazol 34,5% izolatów. Wszystkie izolaty były wrażliwe na: rifampicynę i wankomycynę. Niewrażliwość na antybiotyki była szczególnie rozpowszechniona wśród szczepów izolowanych od dzieci poniżej 2. roku życia. Dodatkowo, oszacowano, że szczepionka PHiD-CV zapobiegłaby 81,5%, a szczepionka PCV13 – 98,8% zakażeń wywołanych przez pneumokoki z obniżoną wrażliwością na penicylinę [117].

W badaniu przeprowadzonym w Polsce, w Kielcach w latach 2006-2008 oceniano częstość hospitalizacji spowodowanych radiologicznie potwierdzonym zapaleniem płuc u dzieci w wieku 0-1 lat oraz w wieku 2-4 lata **przed i po wprowadzeniu na masową skalę nieodpłatnej szczepionki PCV7 w schemacie 2+1**. Przed wprowadzeniem szczepionki przeciw pneumokokowej (lata 2004-2005) częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u dzieci oszacowano odpowiednio na: 41,32/ 1000 oraz 6,11/ 1000, natomiast po wprowadzeniu szczepionki na: 15,00/ 1000 i 4,73/ 1000 w 2007 roku oraz 13,51/ 1000 i 3,85/ 1000 w 2008 roku. Zatem, zanotowano 65% spadek częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u dzieci w wieku 0-1 lat i 23% spadek u dzieci w wieku 2-4 lata w 2007 roku [101]. **Zanotowano również pośredni efekt masowych szczepień dzieci szczepionką przeciw pneumokokową, ponieważ w innych grupach wiekowych stwierdzono również spadek zachorowań na zapalenie płuc.** W grupie w wieku od 0 do 29 lat spadek zapadalności wyniósł 48% (z 2,8/ 1000 w 2005 roku do 1,5/ 1000 w 2009 roku; $p=0,0495$), a w grupie wiekowej powyżej 65. roku życia zapadalność spadła o 45% (z 19/ 1000 w 2005 roku do <11/ 1000 w 2009 roku, $p=0,0437$). Istotnej statystycznie redukcji zapadalności nie stwierdzono w grupach wiekowych 30-49 lat ($p=0,229$) i 50-64 lat ($p=0,588$). Uzyskane w badaniu wyniki wskazują na populacyjną skuteczność masowych szczepień [131].

Masowe szczepienia szczepionką PCV7 prowadzone w Stanach Zjednoczonych od 2000 roku również wykazały wśród zaszczepionych dzieci istotny spadek zachorowalności na zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce, a także wyraźny spadek nosicielstwa tych serotypów [132], [133], [160], [161]. Zaobserwowano również zmniejszenie częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę na rzecz pneumokoków wrażliwych na antybiotyki z 15% w 2000 roku do 5% w 2003 roku [161], a w badaniu [160] stwierdzono istotną redukcję izolatów niewrażliwych na penicylinę z 32,0% w 1998 roku do 19,4% w 2003 roku, ale istotny wzrost do 30,1% w 2005 roku. Zmniejszyła się także transmisja szczepów (w tym szczepów opornych) na osoby nieszczepione, wśród których również zaobserwowano znamienne spadki zachorowalności na zakażenia pneumokokowe (pokolenie powyżej 60. roku życia, chorzy zakażeni wirusem HIV, wcześniaki i noworodki urodzone o czasie); zjawisko to jest określane mianem odporności grupowej (populacyjnej) [1], [64], [121], [130], [161].

Podsumowując, wprowadzenie do masowego użytku immunogennej i bezpiecznej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej przyniosło szereg wymiernych, zarówno zdrowotnych, jak i ekonomicznych korzyści [1], [21], [64], [101], [121], [130], [131], [132], [133]. Do najważniejszych (zgodnie z opinią autora referencji [21]) należą m.in.:

- ponad 95% spadek częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci szczepionych oraz mniej wyrażony, ale także istotny w populacji nieszczepionej (noworodki i niemowlęta do 90. dnia życia, dzieci nieszczepione do 5. roku życia, dzieci powyżej 5. roku życia, młodzież, dorośli i osoby w podeszłym wieku – tzw. efekt zbiorowiskowy/ populacyjny),
- istotna redukcja hospitalizacji u dzieci poniżej 2. roku życia z powodu zapalenia płuc (>39%),
- istotne zmniejszenie częstości występowania zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie (>40%),
- ponad 40% spadek częstości wizyt ambulatoryjnych oraz zalecanych antybiotykoterapii spowodowanych ostrym zapaleniem ucha środkowego [21].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych analiz dotyczących wpływu szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV7 na epidemiologię zakażeń *Streptococcus pneumoniae* **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdza, że wprowadzenie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom do programów szczepień ochronnych dzieci powinno być zadaniem priorytetowym.** Szczególnie dotyczy to krajów, w których śmiertelność dzieci poniżej 5. roku życia kształtuje się na poziomie 50/ 100 000 mieszkańców lub przekracza ogółem 50 000 przypadków zgonów dzieci rocznie [65], [118]. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 roku wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2. roku życia [173].

2.5. Oporność na antybiotyki

W ostatnich latach coraz większym problemem staje się oporność pneumokoków (*Streptococcus pneumoniae*) na różne grupy antybiotyków, co znacznie utrudnia leczenie chorób zakaźnych wywoływanych przez te patogeny [1], [16], [100], [110]. Nadmierne i nieprawidłowe stosowanie antybiotyków prowadzi do nieskuteczności leczenia lekami, które w przeszłości skutecznie likwidowały proces chorobowy [19]. Problem lekooporności może nie tylko istotnie utrudniać leczenie zakażeń o tej etiologii, ale również istotnie zwiększać jego koszty [1], [110].

Drobnoustroje chorobotwórcze wytwarzają oporność na środki przeciwbakteryjne w wyniku doboru naturalnego. Kiedy populacja bakterii wystawiona zostanie na działanie antybiotyku, wrażliwe drobnoustroje obumrą, a zostaną jedynie te osobniki, które są odporne na działanie leku. Uodparnianie się bakterii na antybiotyki to naturalny, niemożliwy do zahamowania proces, nasilony głównie przez

nadużywanie i nieprawidłowe stosowanie środków przeciwbakteryjnych, które stymulują rozwój oporności drobnoustrojów oraz zwiększają ryzyko kolonizacji szczepem opornym. Zachorowania na skutek zakażeń szczepami opornymi to zjawisko narastające [19], [96], [109], [110].

Wskaźnik szczepów antybiotykoopornych izolowanych od niemowląt i małych dzieci wynosi od 15% do ponad 50% i stale wzrasta [47]. Największym problemem jest narastanie oporności pneumokoków na penicylinę. Oporność na penicylinę dotyczy pneumokoków izolowanych od chorych dzieci i dorosłych leczonych w szpitalach, a także w warunkach ambulatoryjnych. Tendencję zwyżkową można zaobserwować również w Polsce, gdzie udział szczepów opornych na penicylinę wrósł z około 12% w roku 1996, do około 18% w roku 1999 i 25,7% w roku 2002, by w roku 2006 osiągnąć już około 30% [16], [97]. Obniżoną wrażliwość na penicylinę cechowało 30,7% izolatów *Streptococcus pneumoniae*, a na cefotaksym wykazało 14,8% izolatów, na chloramfenikol - 8,0% izolatów, na meropenem - 6,1% izolatów. Ponadto, stwierdzono również oporność na meropenem 5,7% izolatów, na erytromycynę – 36,7% izolatów, na klindamycynę – 29,9% izolatów, na tetracykliny – 30,7% izolatów, na kotrimoksazol 34,5% izolatów. Niewrażliwość na antybiotyki była szczególnie rozpowszechniona wśród szczepów izolowanych od dzieci poniżej 2. roku życia [117], [113]. Wśród pneumokoków pojawiła się oporność również na nowe fluorochinony oraz narasta oporność na cefalosporyny III generacji (ceftriakson i cefotaksym) i meropenem – antybiotyki „ostatniej szansy” zwłaszcza w leczeniu zakażeń inwazyjnych. Oszacowano, że aż 37% izolowanych w Polsce pneumokoków z zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest opornych na penicylinę. Pneumokoki wykazują także bardzo dużą oporność na wszystkie makrolidy (szczepy izolowane z dolnych dróg oddechowych były odporne prawie w 60% w 2010 roku) [165]. W krajach takich jak: Francja, Włochy, Hiszpania, Portugalia, wskaźnik szczepów niewrażliwych na penicylinę wynosi 30-50%. Alarmujące dane dotyczą również makrolidów – są kraje, w których oporność przekracza 70% (Wietnam, Korea, Japonia, Tajwan). Pojawiają się już także szczepy tolerujące wankomycynę [16].

Wydaje się zatem, że **w związku z narastającą opornością pneumokoków na antybiotyki pojawia się potrzeba profilaktyki**. Jednak nie jest to proste przedsięwzięcie, ponieważ w przypadku pneumokoków wyróżnia się około 90 serotypów [1], [15], [16], [17], [20], [50], [64], [65], z których blisko 1/3 może przyczyniać się do powstawania chorób inwazyjnych [16].

2.6. Diagnostyka zakażeń pneumokokowych

Zakażenie inwazyjne występuje wówczas, gdy we krwi lub innych fizjologicznie jałowych płynach ustrojowych chorego stwierdzono drobnoustroje chorobotwórcze. Podstawą rozpoznania zakażenia *Streptococcus pneumoniae* jest wykazanie obecności bakterii w barwionym metodą Grama preparacie bezpośrednim, w którym pneumokok ma postać pojedynczego ziarenka, dwoinki lub łańcuchów różnej

długości. Jest wymagający, dlatego najlepiej wyrasta na agarze z krwią w środowisku beztlenowym lub 5% dwutlenku węgla [47], [50], [186], [187].

Szybkie metody wykrywania antygenów są klinicznie nieprzydatne, poza przypadkami wstępnego rozpoznania etiologii zakażenia inwazyjnego. np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, szybkim testem lateksowym. Szybkie testy lateksowe pozwalają na wykrywanie w materiale klinicznym (płyn mózgowo-rdzeniowy, surowica, mocz) antygenów specyficznych dla najczęstszych czynników etiologicznych ostrych, pozaszpitalnych, bakteryjnych zakażeń inwazyjnych, w tym również pneumokoków. Testy lateksowe są metodą przesiewową i służą jedynie do wstępnej diagnostyki mikrobiologicznej. W przypadku podejrzenia zakażeń pneumokokowych zawsze należy wykonać posiew i oznaczyć antybiogram wyhodowanych bakterii lub zastosować inne metody diagnostyczne, takie jak PCR lub przygotowanie preparatu [110], [186], [187].

2.7. Leczenie zakażeń pneumokokowych

Podstawą leczenia zakażeń pneumokokowych jest antybiotykoterapia i żadne czynności diagnostyczne nie mogą być powodem opóźnienia wdrożenia odpowiedniej terapii. W przypadku zakażeń inwazyjnych obowiązuje hospitalizacja [50]. Przy rozpoznaniu zakażenia wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* wykazującego wrażliwość na penicylinę zalecane jest zastosowanie benzylpenicyliny. W przypadku obniżonej wrażliwości na penicylinę należy zastosować leczenie cefotaksymem lub ceftriaksonem, a kiedy występuje oporność na cefalosporyny do terapii należy włączyć wankomycynę. W razie uczulenia na leki beta-laktamowe można zastosować wankomycynę oraz rifampicynę lub meropenem czy chloramfenikol. Ze względu na rosnący udział zakażeń pneumokokami opornymi na penicylinę proponowane leczenie obejmuje cefotaksym lub ceftriakson i wankomycynę w przypadku bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, u niemowląt między 1.-3. miesiącem życia rozważana może być również ampicylina [110]. U dzieci ze zdiagnozowanym pozaszpitalnym zapaleniem płuc rekomendowane jest stosowanie amoksycyliny lub ampicyliny skutecznych wobec *Streptococcus pneumoniae* lub wcześniej wspomnianych cefotaksymu lub ceftriaksonu [96]. Czas trwania antybiotykoterapii powinien wynosić od 7 do 14 dni [96], [110].

2.8. Profilaktyka – szczepienia przeciw pneumokokowe

Pierwotną ideą stworzenia i wprowadzenia skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej była ochrona przed inwazyjną chorobą pneumokokową zwłaszcza młodszych dzieci (poniżej 5. roku życia). Najważniejszym mechanizmem obronnym w walce z pneumokokami jest zsyntetyzowanie specyficznych dla poszczególnych serotypów przeciwciał opsonizujących. **Układ odpornościowy dzieci poniżej 2. roku życia jest niedojrzały i nie jest zdolny do syntezy przeciwciał przeciw antygenom niezależnym od limfocytów T, czyli także przeciw antygenom**

polisacharydowym otoczki pneumokoka. W związku z tym stało się konieczne opracowanie szczepionki immunogennej u dzieci poniżej 2. roku życia, i która pokrywałaby swym spektrum większość szczepów określanych jako inwazyjne, które często są także serotypami o najszerszej oporności na antybiotyki. **Szczepionki przeciw pneumokokowe skoniugowane z nośnikiem białkowym** spełniają takie zadanie, ponieważ **nośnik białkowy stymuluje odporność zależną od limfocytów T, która jest już rozwinięta u niemowląt, a także pamięci odpornościowej** uruchamianej w czasie stosowania dawki uzupełniającej oraz w przypadku ponownego zakażenia [1], [15], [16].

Szybkie rozpoznanie inwazyjnego zakażenia pneumokokowego i włączenie odpowiedniego leczenia są niezwykle istotne. **Szczepienia są jedynym dostępnym sposobem zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zwłaszcza w sytuacji postępującej oporności na powszechnie stosowane antybiotyki** [64], [65]. Obniżona wrażliwość na penicylinę dotyczy serotypów: 6B., 9V., 14., 19A., 19F., 23F., a oporność wielolekowa dotyczy grup: 19. i 23. [64], [117].

W kontekście szczepionek pneumokokowych Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca, by wszystkie szczepionki przeznaczone do interwencji w zakresie zdrowia publicznego na dużą skalę spełniały następujące warunki:

- powinny charakteryzować się określoną jakością,
- muszą być bezpieczne i w istotny sposób zapobiegać chorobie, przeciwko której są skierowane, w populacji docelowej,
- powinny być łatwo dostosowywane do schematów szczepień w pediatrycznych Programach Szczepień Ochronnych, jeśli będą stosowane u niemowląt lub małych dzieci,
- nie powinny istotnie interferować z odpowiedzią odpornościową na inne szczepionki podawane jednocześnie,
- ich formułacja powinna być dostosowana do powszechnych wymogów i ograniczeń technicznych w zakresie termostabilności (czyli warunków przechowywania w chłodni i okresu ich ważności),
- cena szczepionek powinna być odpowiednia dla poszczególnych rynków [2], [3], [65].

Obecność ponad 90 serotypów *Streptococcus pneumoniae* powoduje, że szczepionki (poliwalentne) zawierają jedynie antygeny polisacharydów serotypów najczęściej odpowiedzialnych za zakażenia, zwłaszcza inwazyjne [1], [51].

Tabela 17. Sytuacje, w których wskazane i przeciwwskazane jest szczepienie przeciw *Streptococcus pneumoniae* [1], [51], [63], [188].

Wskazanie do szczepień	Przeciwwskazanie do szczepień
<ul style="list-style-type: none"> - wiek powyżej 65. roku życia i poniżej 5. roku życia, - czynnościowa lub anatomiczna asplenia (m.in. hemoglobinopatie, stan po splenektomii), - pierwotne i nabyte niedobory odporności (m.in. choroby nowotworowe, stan po przeszczepie narządów lub szpiku, zakażenie HIV, leczenie steroidowe lub immunosupresyjne), - przewlekłe choroby nerek i zespół nerczycowy, przewlekłe choroby układu 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na składniki szczepionki, - ostre stany chorobowe i/lub zaostrzenie choroby przewlekłej, - ciąża (nieznany wpływ szczepień na płód), - przebyte zakażenia pneumokokowego spowodowanego serotypem zawartym w szczepionce w ciągu ostatnich 5 lat (dotyczy PPV23).

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Wskazanie do szczepień	Przeciwwskazanie do szczepień
<p>krażenia i układu oddechowego, przewlekłe choroby wątroby, choroby metaboliczne (cukrzyca), wady ośrodkowego układu nerwowego (obecność wrodzonych lub pourazowych przetok płynu mózgowo-rdzeniowego), choroby gastrologiczne, choroby autoimmunizacyjne,</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba Hodgkin'a, białaczki, - choroba alkoholowa, - implant ślimakowy, <p>- wcześniactwo (zmniejszona ilość przeciwciał przeciwko <i>S. pneumoniae</i> pochodzących z transferu przezłożyskowego).</p>	

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013 [91] szczepienia obowiązkowe (finansowane ze środków publicznych) osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom w dawkach i cyklu szczepień według wskazań producenta danej szczepionki (szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia uodpornienia):

A. osobom narażonym w sposób szczególny na zakażenie:

- dzieciom od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia:
 - po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,
 - zakażonym HIV,
 - po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego;
- dzieciom od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorującym na:
 - przewlekłe choroby serca,
 - schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną,
 - asplenię wrodzoną, dysfunkcje śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym,
 - przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy,
 - pierwotne zaburzenia odporności,
 - choroby metaboliczne, w tym cukrzycę,
 - przewlekłe choroby płuc w tym astmę,
- dzieciom od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia urodzonym przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonym z masą urodzeniową poniżej 2 500 g.

Program Szczepień Ochronnych na rok 2013 uwzględnia szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* również w grupie szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków publicznych [91]. Szczepienia zalecane należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu szczepionek przeciw pneumokokom w dawkach i cyklu szczepień według wskazań producenta danej szczepionki (szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia uodpornienia). W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj szczepionki przeciwko *Streptococcus pneumoniae* stosowanej w zależności od wieku i populacji [91].

Tabela 18. Szczepienia zalecane przeciwko *Streptococcus pneumoniae* [91].

Szczepionka skoniugowana	Szczepionka niekoniugowana (polisacharydowa)
<ul style="list-style-type: none"> dzieci od 2. miesiąca życia do 5. roku życia, dzieci od 2. miesiąca życia do 5. roku życia z grup ryzyka niepodlegających szczepieniom obowiązkowym (wymienionym w tekście powyżej), osobom w wieku 50 lat i starszym, <i>dawkowanie według wskazań producenta.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku powyżej 65. roku życia, dzieci powyżej 2. roku życia oraz osobom dorosłym z grup ryzyka (wrodzone lub nabyte niedobory odporności, anemia sierpowata, asplenia, HIV, przewlekła choroba: serca, płuc (w tym astma i POChP), nerek, wątroby; choroba nowotworowa, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, cukrzyca, choroba alkoholowa, nikotynizm, przeszczep narządów lub szpiku kostnego, wszczepienie implantu ślimakowego, osoby starsze przebywające w domach opieki), <i>dawkowanie według wskazań producenta.</i>

Należy podkreślić, iż na chwilę obecną (zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013) brak jest finansowania szczepień przeciw pneumokokom w populacji ogólnej [91].

Ocena skuteczności działania szczepionek przeciw pneumokokowych

W przeciwieństwie do szczepionek przeciw pneumokokowych polisacharydowych 23-walentnych (PPV23), **skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV) są immunogenne u dzieci poniżej drugiego roku życia**, których układ odpornościowy nie jest zdolny do syntezy przeciwciał przeciw antygenom niezależnym od limfocytów T, czyli przeciw antygenom polisacharydowym otoczki pneumokoków. Z tego względu polisacharydy, które są częścią otoczki najczęściej występujących serotypów *Streptococcus pneumoniae* są skoniugowane z białkiem nośnikowym, które stymuluje odporność zależną od limfocytów T, już rozwiniętą u niemowląt, a także pamięć odpornościową [1], [14], [15], [16].

W krajach europejskich schemat dawkowania szczepionek przeciw pneumokokowych różni się nieco i jest realizowany w ramach schematu: 2+1, 3+1 lub 3+0. W większości krajów europejskich, w przypadku stosowania schematu 2+1 pierwsza dawka podawana jest w wieku 3 miesięcy, druga dawka w wieku 5 miesięcy, a dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy (w niektórych krajach dawka uzupełniająca podawana jest w 11. miesiącu życia). W pozostałych krajach stosujących schemat szczepienia 2+1 pierwsza dawka podawana jest 2. miesiącu życia. Schemat 3+1 obejmuje w Europie dwa warianty: pierwszy to 3 dawki podawane od 2. miesiąca życia i kontynuowane w przerwach miesięcznych lub dwumiesięcznych, drugi wariant stosowany tylko w Czechach obejmuje rozpoczęcie szczepień w 3. miesiącu życia. Dawka uzupełniająca podawana jest w szerokim zakresie od 11. do 18. miesiąca życia. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe w grupach ryzyka są podawane według schematu 3+1. Pierwsza dawka stosowana jest w wieku 2 miesięcy z następującymi dawkami podawanymi w przerwach miesięcznych lub dwumiesięcznych (3.-4. i 5.-6. miesiąc życia). Dawka uzupełniająca jest podawana w 13.-14. miesiącu życia [170].

Stosowanie uproszczonego schematu, składającego się z trzech dawek szczepionki PCV7 podawanych wraz z innymi szczepionkami dziecięcymi w wieku 3., 5. oraz 11. lub 12. miesiący życia wykazało równoważny do schematu czterodawkowego poziom przeciwciał, w odniesieniu do wszystkich

serotypów zawartych w tej szczepionce. Wyniki te dotyczą zarówno wcześniaków, jak i noworodków urodzonych o czasie, i potwierdzają one wcześniej przedstawione dane wskazujące, że odpowiedź odpornościowa indukowana przez PCV7 za pomocą schematu uproszczonego nie różni się od odpowiedzi odpornościowej indukowanej przez schemat czterodawkowy. Wykazano również, że podawanie dwóch dawek szczepionki PCV7 indukowało satysfakcjonujący poziom odpowiedzi odpornościowej, z wyjątkiem serotypów 6B. i 23F. [14]. Jednakże w 13. miesiącu po podaniu dawki uzupełniającej, stężenie przeciwciał przeciwko pneumokokom było porównywalne z tym obserwowanym po schemacie czterodawkowym. Dodatkowo, istotny wzrost stężenia przeciwciał po podaniu trzeciej dawki w schemacie zredukowanym sugeruje, że dwie dawki szczepionki PCV7 mogą indukować wystarczającą pamięć odpornościową [14], [158]. Powyższe wyniki potwierdzają dane uzyskane w ramach oszacowania skuteczności szczepienia szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 w Norwegii, gdzie szczepienia przeciw pneumokokowe w tym schemacie zalecane są w Narodowym Programie Szczepień [156]. We Włoszech, gdzie porównano grupy dzieci urodzone przed i po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciw pneumokokowych szczepionką PCV7 w schemacie 2+1, uzyskane wyniki również wskazują na istotną redukcję ryzyka zachorowania na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny o 15,2%, na zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki o 70,5% oraz na ostre zapalenie ucha środkowego o 36,4% [157].

W Stanach Zjednoczonych również przeprowadzono próbę oszacowania skuteczności szczepień podawanych z opóźnieniem lub w innym schemacie. Wykazano, że skuteczność szczepionki PCV7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w grupie dzieci bez czynników ryzyka w schemacie czterodawkowym wyniosła 90,5%, w schemacie trzydawkowym (szczepienia przed ukończeniem 7 miesięcy życia) wyniosła 76,6%, dwudawkowym (szczepienia przed ukończeniem 5 miesięcy życia) wyniosła 70,5%. Natomiast, pojedyncza dawka szczepionki PCV7 podana przed ukończeniem 3 miesięcy życia nie chroniła przed zachorowaniem, podobnie jak 1 lub 2 dawki podane w 12.-13. miesiącu życia. Podsumowując, schemat czterodawkowy okazał się najskuteczniejszy, ale schematy trzydawkowy lub dwu dawkowy są również skuteczne i mogą zapobiegać zachorowaniom [162], [164]. Należy zauważyć, że dzieciom nie podawano dawki uzupełniającej, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki.

Wyniki badań klinicznych przedstawionych przez Autorów opracowania wtórnego [62] wskazują również na zbliżoną odpowiedź odpornościową po podaniu trzeciej dawki (schemat 2+1) szczepionki PCV7 w porównaniu do schematu czterodawkowego (schemat 3+1). Badania kliniczne donosiły o odsetku osób uzyskujących średnie geometryczne stężenie przeciwciał (GMC) powyżej ustalonej wartości granicznej ($>0,35 \mu\text{g/mL}$) na poziomie 82-100% w odniesieniu do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce [14].

Dotychczas niewiele jest danych dotyczących skuteczności w praktyce klinicznej szczepionki PCV13. Dane pochodzące z Anglii i Walii, gdzie w kwietniu 2010 roku szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę

PCV7, i była stosowana w schemacie szczepień 2+1 (2., 4. i 13. miesiąc życia), wykazały jej skuteczność w redukcji zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową w okresie 15 miesięcy obserwacji. Skuteczność szczepionki (VE) PCV13 oszacowano na 69% w grupie dzieci w wieku 2,5 - <24 miesięcy życia, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki. Wśród dzieci w wieku 2,5 - <13 miesięcy życia skuteczność szczepionki (VE) PCV13 oceniono na 38% przy zastosowaniu 1 dawki i 78% przy zastosowaniu 2 dawek. Wśród starszych dzieci w wieku 13 - <24 miesięcy życia, które otrzymały 1 dawkę szczepionki PCV13 jej skuteczność (VE) oszacowano na 73%, a u dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki PCV13 na 77% [159]. Ponadto, skuteczność (VE) co najmniej 1 dawki szczepionki PCV13 w grupie dzieci w wieku 2,5 - <24 miesięcy oszacowano na 62%-76% w odniesieniu do redukcji zachorowań na IChP wywołanych serotypami: 1., 3., 7F., 19A. (serotypami nieobecnymi w szczepionce PCV7). Niewielką redukcję (brak danych liczbowych) w częstości zachorowań na IChP zanotowano również w przypadku serotypów: 1., 5., 6A. (serotypów nieobecnych w szczepionce PCV7) i 6C. (serotyp nieobecny w szczepionce PCV7 i PCV13). Redukcja zachorowań na IChP, wywołaną dodatkowymi serotypami pneumokoków zawartymi w szczepionce PCV13, wyniosła 50% u dzieci poniżej 2. roku życia w okresie 2010/2011 w porównaniu do okresu 2009/2010 [159]. Wykazano również, że szczepionka PCV13 redukuje nosicielstwo jakichkolwiek serotypów pneumokoków (53,9%) oraz serotypów pneumokoków nieobecnych w szczepionce PCV7 (9,5%). Największą redukcję nosicielstwa odnotowano w przypadkach serotypów: 7F. i 19A. oraz 6C. (serotypu nieobecnego w szczepionce PCV13) [197].

Skuteczność kliniczną szczepionki PHiD-CV wykazano w odniesieniu do redukcji zachorowań na IChP, zapalenie ucha środkowego oraz zapalenie płuc. W ramach badania o akronimie FinIP dzieci szczepiono szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 2+1, w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy (zakres 15-35 miesięcy). Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w zakresie redukcji zachorowań na IChP oszacowano odpowiednio na 100% i na 92%. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV (w schematach 2+1 i 3+1) w odniesieniu do wszystkich serotypów pneumokoków, które wywołały IChP w czasie trwania badania, oszacowano na 93% [179], [189], [191]. Z kolei w badaniu o akronimie COMPAS skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 48 miesięcy oszacowano na 100% w zakresie redukcji zachorowań na IChP wywoływanych serotypami zawartymi w szczepionce oraz na 67% w zakresie redukcji zachorowań na IChP wywoływanych jakimikolwiek serotypami pneumokokowymi [207]-[208].

W ramach badania o akronimie FinIP skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji zachorowań na zdiagnozowane zapalenie płuc oszacowano na 25,2% w schemacie szczepień 3+1 i na 27,6% w schemacie szczepień 2+1, a w redukcji zachorowań na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji oszacowano na 24,6% [95% CI: -2,2% - 44,3%] w schemacie szczepień 3+1 i na 29,5% w schemacie szczepień 2+1 [202]. Natomiast, w ramach badania o akronimie COMPAS szczepionka PHiD-CV zmniejszyła ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu: zapalenia płuc według kryteriów WHO o

23%, bakteryjnego zapalenie płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% i zapalenia płuc, którego podejrzenie, wymagało radiologicznego potwierdzenia o 6% w okresie co najmniej 2 tygodni po otrzymaniu 3. dawki szczepionki [193]-[195].

W badaniu o akronimie FinIP skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji: zachorowań na ostre zapalenie ucha środkowego oszacowano na 5% w schemacie szczepień 2+1 i na 14% w schemacie szczepień 3+1, nawrotów ostrego zapalenia ucha środkowego oszacowano na 3,3% w schemacie szczepień 2+1 i na 5,2% w schemacie szczepień 3+1 oraz wystąpienia co najmniej 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego leczenia antybiotykiem wyniosła 4,1% w schemacie szczepień 2+1 i 13,5% w schemacie szczepień 3+1 w okresie obserwacji 16 miesięcy [190]-[192]. W badaniu o akronimie COMPAS skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 oszacowano w zakresie redukcji wystąpienia pierwszego epizodu: klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM) na 19%, bakteriologicznie potwierdzonego AOM na 34%, pneumokokowego AOM na 56%, pneumokokowego AOM powodowanego przez serotypy zawarte w szczepionce na 70%, pneumokokowego AOM powodowanego przez serotypy inne od tych zawartych w szczepionce na 15% w okresie obserwacji 2 lat [205]-[206].

Ponadto, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji nosicielstwa serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce wyniosła w zależności od badania 0%-56%, a jakichkolwiek serotypów pneumokoków wyniosła 3%-36% w schemacie szczepień 2+1 lub 3+1 [203], [204]. **Podsumowując, zarówno schemat 2+1, jak i schemat 3+1, są wystarczającymi schematami podawania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce chorób pneumokokowych, w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, ostremu zapaleniu ucha środkowego, zapaleniu płuc oraz redukcji nosicielstwa pneumokoków u dzieci.**

Wartym podkreślenia jest fakt, że efektu selekcji serotypów pneumokokowych nie obserwowano po zastosowaniu szczepionek polisacharydowych (PPV), które są zarejestrowane od ponad 30 lat. Przyczyną tego zjawiska jest odmienny mechanizm stymulacji układu odpornościowego, w porównaniu z obserwowanym po podaniu szczepionki skoniugowanej, polegający na bezpośrednim pobudzeniu limfocytów B, z pominięciem limfocytów T. Mechanizm ten warunkuje powstawanie swoistych przeciwciał przeciw polisacharydom otoczkowym, które są wykrywane za pomocą testów immunoenzymatycznych jedynie w surowicy [62].

2.9. Metody oceny immunogenności szczepionek przeciw pneumokokowych

Ze względu na duży odsetek dzieci zaszczepionych szczepionką PCV7 i jej skuteczność kliniczną, **WHO przyjęła kryteria immunogenności w porównaniu z PCV7** (odpowieź odpornościowa nie gorsza niż po PCV7), **jako podstawę do oceny i rejestracji nowych preparatów** [22], [62],

[118]. Szczepionka PCV7 stała się złotym standardem immunogenności i bezpieczeństwa dla wszystkich nowych szczepionek [100], [196]. Ułatwia to jak najszybsze wprowadzenie do użytku szczepionek umożliwiających uzyskanie szerszej ochrony. Zgodnie z zaleceniami WHO, przed rejestracją i dopuszczeniem do użytku jakiejkolwiek nowej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom należy porównać odpowiedź odpornościową po jej podaniu z odpowiedzią uzyskaną po szczepieniu szczepionką PCV7, opierając się na stężeniu przeciwciał swoistych dla poszczególnych typów serologicznych i odsetku zaszczepionych dzieci, które wytworzyły co najmniej minimalne stężenie ochronne korelujące z kliniczną odpornością na IChP [2], [3], [62], [118].

W celu wykazania immunogenności szczepionek określa się odsetek badanych, u których średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał IgG w osoczu znajduje się powyżej określonych wartości progowych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła wartości progowe, które korelują z poziomem ochrony immunologicznej przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej w różnych stadiach. Bazując na analizie danych z badania o akronimie NCKP [129], [133], ochronna wartość progowa wynosząca 0,2 µg/ml została osiągnięta po trzeciej dawce szczepionki PCV7 szczepienia pierwotnego. Autorzy stwierdzili, że lepiej byłoby stosować wartości progowe dla określonych polisacharydów, jednak na podstawie dostępnych danych udało im się ustalić wartość progową jedynie dla serotypu 19F., która wynosiła 0,4 µg/ml. Następnie, ustalono ochronną wartość progową przeciwciał chroniącą przed inwazyjną chorobą pneumokokową na poziomie 0,35 µg/mL przy użyciu testu drugiej generacji [10], [14], [100].

Ochrona przed zakażeniem wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest głównie wynikiem fagocytozy zależnej od opsonin [98], [116]. Z tego względu **najskuteczniejszą metodą oceny immunogenności szczepionki jest test opsonofagocytozy**, który ocenia zdolność przeciwciał do opsonizacji i fagocytozy [1], [2], [3], [4], [5]. Test opsonofagocytozy nie jest jednak często stosowany ze względów technicznych [7], dlatego też **główną metodą pomiaru poziomu przeciwciał IgG przeciwko polisacharydom otoczki pneumokoków pozostaje test immunoenzymatyczny ELISA** (ang. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), mimo że opsonofagocytarna aktywność przeciwciał lepiej koreluje z przeciwważną ochroną *in vivo* przeciw *Streptococcus pneumoniae*, niż samo stężenie przeciwciał przeciw polisacharydom otoczkowym [98], [116].

Początkowo stosowany test ELISA (non-22F ELISA) wykazywał niską korelację pomiędzy poziomem przeciwciał, a poziomem funkcjonalnych przeciwciał, przede wszystkim w osoczu osób nieszczepionych. Przeciwciała przeciw polisacharydowi ściany komórkowej pneumokoków są obecne u większości ludzi, prawdopodobnie w odpowiedzi na nosicielstwo lub zakażenie. Z tego względu opracowano nowy test ELISA (drugiej generacji), w którym możliwa była neutralizacja przeciwciał przeciw polisacharydowi ściany komórkowej. Nadal jednak wykrywał on krzyżowo reagujące przeciwciała w osoczu dzieci i dorosłych, co wiąże się z faktem, że polisacharydy otoczkowe

pneumokoków zawierają pewne krzyżowo reagujące epitopy, inne niż polisacharydy ściany komórkowej, które są podobne u większości serotypów. Przeciwciała reagując krzyżowo w teście non-22F ELISA zwiększały stężenie przeciwciał mierzonych tą metodą. Wykazano również, że te niespecyficzne ludzkie przeciwciała wykrywane przez metodę non-22F ELISA nie są przeciwciałami opsonofagocytującymi. Dzięki zastosowaniu adsorpcji za pomocą heterologicznego polisacharydu otoczkowego serotypu 22F, czułość nowego testu 22F ELISA (trzeciej generacji) jest większa, gdyż dochodzi do neutralizacji tych niespecyficznych, krzyżowo reagujących przeciwciał. W efekcie korelacja między testem 22F ELISA i testem opsonofagocytozy jest wyższa i jest on rekomendowany przez WHO [6], [8], [9], [10], [98].

Zaproponowana początkowo dla metody 22F ELISA progowa wartość poziomu przeciwciał (0,20 µg/mL), chroniąca przed inwazyjną chorobą pneumokokową, została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych jako najlepiej różnicująca pomiędzy dziećmi immunizowanymi, a grupą kontrolną (przeprowadzone badania kliniczne dowiodły, że wartość progowa jest wystarczająca do wykrycia różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną oraz dzięki nim wykazano, że wartość ta odpowiada stosowanej w nomenklaturze WHO definicji progowej wartości poziomu przeciwciał). Stężeniu 0,20 µg/mL odpowiada miano przeciwciał opsonizujących 1:8 [11].

Ze względu na to, że rekomendowanym przez WHO [1] poziomem przeciwciał dla wykazania braku przewagi jednej szczepionki nad inną jest stężenie 0,35 µg/mL, firma GlaxoSmithKline, będąca odkrywcą metody 22F ELISA, przeprowadziła dwa porównawcze badania, mające na celu wykazanie równoważności obu metod (22F ELISA i non-22F ELISA) [4]-[11].

Pierwsze badanie zostało przeprowadzone przez dwa laboratoria: laboratorium firmy GlaxoSmithKline (stosujące test 22F ELISA) oraz laboratorium referencyjne WHO (stosujące test non-22F ELISA). Oba laboratoria przebadaly 30 próbek osocza pobranych od dzieci po immunizacji, u których stężenie przeciwciał przeciw polisacharydowych wynosiło od <0,05 do 15 µg/mL. Stwierdzono, że 78,9% wyników >0,35 µg/mL w metodzie non-22F ELISA pokrywało się z wynikiem >0,20 µg/mL dla metody 22F ELISA. Również w odniesieniu do średniej geometrycznej poziomu przeciwciał (GMC) uzyskano podobne wyniki w obu metodach dla wszystkich serotypów z wyjątkiem przeciwciał anty-6B i anty-23F [4]-[11].

W drugim badaniu przeprowadzonym przez te same laboratoria (GlaxoSmithKline i WHO) porównano obie metody badając 30 próbek osocza z Europy oraz dodatkowo 40 próbek z Ameryki Łacińskiej [7]. Stwierdzono, że 72,4% wyników >0,35 µg/mL w teście non-22F ELISA pokrywało się z wynikiem >0,20 µg/mL dla testu 22F ELISA. **Podsumowując, wyniki 0,35 µg/mL uzyskane w teście starszej generacji (non-22F ELISA) korespondują z ekwiwalentem >0,20 µg/mL**

otrzymanym w teście nowej generacji (22F ELISA) w obu przeprowadzonych badaniach [4]-[11].

Należy podkreślić, że powyższe wartości progowe poziomu przeciwciał dotyczą odporności w populacji i nie są wykładnikiem ochrony indywidualnej [98], [100].

2.10. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Od roku 2000 Amerykańska Akademia Pediatria (AAP) oraz Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) zalecają immunizację z zastosowaniem szczepionki 7-walentnej u dzieci w 2., 4., 6., i 12.-15. miesiącu życia. Szczepienia te były zalecane u wszystkich dzieci w wieku 2-24 miesięcy oraz u dzieci z grup wysokiego ryzyka w wieku 24-59 miesięcy [59]. W zaktualizowanych wytycznych Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień z 2013 roku, rutynowe szczepienia preparatem Prevenar 13[®] powinny być stosowane u dzieci w wieku 2, 4 i 6 miesięcy (schemat trzech dawek) oraz dawka uzupełniająca podawana pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia. W grupie dzieci w przedziale wiekowym od 24 do 59 miesięcy życia zalecane jest stosowanie pojedynczej dawki szczepionki [60].

WHO zaleca państwom członkowskim (w tym Polsce) włączenie podawania szczepionki przeciw pneumokokom do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych w odniesieniu do całej populacji dzieci w wieku od 2. do 59. miesiąca życia. Jednocześnie WHO uznała inwazyjną chorobą pneumokokową za jednostkę chorobową o najwyższym priorytecie do podjęcia działań zapobiegawczych i stanowiącą zagrożenie dla jednostki i zdrowia publicznego [61].

AAP i ACIP oraz Polska Grupa Robocza ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej zalecają następujący schemat szczepień, w zależności od momentu ich rozpoczęcia [1], [16], [60], [110], [119]:

- szczepienia dzieci zdrowych poniżej 5 lat, wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom, bez czynników ryzyka:
 - wiek 6 tygodni - 6 miesięcy życia: 3 dawki szczepionki PCV w odstępach nie mniejszych niż jeden miesiąc i dawka uzupełniająca między 11. a 15. miesiącem życia (12. a 15. miesiącem życia w przypadku szczepionki PHiD-CV),
 - wiek 7-11 miesięcy życia: 2 dawki szczepionki PCV w odstępach nie mniejszych niż jeden miesiąc i dawka uzupełniająca między 11. a 15. miesiącem życia (12. a 15. miesiącem życia w przypadku szczepionki PHiD-CV),
 - wiek 12-23 miesięcy życia: 2 dawki szczepionki PCV w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące,
 - wiek 24-59 miesięcy życia (5 lat): 1 dawka szczepionki PCV13 (szczepienia dzieci zdrowych w tej grupie wiekowej nie są bezwzględnie rekomendowane, powinny być jednak rozważone, zwłaszcza u dzieci: pomiędzy 24.-35. miesiącem życia oraz u dzieci uczęszczających do

placówek opieki dziennej pomiędzy 24.-59. miesiącem życia, szczepionka skoniugowana zapewnia indywidualną ochronę przed inwazyjną chorobą pneumokokową, zwalcza nosicielstwo i zmniejsza ryzyko populacyjne) lub 2 dawki szczepionki PHiD-CV w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące;

- wskazana jest immunizacja dzieci między 2. a 5. rokiem życia z tzw. grup wysokiego ryzyka (≥ 150 epizodów inwazyjnych zakażeń pneumokokowych/ 100 000/ rok)
 - we wrodzonych lub nabytych zespołach niedoboru odporności (np. hipogammaglobulinemia oraz podobne zaburzenia funkcji śledziony lub jej anatomiczny brak; choroby organów krwiotwórczych; choroby nowotworowe; zakażenie wirusem HIV; stany po transplantacji szpiku kostnego),
 - w chorobach przewlekłych (np. w chorobach: serca i układu krążenia, płuc i układu oddechowego; cukrzycy lub innych chorobach metabolicznych; marskości wątroby, niedoczynności nerek; zespole nerczycowym; przetokach do płynu mózgowo-rdzeniowego; stanach przed transplantacją narządów i przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej),
 - u noworodków (z ciąży <38. tygodnia); dzieci z małą masą urodzeniową (<2 500g); u niemowląt i dzieci z opóźnionym rozwojem oraz chorobami neurologicznymi (np. z porażeniem mózgowym i napadami padaczkowymi).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do szczepień stosowanych w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.

Tabela 19. Zalecenia praktyki klinicznej dotyczące szczepień stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [54]-[61], [63], [89]-[90], [102]-[104], [110], [119], [171], [209].

Zalecenia praktyki klinicznej (stan na październik 2013 roku)			
Nr referencji	Organizacja (kraj)	Decyzja	Data wydania decyzji
[119]	<i>Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych</i> (Polska)	Rekomendacje dotyczą stosowania szczepionki PCV13 zastępującej szczepionkę PCV7 wycofywaną przez producenta. Zalecany jest cykl szczepień w schemacie 3+1 niemowląt w wieku od 6 tygodni do 6. miesiąca życia lub 2+1 od 2. miesiąca życia w ramach szczepień powszechnych i jedną dawkę u dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia wcześniej nieszczepionych. Pacjentom, którzy ukończyli pełen cykl szczepień szczepionką PCV7 zaleca się podanie 1 dawki szczepionki PCV13. W grupach ryzyka zalecany jest taki sam schemat szczepień szczepionką PCV13, jaki obowiązywał przy szczepieniach szczepionką PCV7. Nie zaleca się zamiany szczepionki PHiD-CV na PCV13.	2010
[54]	<i>Grupa Ekspertów</i> (Polska)	Zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów rekomendują podanie szczepionek PCV (nie podano konkretnie których; wskazano, że szczepionki PCV7 i PCV10 wywołują efektywną odpowiedź odpornościową, a badanie szczepionki PCV13 jest w toku) równoległe z podaniem szczepionek DTaP, Hib, Polio i WZW B w terminach zalecanych w aktualnym Programie Szczepień Ochronnych u dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37 tygodni ciąży i z małą masą urodzeniową poniżej 2 500 g.	2011
[110]	Albrecht et al. (Polska)	Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego uwzględniają immunoprofilaktykę skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową u dzieci (obecnie dostępne są szczepionki PCV13 i PHiD-CV) oraz szczepionka polisacharydową PPV23 dorosłych.	2011
[55]	<i>Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization</i> (Indie)	Zaleca podanie szczepionki PCV u dzieci zdrowych oraz z grup wysokiego ryzyka (schemat szczepień 3+1: 6., 10., 14. tydzień życia, dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia; szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7, a szczepionka PHiD-CV nie jest jeszcze dostępna w Indiach).	2011
[56]	<i>Brak informacji o organizacji wydającej zalecenie</i>	Zaleca podanie szczepionki PPV23 oraz PCV u osoby z grup wysokiego ryzyka: z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z obniżoną odpornością, chorobami serca, cukrzycą, innymi chronicznymi schorzeniami (schemat: nie	2010

Zalecenia praktyki klinicznej (stan na październik 2013 roku)			
Nr referencji	Organizacja (kraj)	Decyzja	Data wydania decyzji
	(Stany Zjednoczone)	podano, szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7 w 2010 roku [63]).	
[57]	<i>Brak informacji o organizacji wydającej zalecenie</i> (Austria, Belgia, Niemcy, Dania, Hiszpania, Francja, Grecja, Islandia, Włochy, Norwegia, Portugalia, Szwecja)	Zaleca podanie szczepionki PCV7 u dzieci <5. roku życia (różne schematy podania; najczęściej 3+1). <i>Należy podkreślić, że w chwili wydania tych zaleceń szczepionka PCV7 była jedyną zarejestrowaną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową; nie zidentyfikowano bardziej aktualnych zaleceń.</i> [^]	2006
[104]	<i>Brak informacji o organizacji wydającej zalecenie (podano jedynie informacje odnośnie rekomendacji lub ich braku w poszczególnych krajach europejskich)</i>	Zalecają podanie szczepionki PCV7 u dzieci zdrowych oraz w grupach ryzyka (schematy szczepień 2+1 lub 3+1). <i>Należy podkreślić, że w chwili wydania tych zaleceń szczepionka PCV7 była jedyną zarejestrowaną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (dane dotyczą lat 2001-2007); nie zidentyfikowano bardziej aktualnych zaleceń.</i> [^]	2009
[58] [89]-[90], [103]	<i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation; National Health and Medical Research Council</i> (Australia)	Zaleca podanie szczepionki PCV13 u dzieci ≤5. roku życia (różne schematy podania: zdrowe dzieci schemat szczepień 3+0: szczepienie w 2., 4., 6. miesiącu życia, dzieci z grup ryzyka schemat szczepień 3+1: szczepienie w 2., 4., 6. oraz w 12. miesiącu życia, Aborygeni i mieszkańcy Torres State Islander szczepienie w wieku 18. miesięcy). <i>Należy podkreślić, że od 1 lipca 2011 roku w części kraju, a od 1 października 2011 roku w całym kraju szczepionka PCV7 została zastąpiona przez szczepionkę PCV13.</i>	2008-2011
[60]	<i>Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP</i> (Stany Zjednoczone)	Zaleca podanie szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 2., 4., 6., miesiąc życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia, wobec dzieci w wieku 24-59 miesięcy zalecana jest jedna dawka szczepionki PCV13, wśród dzieci z grup podwyższonego ryzyka w wieku powyżej 2 lat można zastosować szczepionkę PPV-23.	2013
[59], [209]		Zaleca podanie szczepionki PCV7 oraz PPV23 u dzieci powyżej 2. roku życia z implantem ślimakowym (schemat szczepień: w zależności od wieku, szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7 w 2010 roku [63]).	2003, 2011
[63]		Zaleca podanie szczepionki PCV13 oraz PPV23 u dzieci z grup wysokiego ryzyka >5. roku życia (schemat szczepień: 1 dawka PCV13 niezależnie od wcześniejszego szczepienia szczepionką PCV7 lub PPV23 oraz dawka szczepionki PPV23 według zaleceń dla grup ryzyka).	2010
[102]		Zaleca podanie szczepionki PCV7 lub PCV13 u dzieci w wieku 0-18 lat (schemat: w zależności od wieku i wcześniej stosowanej szczepionki).	2010
[61]	<i>National Advisory Committee on Immunization</i> (Kanada)	Zaleca podanie szczepionki PCV13 u dzieci <5. roku życia (schemat szczepień: w zależności od wieku).	2010
[171]	<i>World Health Organization (WHO)</i>	Zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Szczepionka PCV13 jest zalecana w populacji dorosłych powyżej 50. roku życia.	2012

[^] w 2009 roku szczepionka PCV13 została zarejestrowana w Europie i stopniowo zastąpiła szczepionkę PCV7 [28], [29], [30].

2.10.1. Podsumowanie

Obecnie szczepienia przeciwko pneumokokom są dostępne i zalecane lub obowiązkowe w większości krajów europejskich (w tym także w Polsce), a także w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Australii i Indiach [61], [56], [59], [60], [63], [102], [58], [89], [90], [103], [171]. Zgodnie z najnowszymi danymi pochodzącymi z 2013 roku, szczepionki stosowane w profilaktyce zakażeń pneumokokowych nowej generacji (PHiD-CV - Synflorix[®] i PCV13 - Prevanar 13[®]) są powszechnie dostępne w 34 krajach europejskich [170]. Należy podkreślić, że większość europejskich krajów wprowadziło narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom, w 23 krajach szczepienia stosowane są w populacji ogólnej dzieci, w 3 krajach w populacji ogólnej lub w grupach ryzyka w zależności od regionu, a w 9 krajach stosowane są szczepienia przeciw pneumokokom tylko w grupach ryzyka: Austria, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Islandia, Serbia, Szwajcaria, Szwecja oraz Polska [57], [91], [134], [155], [170], [215]. Synflorix[®] jest stosowany w ramach kalendarzy szczepień lub programów szczepień skierowanych do grup podwyższonego ryzyka w 19 krajach europejskich (Bułgaria,

Finlandia, Albania, Czechy, Cypr, Szwecja, Islandia, Bośnia i Hercegowina, Austria, Chorwacja, Litwa, Hiszpania, Grecja, Niemcy, Macedonia, Słowenia, Słowacja, Serbia i Polska), w 20 krajach stosowany jest Prevenar 13®, podczas gdy w 10 kolejnych (Chorwacja, Czechy, Grecja, Niemcy, Macedonia, Słowenia, Słowacja, Szwecja, Serbia i Polska) używane są obydwie szczepionki. W sześciu krajach europejskich, do których należą: Niemcy, Albania, Holandia, Słowacja, Serbia i Grecja, szczepionki stosowane w profilaktyce zakażeń pneumokokowych włączone są do narodowych kalendarzy szczepień i w pełni finansowane ze środków publicznych. W kolejnych sześciu krajach odpłatność za szczepionki jest częściowa [170]. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom są obowiązkowe i finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia u dzieci z grup ryzyka w oparciu o Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok [91] oraz zalecane przez Grupę Ekspertów [54], Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych [119] i KOROUN [110]. Natomiast, u dzieci zdrowych poniżej 5. roku życia bez czynników ryzyka szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia [91], [110], [119]. Najnowsze rekomendacje, w tym polskie, uwzględniają nowe szczepionki przeciw pneumokokom 10-walentną (PHiD-CV) oraz 13-walentną (PCV13) [54], [110], [119], które zastępują lub już zastąpiły szczepionkę 7-walentną (PCV7) [55], [89], [90], [102].

W roku 2013 Prezes AOTM zaopiniował 21 programów samorządowych dotyczących finansowania programów profilaktyki przeciwko zakażeniom pneumokokowym w Polsce. Dziewiętnaście spośród 21 wydanych opinii było pozytywnych, 2 negatywne wiązały się z nieprawidłowym przygotowaniem wniosków (np. brak określenia budżetu, populacji docelowej). Populacja włączona do opiniowanych programów samorządowych obejmowała dzieci w wieku od 0 do 5 lat, należy jednak podkreślić, iż ponad 50% programów dotyczyła populacji w wieku 2 lat lub więcej [172], a więc grupy w której zalecane jest stosowanie pojedynczej dawki szczepionki przeciw pneumokokom [60]. W latach 2012, 2011 i 2010 Prezes AOTM zaopiniował odpowiednio 18, 13 oraz 3 samorządowe programy profilaktyki przeciwko zakażeniom pneumokokowym w Polsce, z których 8 otrzymało negatywne opinie, podobnie jak w roku 2013 wynikające z błędów merytorycznych w złożonych wnioskach [172].

3. Analizowana populacja

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem szczepionkę Synflorix® stosuje się w celu czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [22]. Zatem populację docelową będą stanowiły **dzieci, dla których wskazana jest szczepionka Synflorix®, rozpoczynające cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia.** Dnia 24 października 2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u

Ludzi (CHMP) rozszerzył wskazanie do stosowania produktu leczniczego Synflorix® o czynne uodparnianie przeciwko zapaleniu płuc wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [212].

Mając na uwadze stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla produktu Synflorix®, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej technologii, populację docelową stanowią zdrowe niemowlęta w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia (niemowlęta predysponowane do stosowania pełnego schematu dawkowania, tj. 3+1 lub 2+1 w przypadku szczepień populacyjnych) [22].

Dodatkowo, w analizie klinicznej zostaną wyróżnione następujące subpopulacje:

- **dzieci** (od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia) **urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2 500 g** – szczepione przeciw pneumokokom **w ramach obowiązkowych szczepień** zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych [91],
- **dzieci z określonych grup ryzyka** – szczepione obecnie **w ramach obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokowych** zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych:
 - dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujące na: przewlekłe choroby serca; schorzenia immunologiczno-hematologiczne w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną; asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy; pierwotne zaburzenia odporności; choroby metaboliczne, w tym cukrzyca; przewlekłe choroby płuc, w tym astma;
 - dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia: zakażone HIV; po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego; po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego [91].

4. Oceniana interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencją stanowi podawanie 10-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix® (PHiD-CV) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych u dzieci rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia zgodnie z ChPL [22].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania profilaktycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej (podanie szczepionki PHiD-CV) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych, a także polskie i światowe wytyczne postępowania profilaktycznego.

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Synflorix® uznano wszystkie szczepionki przeciw pneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych [92], [120].

Zarejestrowanymi w Polsce szczepionkami przeciw pneumokokowymi są [92] i [120]:

- szczepionka skoniugowana: szczepionka 13-walentna (Prevenar 13®) [28] (która zastąpiła szczepionkę 7-walentną (Prevenar®) [25]),
- szczepionki polisacharydowe: szczepionka 23-walentna (Pneumo 23® [93] i Pneumovax 23® [94]).

Szczepionki skoniugowane zawierają antygeny polisacharydowe sprzężone z nośnikiem białkowym i są immunogenne u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia [25], [28], [95]. Natomiast, szczepionki polisacharydowe zawierają jedynie oczyszczone antygeny polisacharydowe i nie są immunogenne dla dzieci poniżej 2. roku życia [93], [94], [95]. Ze względu na odmienne populacje, w których można stosować szczepionki obu typów, **jako komparator (technologia opcjonalna) dla produktu leczniczego Synflorix® uwzględniono jedynie inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Prevenar 13®** (założono jednak, że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13® lub gdy w badaniach oceniano jedynie surogaty uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem szczepionki Prevenar®, która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13).

W ramach niniejszej analizy oceniano skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, uzupełnionej o dodatkowe trzy antygeny (antygeny serotypów pneumokokowych: 3., 6A., 19A.), aby określić czy zastosowanie szczepionki z większą liczbą zawartych antygenów przyczyni się do zwiększenia odporności na szczególnie zjadliwe serotypy *Streptococcus pneumoniae*. W analizie założono, że odporność na wspólne dla obu szczepionek (PHiD-CV i PCV13) serotypy pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F.,

23F., będzie na podobnym poziomie. Ze względu na duży odsetek dzieci zaszczepionych szczepionką PCV7 oraz jej potwierdzoną w badaniach klinicznych immunogenność i udowodnioną skuteczność kliniczną, WHO przyjęła kryteria immunogenności w porównaniu ze szczepionką PCV7 (odpowiedź immunologiczna nie-gorsza niż po szczepionce PCV7), jako podstawę do oceny i rejestracji nowych preparatów [22], [62], [100], [118], [196]. Szczepionka PCV7 stała się złotym standardem immunogenności i bezpieczeństwa dla wszystkich nowych szczepionek przeciw pneumokokowym [100], [196]. Z tego względu w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki PCV13 lub kiedy w badaniach oceniano jedynie surogaty, jako komparator (technologię opcjonalną) dla szczepionki PHiD-CV uwzględniono również szczepionkę PCV7 (wyniki omówione zostaną w Załączniku do Analizy klinicznej). W analizie założono, że zastosowanie dodatkowych trzech antygenów w szczepionce PHiD-CV (antygeny serotypów pneumokokowych: 1., 5., 7F.), w porównaniu do szczepionki PCV7, wytworzy odporność na te dodatkowe serotypy pneumokokowe, a odporność na pozostałe serotypy (zawarte również w szczepionce PCV7) będzie na co najmniej podobnym poziomie. Należy również wspomnieć o zjawisku odporności krzyżowej między serotypami 6A. i 6B. oraz 19A. i 19F. [100], [196]. Wymienione powyżej serotypy zawarte są w szczepionce PCV13 [28], natomiast w szczepionce PHiD-CV obecne są tylko serotypy 6B. i 19F. [22]. Odporność krzyżowa wynikająca z podobieństw w budowie antygenów otoczkowych szczepów pneumokoków sprawia, że serotyp 6B. może indukować w pewnym stopniu odporność przeciw serotypowi 6A. (i odwrotnie serotyp 6A. przeciw serotypowi 6B.), podobnie jest w przypadku serotypów 19A. i 19F. [100], [196]. W analizie założono, że szczepionka PHiD-CV wytworzy w pewnym stopniu odporność również na te dodatkowe serotypy pneumokokowe.

W celu jednoznacznego wykazania skuteczności klinicznej/ immunogenności szczepionki PHiD-CV jako komparator (technologię opcjonalną) wybrano także zastosowanie szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych lub placebo (które jednak uwzględniono tylko w 1. badaniu z zastosowaniem prototypowej szczepionki 11-walentnej, Załącznik do Analizy klinicznej). Takie postępowanie umożliwi wykazanie, iż badana szczepionka (interwencja wnioskowana) charakteryzuje się po zastosowaniu powstaniem pożądanej immunogenności oraz pozwoli na ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki.

Powyższy wybór komparatora (technologii opcjonalnej) - Prevenar 13[®] dla szczepionki Synflorix[®], jest uzasadniony ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, światowe wytyczne praktyki klinicznej, ukierunkowane wskazanie rejestracyjne na stosowanie analizowanych preparatów w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, wskazanie rejestracyjne do stosowania u niemowląt i dzieci, domięśniowy sposób podania, zbliżony mechanizm działania, zbieżność odnośnie do przeciwwskazań do stosowania, finansowanie produktu leczniczego Prevenar 13[®] ze środków publicznych w ramach szczepień obowiązkowych przeprowadzanych wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka.

Tabela 20. Wybór komparatora (technologii opcjonalnej) do porównania ze szczepionką Synflorix[®] stosowaną w profilaktyce zakażeń pneumokokowych: Prevenar 13[®].

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Cecha	PHiD-CV (Synflorix®)	PCV13 (Prevenar 13®)
Polskie zalecenia kliniczne	+	+
Światowe zalecenia kliniczne	+	+
Wskazanie rejestracyjne*	+	+
Populacja (dzieci zdrowe; dzieci z poszczególnych grup ryzyka)**	+	+
Sposób podania (domięśniowo)	+	+
Schemat podania		
1. 2+1	1. +	1. +
2. 3+1	2. +	2. +
Przeciwwskazania***	+	+
Podobny mechanizm działania[§]	+	+
Finansowanie ze środków publicznych	-	+
Aktualnie dostępne w sprzedaży detalicznej w Polsce	+	+
Sumaryczna waga komparatora (technologii opcjonalnej)	Nie dotyczy	10 / 11

* zakażenie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*; *** PHiD-CV dzieci od 6. tygodnia do ukończenia 5. roku życia, PCV13 dzieci od 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia; *** nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą, podanie szczepionki należy odroczyć w przypadku wystąpienia ostrej choroby przebiegającej z gorączką; § m.in. na podstawie klasyfikacji według kodu ATC.

Podsumowując, ostatecznie jako komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Synflorix® uwzględniono inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Prevenar 13® [28] (a w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13® lub gdy oceniano w nich tylko surogaty, postanowiono uwzględnić również badania z zastosowaniem szczepionki Prevenar® [25] – omówienie takich badań zostanie przedstawione w Załączniku do Analizy klinicznej) oraz szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych lub placebo.

6. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi będą efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

Analizowane parametry kliniczne obejmowały:

- skuteczność kliniczną (ang. *efficacy*) i rzeczywistą (ang. *effectiveness*) (klinicznie istotne punkty końcowe) mierzoną:
 - ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,
 - ryzykiem wystąpienia pneumokokowego zapalenia płuc,
 - ryzykiem wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej,
- immunogenność (surogaty) mierzoną:
 - prawdopodobieństwem osiągnięcia stężenia przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$,
 - prawdopodobieństwem osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał ≥ 8 ,
 - wartością średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC),
 - wartością średniej geometrycznej miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał (GMT),
- nosicielstwo (surogat) mierzone:
 - ryzykiem wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych

- obecnych w szczepionce,
- bezpieczeństwo profilaktyki mierzone:
 - ryzykiem wystąpienia ciężkich i określonych działań niepożądanych (ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia, obrzęku, bólu, stwardnienia w miejscu iniekcji, drażliwości, ospałości, utraty apetytu, gorączki).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem (analiza immunogenności oraz analiza ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej i innych chorób związanych z zakażeniem pneumokokami) oraz odzwierciedla medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Jednocześnie analiza określonych efektów klinicznych (w tym profilu bezpieczeństwa analizowanych immunoprofilaktyk) umożliwia wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami.

7. Analiza rekomendacji finansowych technologii medycznych stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych

7.1. Oceniana interwencja wnioskowana (Synflorix[®], PHiD-CV) oraz alternatywna technologia medyczna wybrana na komparator (technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Synflorix[®] (PHiD-CV) [interwencja wnioskowana]

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych skoniugowanej 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix[®] stosowanej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na: 23 październik 2013 roku) [32].

Alternatywna technologia medyczna - komparator (Prevenar 13[®], PCV13) [technologia opcjonalna]

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar 13[®] wybranej na komparator (technologia opcjonalna) do porównania ze szczepionką Synflorix[®], stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na: 23 październik 2013 roku) [32].

Synflorix[®] i Prevenar 13[®] w samorządowych programach szczepień przeciw pneumokokowych u dzieci

W latach 2010-2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych pozytywnie zaopiniował liczne samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci. Powyższe programy samorządowe realizowane w 2013 roku obejmują gminy: Brzesko, Połaniec, Lubawa, Nowe Skalmierzyce, Wasilków, Nowe Warpno, Bogoria, Pilchowice; następujące miasta: Warszawa, Legionowo, Kielce, Katowice, Puławy, Ełk, Aleksandrów Łódzki, Kraków, Częstochowa, Otwock oraz województwo opolskie. W ramach realizowanych programów samorządowych zalecane jest stosowanie szczepionek skoniugowanych, do których należą PHiD-CV10 i PCV13 [172].

7.2. Rekomendacje dla produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV; interwencja wnioskowana) oraz jego komparatora (technologii opcjonalnej) w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla szczepionki Synflorix® (interwencja wnioskowana) i wybranego komparatora (Prevenar 13®; technologia opcjonalna) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia [34],
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada [35],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania [36],
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja [37],
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy [38],
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja [39],
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia [40],
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja [41].

Decyzje wskazanych agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Synflorix® (interwencja wnioskowana) oraz jego komparatora (technologia opcjonalna) podawanych w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix® (interwencji wnioskowanej) oraz jej komparatora (szczepionka Prevenar 13®; technologia opcjonalna) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na: 23 październik 2013 roku).

Agencja	Szczepionka (nazwa handlowa)	Decyzja	Data
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix® u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F. [33].	Lipiec 2009
	PCV13 (Prevenar 13®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Prevenar 13® [87] w analizowanym wskazaniu. Od 1 lipca 2011 roku na większości terytorium, a od 1 października 2011 roku na całym terytorium Australii, 13-walentna szczepionka Prevenar 13® zastąpiła 7-walentną szczepionkę Prevenar® [89], [90].	Wrzesień 2011
		Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [87].	Lipiec 2010
		Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania pojedynczej dawki uzupełniającej szczepionki Prevenar 13® u dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które otrzymały 3 dawki szczepionki 7-walentnej Prevenar® w analizowanym wskazaniu [88].	Listopad 2010
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [35].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [36].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionki Synflorix® w analizowanym wskazaniu [37].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [73].	Marzec 2010
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [38].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [39].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [40].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	PHiD-CV (Synflorix®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania szczepionek Synflorix® oraz Prevenar 13® w analizowanym wskazaniu [41].	-
	PCV13 (Prevenar 13®)		

Podsumowując, pozytywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych szczepionek:

- Synflorix® wydała agencja PBAC (2009) [33],
 - Prevenar 13® wydały agencje PBAC (2010) [87], [88] i HAS (2010) [73],
- stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Pozostałe agencje: CADTH, NICE, IQWiG, SMC, AWMSG, SBU, nie oceniały do tej pory (stan na: 23 października 2013) zasadności finansowania analizowanych w niniejszym opracowaniu szczepionek stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [35], [36], [38], [39], [40], [41]. Ponadto, HAS nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix® [37].

8. Aspekty refundacyjno-kosztowe

8.1. Stopień wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowym w Polsce

Aktualnie stosowanie dostępnych w Polsce skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom Synflorix® i Prevenar 13® (wcześniej Prevenar®) wśród wszystkich polskich dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5. roku życia nie jest finansowane z budżetu płatnika publicznego (listopad 2013 roku).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych finansowaniu podlegają wyłącznie szczepienia przeciw pneumokokom wśród dzieci w wieku od 2 miesięcy do 5. roku życia z grup wysokiego ryzyka, oraz dzieci w wieku od 2. miesiąca życia do 12. miesiąca życia urodzone przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g (Dz.U. 2011 nr 182 poz. 1086).

W ramach zamówień publicznych w 2008 roku zakupiono 31 500 dawek preparatu Prevenar®, które umożliwiły zaszczepienie przeciw pneumokokom w przybliżeniu 8 tys. dzieci z grup wysokiego ryzyka. Zgodnie z planowanymi zamówieniami publicznymi realizowanymi przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [76] do końca 2013 i do końca 2014 roku zapotrzebowanie na szczepionki przeciw pneumokokom wynosi odpowiednio 173 986 i 199 174 dawek. Wskazana liczba dawek umożliwi zaszczepienie przeciw pneumokokom 40 – 50 tysięcy dzieci z grup wysokiego ryzyka w wieku do 5. roku życia.

Zakres zrealizowanych i planowanych zamówień publicznych wraz z przedstawieniem szczepionek w nich uwzględnionych w latach 2008 – 2014 [76] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zamówienia publiczne na szczepionki przeciw pneumokokom w Polsce [76].

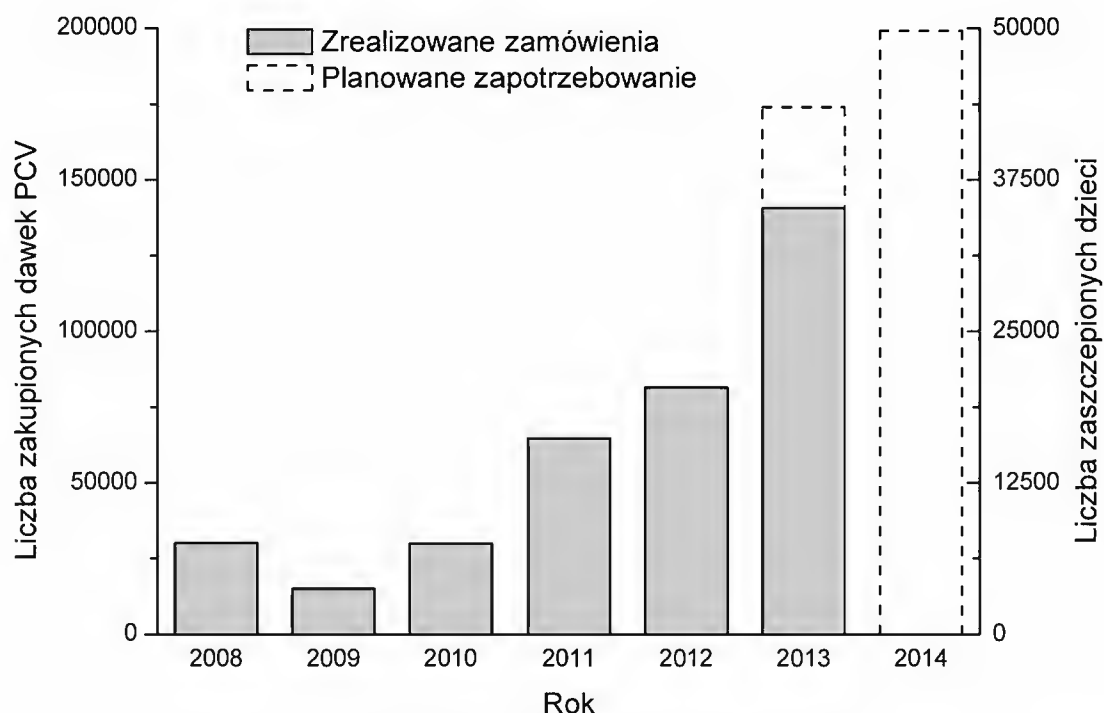
	Numer	Przedmiot zamówienia	Ilość	Cena dawki	Zwycięzca
nie dotyczy	nie dotyczy	planowane zapotrzebowanie na 2014 rok	29 783 PHiD-CV i 169 391 PCV13	nie dotyczy	nie dotyczy
nie dotyczy	nie dotyczy	planowane zapotrzebowanie na 2013 rok	173 986	nie dotyczy	nie dotyczy
13.03.2013	ZZP-46/13	Dostawa szczepionki skoniugowanej przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilnej ze szczepionką 13 walentną - PCV13 do kontynuacji szczepień	10 000	138,89 PLN netto	Prevenar 13®
21.02.2013	ZZP-16/13	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci	40 490	92,59 PLN netto	Synflorix®
05.02.2013	ZZP-13/13	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13 walentną - PCV13	43 780	138,89 PLN netto	Prevenar 13®
30.01.2013	ZZP-141/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13 walentną - PCV13	15 000	138,89 PLN netto	Prevenar 13®
30.01.2013	ZZP-15/13	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 10 walentną - PCV10	3 430	92,59 PLN netto	Synflorix®
11.12.2012	ZZP-122/12	Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13 walentną PCV13	28 000	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®

8.1. Stopień wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowym w Polsce

	Numer	Przedmiot zamówienia	Ilość	Cena dawki	Zwycięzca
nie zakończono	ZZP-41/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13 walentną - PCV13 w liczbie 23 330 dawek	23 330	nie podano	unieważniono ze względu na niekorzystną cenę
09.08.2012	ZZP-62/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia	15 960	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
31.05.2012	ZZP-48/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 10 walentną - PCV10	5 528	100,00 PLN brutto	Synflorix®
15.03.2012	ZZP-27/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13 walentną - PCV13 w liczbie 30 000 dawek	30 000	149,99 PLN brutto	Prevenar 13®
09.03.2012	ZZP-17/12	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia w liczbie 30 000 dawek	30 000	149,99 PLN brutto	Prevenar 13®
15.10.2011	ZZP-107/11	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia poz. 1-3	29 000	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
07.10.2011	ZZP-18/11	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci do 2 roku życia w liczbie 19 000 dawek	19 000	100,00 PLN brutto	Synflorix®
18.04.2011	ZZP-56/11	Szczepionka p/pneumokokom dla dzieci w wieku 2m-ce -do 5 roku	16 600	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
01.02.2011	ZZP-19/11	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia w liczbie 30 000 dawek	30 000	nie podano	unieważniono
01.06.2010	ZZP-61/10	Szczepionka p/pneumokokom dla dzieci w wieku 2m-ce -do 5 roku	30 000	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
09.06.2009	ZZP-46/09	Szczepionka p/ pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 miesiąca do 5 roku życia w liczbie: 15 000 dawek	15 000	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
22-09-2008	ZZP-70/08	Skoniugowana szczepionka p/ pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 m-ca do 5 roku życia w ilości: 30 100 dawek	30 100	150,00 PLN brutto	Prevenar 13®
10.01.2008	ZZP-05/08	Szczepionka p/pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 m-ca do 5 roku życia w ilości 30 100 dawek	30 100	nie podano	unieważniono ze względu na niekorzystną cenę

Wzrost zapotrzebowania na szczepionki przeciw pneumokokom stosowane wśród dzieci z grup ryzyka w latach 2008 – 2014 został przedstawiony na wykresie poniżej.

Na uwagę zasługuje, że na wykresie poniżej przedstawiono zrealizowane zapotrzebowanie na szczepionki przeciw pneumokokom w 2013 roku aktualne na dzień 1 listopada 2013 roku [76].

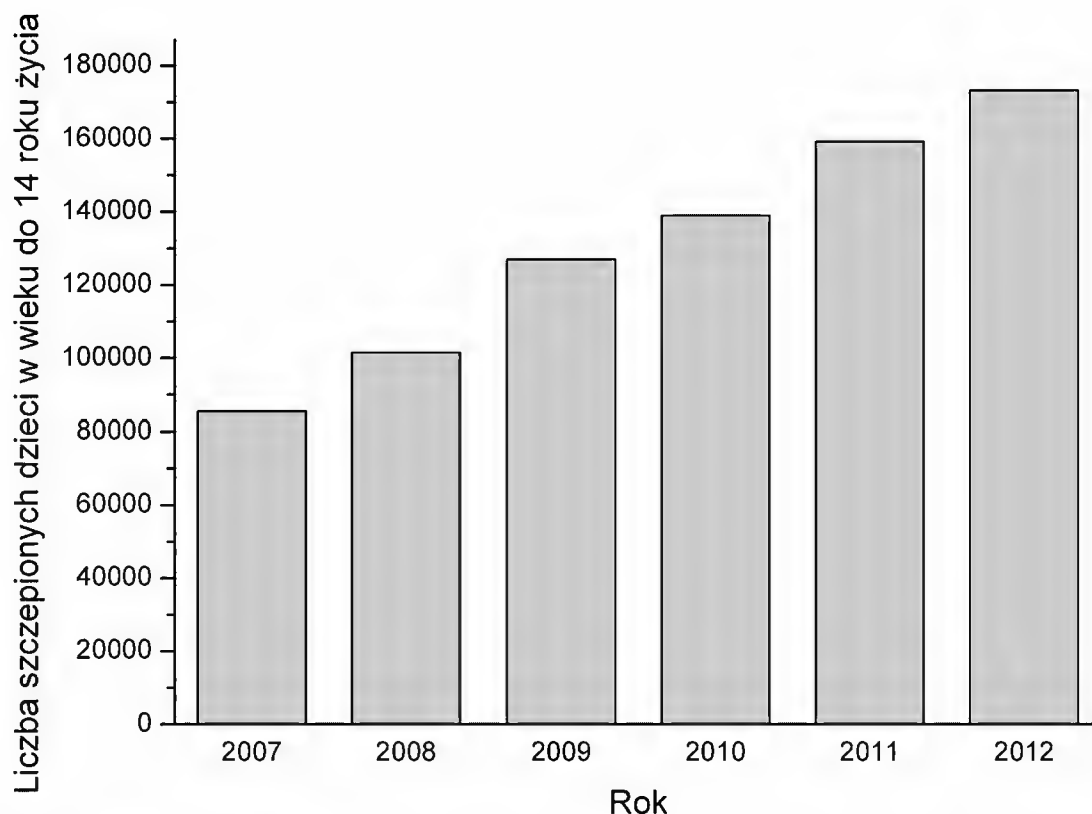


Wykres 1. Wzrost wykorzystania szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci z grup ryzyka w Polsce w latach 2008 – 2014 [76].

Zgodnie z informacjami zawartymi w rocznych biuletynach Państwowego Zakładu Higieny Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego „Szczepienia ochronne w Polsce” między 2007 a 2012 rokiem liczba dzieci zaszczepionych w danym roku przeciw *Streptococcus pneumoniae* w wieku od 0 do 14. roku życia wzrosła z 85 455 (1,5% populacji) do 173 248 (3,0% populacji w tym wieku) [77].

Określona na podstawie wspomnianych biuletynów liczba dzieci w wieku poniżej 14 roku życia szczepiona w latach 2007 – 2012 [77] została przedstawiona na wykresie poniżej.

Na uwagę zasługuje, że prezentowane poniżej informacje mogą dotyczyć również stosowania polisacharydowych szczepionek przeciw pneumokokom wśród starszych dzieci.



Wykres 2. Wzrost wykorzystania szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci w wieku poniżej 14 roku życia w Polsce w latach 2007 – 2012 [77].

Za obserwowany wzrost wykorzystania szczepień przeciw pneumokokom odpowiada wzrost świadomości świadczeniobiorców oraz samorządów terytorialnych wprowadzających programy zdrowotne pozytywnie opiniowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Poniżej przedstawiono dostępne informacje na temat realizacji samorządowych programów zdrowotnych w 2013 roku i w kolejnych latach.

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHID-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Tabela 23. Zakres realizacji samorządowych programów zdrowotnych na podstawie informacji prezentowanych na stronach AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=240>).

Miasto/Powiat	Województwo	Numer oraz data wydania opinii	Realizacja programu	Ilość dzieci w programie	Schemat	Szczepionka	Zakres	Beneficjent
Brzesko	Małopolskie	Nr 65/2013, 25 marca 2013 r.	Lata: 2012-2015	120 w pierwszym roku	1	Prevenar 13	cała kohorta	> 2 r.ż.
Warszawa	Mazowieckie	Nr 66/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	12 000	2+1	szczepionka skoniugowana	ok. 30% kohorty	2-3 r.ż.
Legionowo	Mazowieckie	Nr 67/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	Brak danych	1	Brak danych	Do wysokości budżetu 35 000 zł	2-5 r.ż.
Kielce	Świętokrzyskie	Nr 69/2013, 25 marca 2013 r.	Lata: 2013-2016	1 600 – szczepienie 340 - doszczepienie	3	Prevenar 13	cała kohorta	12-15 m.ż.
Katowice	Śląskie	Nr 70/2013, 25 marca 2013 r.	Od 2013 r. do momentu wprowadzenia obowiązkowych szczepień do kalendarz szczepień ochronnych	Wszystkie nowonarodzone dzieci od 2013 r.	3+1	Prevenar 13	cała kohorta	12-15 m.ż.
Puławy	Lubelskie	Nr 71/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	350	Brak danych	szczepionka skoniugowana	Brak danych	Brak danych
Połaniec	Świętokrzyskie	Nr 73/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	101	Brak danych	Prevenar 13	Brak danych	Brak danych
Ełk	Warmińsko-mazurskie	Nr 74/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	173 lub 217	1	Brak danych	Brak danych	3 r.ż.
Nowe Skalmierzyce	Wielkopolskie	Nr 75/2013, 25 marca 2013 r.	2013 r.	126	1	Prevenar 13	Cała kohorta	2-3 r.ż.
Aleksandrów Łódzki	Łódzkie	Nr 213/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2016	281 w pierwszym roku	1	Prevenar 13	Ok. 80% kohorty	2 r.ż.
Kraków	Małopolskie	Nr 214/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2015	3 000 rocznie	2	Brak danych	Żłobki i przedszkola	0-3 r.ż.
Wasilków	Podlaskie	Nr 215/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2015	150 rok 1., 70-80 kolejne lata	1	Prevenar 13	Ok. 20% kohorty	2-5 r.ż.
Nowe Warpno	Zachodniopomorskie	Nr 216/2013, 22 lipca 2013 r.	2013 r. z możliwością przedłużenia	39	1	Brak danych	Ok. 93% kohorty	2-4 r.ż.
Bogoria	Świętokrzyskie	Nr 217/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2015	248	1	Prevenar 13	Brak danych	2 r.ż.
Częstochowa	Śląskie	Nr 218/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2017	1 500 (pierwszy rok)	1	Prevenar 13	Ok. 30% kohorty	24-35 m.ż.
Ostrów Wielkopolski	Wielkopolskie	Nr 219/2013, 22 lipca 2013 r.	2013 r.	420	1	Brak danych	Brak danych	2 r.ż.
Pilchowice	Brak danych	Nr 220/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2013-2015	130 (pierwszy rok)	2+1	Prevenar 13	Brak danych	> 7 m.ż.
Otwock	Mazowieckie	Nr 221/2013, 22 lipca 2013 r.	2013 r.	1600	1	Brak danych	25% kohorty	3-4 r.ż.
Katowice	Śląskie	Nr 222/2013, 22 lipca 2013 r.	Lata: 2014-2020	730 (pierwszy rok)	Brak danych	Prevenar 13	Brak danych	Do 5 r.ż.
Radom	Mazowieckie	Nr 2/2012, 23 stycznia 2012 r.	Lata: 2011-2013	306	Brak danych	Brak danych	Brak danych	1-3 r.ż.
Zebrzydowice	Brak danych	Nr 3/2012, 23 stycznia 2012 r.	Lata: 2011-2013	135 w roku 2013	1	Brak danych	Brak danych	> 3 r.ż.

8.1. Stopień wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowych

Miasto/Powiat	Województwo	Numer oraz data wydania opinii	Realizacja programu	Ilość dzieci w programie	Schemat	Szczepionka	Zakres	Beneficjent
Płock	Mazowieckie	Nr 5/2012, 23 stycznia 2012 r.	Lata: 2011-2015	750 (rocznie)	2	Prevenar 13	60% kohorty	12-23 m.ż.
Kozienice	Mazowieckie	Nr 36/2012, 26 marca 2012 r.	Lata: 2012-2016	232	1	Prevenar 13	Brak danych	> 2 r.ż.
Strzelin	Dolnośląskie	Nr 37/2012, 26 marca 2012 r.	Lata: 2012-2014	232	1	Prevenar 13	Brak danych	> 2 r.ż.
Cieszyn	Śląskie	Nr 39/2012, 26 marca 2012 r.	Lata: 2012-2014	Brak danych	1	Prevenar 13	Brak danych	2 r.ż.
Polanica-Zdrój	Dolnośląskie	Nr 103/2012, 18 czerwca 2012 r.	1,5 roku – brak daty początkowej	Brak danych	3+1 lub 2+1	Brak danych	Brak danych	0-2 r.ż.
Brzeg Dolny	Dolnośląskie	Nr 105/2012, 18 czerwca 2012 r.	Lata: 2012-2014	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	do 1 r.ż.
Masłów	Brak danych	Nr 209/2012, 15 października 2012 r.	Lata: 2013-2018	600	1	Brak danych	100% kohorty	> 2 r.ż.

Poza opisanymi powyżej programami samorządowymi oraz programem Ministra Zdrowia dla dzieci z grup wysokiego ryzyka, świadczeniobiorca może nabyć w Polsce szczepionki przeciw pneumokokom w aptece lub wykupić świadczenie w poradni ambulatoryjnej (związane z podaniem szczepionki przeciw pneumokokom). W ramach tych kategorii finansowania świadczeniobiorca ponosi pełny koszt szczepionki przeciw pneumokokom.

Ustalona na podstawie danych IMS Health Poland liczba sprzedanych dawek szczepionek przeciw pneumokokom przedstawiona została w tabeli poniżej.

[Redacted]

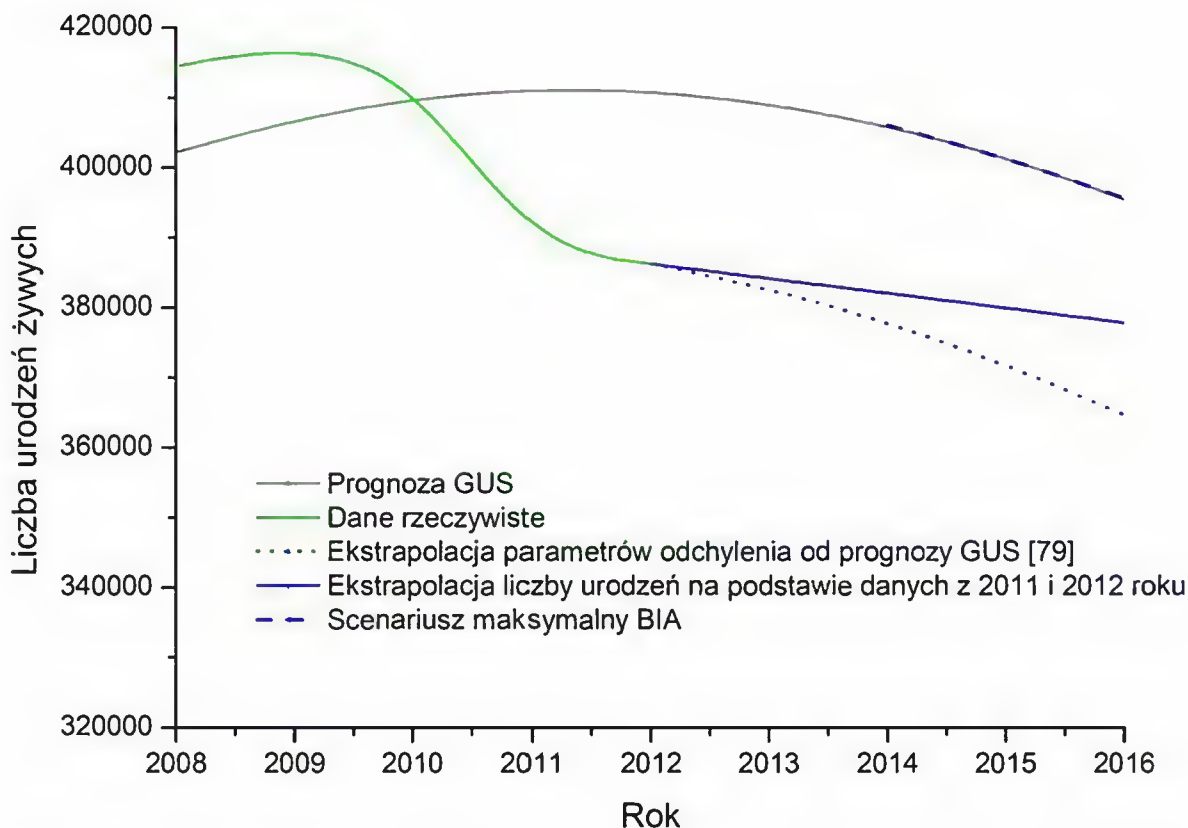
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Pomimo obserwowanego wzrostu wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowym w Polsce odsetek zaszczepienia jest nadal niewystarczający do osiągnięcia istotnych efektów zdrowotnych u osób nieszczepionych w skali kraju.

Zgodnie z rekomendacjami polskimi i światowymi u wszystkich dzieci w wieku do 5. roku życia zalecane jest stosowanie szczepień przeciw pneumokokom (por. rozdział 2.10.).

W 2012 roku w Polsce urodziło się 386 300 dzieci [213]; oczekiwana liczba urodzeń w latach 2014 – 2016 będzie mieścić się w zakresie od 365 do 406 tysięcy rocznie (por. wykres poniżej; szczegóły estymacji przedstawiono w Analizie wpływu na budżet) [78], [79], [213].



Wykres 3. Prognozowana liczba urodzeń żywych na latach 2014 – 2016; na podstawie [78], [79], [213].
Dokładniejsze informacje przedstawiono w dokumencie analiza wpływu na budżet dla Synflorix.

Rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii lekowej poprzez obniżenie odpłatności świadczeniobiorców poskutkowałoby jeszcze wyższym niż obecnie wzrostem wykorzystania szczepień przeciw pneumokokowych wśród dzieci z populacji docelowej (w tym głównie dzieci urodzonych w ww. okresie).

8.2. Proponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii

Podmiot odpowiedzialny, firma GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Synflorix®.

Proponowany sposób refundacji obejmuje:

- wpisanie wnioskowanej technologii na Listę leków refundowanych dla zakresu wskazań objętych refundacją umożliwiającą zaszczepienie dzieci predysponowanych do pełnego schematu szczepień produktem Synflorix®, tj. 3 dawki schematu podstawowego i jedna dawka przypominająca (tzw. schemat 3+1),
- utworzenie osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego niemającego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz

8.2.1. Kalkulacja urzędowej ceny i limitu finansowania produktu Synflorix[®] oraz ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej



Kalkulację ceny detalicznej i limitu finansowania produktu Synflorix[®] przy uwzględnieniu zasad refundacji regulowanych Ustawą o refundacji [82] przedstawiono w tabeli poniżej.



█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	cena hurtowa brutto + marża detaliczna
█	█	█



Przy przedstawionych obliczeniach założono wpisanie wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej; w chwili obecnej opcjonalne technologie (Prevenar 13[®] lub wcześniej Prevenar[®]) nie są finansowane w ramach Listy leków refundowanych skutkiem czego nie istnieją przesłanki skłaniające do wpisania wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej.

W sytuacji podjęcia działań przez Podmiot odpowiedzialny za preparat Prevenar 13[®], mających na celu ustalenie ceny urzędowej i objęcie refundacją w ramach Listy, wysoce prawdopodobne będzie umieszczenie preparatów Prevenar 13[®] i Synflorix[®] w jednej grupie limitowej ze względu na podobną skuteczność w odniesieniu do szczepionki referencyjnej (Prevenar[®]) oraz taką samą drogę podawania. Kryterium wykluczającym ze wspólnej grupy limitowej ww. produktów może być jedynie różne pokrycie serotypów *S. pneumoniae*, których antygeny zawarte są w porównywanych szczepionkach. Zostało to szerzej omówione na etapie Analizy ekonomicznej przy estymacji efektywności praktycznej porównywanych szczepionek przeciw pneumokokom. Niemniej jednak na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach analizy ekonomicznej założono wpisanie produktów leczniczych Synflorix[®] i Prevenar 13[®] do wspólnej grupy z limitem wyznaczanym przez tańszą szczepionkę (mając na uwadze przeprowadzenie analizy

ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego założono finansowanie komparatora ze środków publicznych; por. informacje przedstawione w rozdziale 8.3.).

8.2.2. Ocena wysokości odpłatności świadczeniobiorcy za produkt Synflorix®

Zgodnie z Art. 14 ust. 1 pkt. 1 [84] kategoria leków wydawanych bezpłatnie dotyczy m.in. „leku (...) mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu (...) choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji”. Wnioskowana technologia nie ma udowodnionej skuteczności w leczeniu zakażeń pneumokokami – posiada dowody naukowe stwierdzające jej skuteczność w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym, co przy literalnej interpretacji przytaczanego zapisu uniemożliwia udostępnienie wnioskowanej technologii jako świadczenia wydawanego bezpłatnie świadczeniobiorcy do wysokości ustalonego limitu finansowania.

Ze względu na wysoce prawdopodobną niższą wyszczepialność produktem Synflorix® refundowanym w ramach Wykazu refundowanych produktów leczniczych i wyrobów medycznych niż wyszczepialności tym produktem będącym składową szczepienia obowiązkowego w ramach Programu Szczepień Ochronnych (wyższa odpłatność świadczeniobiorcy) w opracowaniu uwzględniono stosowanie Synflorix® w schemacie 3 + 1, który wiąże się z podaniem 4 opakowań leku zawierających jedną ampulkę u każdego dziecka rozpoczynającego profilaktykę przed ukończeniem 6. miesiąca życia (zredukowany schemat 2+1 zalecany jest wyłącznie przy szczepieniach populacyjnych) [22].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [22] pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, następnie druga i trzecia dawka w odstępach miesięcznych, a podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego. Oznacza to, że u każdego dziecka rozpoczynającego szczepienia przeciw pneumokokom w 2. miesiącu życia wykorzystane będą 4 dawki leku w okresie około 9 miesięcy (3 miesiące schematu podstawowego oraz dawka przypominająca w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki schematu podstawowego).

W zależności od interpretacji częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii lekowej (4 dawki w okresie 9 miesięcy) wnioskowaną technologię lekową, w zależności od wysokości odpłatności świadczeniobiorcy, można zakwalifikować do kategorii dostępności dla świadczeniobiorcy na poziomie:

- ryczałtu lub 30% wysokości limitu finansowania w przypadku rozważenia 9-cio miesięcznego podawania wnioskowanej technologii (dłuższego niż 30 dni),
- ryczałtu lub 50% wysokości limitu finansowania w przypadku rozważenia 4- dniowego podawania wnioskowanej technologii (nie dłuższego niż 30 dni).

Przy uwzględnieniu pierwszej interpretacji okres podawania ocenianego produktu przekracza 30 dni i zgodnie z Art. 14 [84] kwalifikacji do odpowiedniej kategorii odpłatności świadczeniobiorcy należy

dokonać z uwzględnieniem miesięcznego kosztu dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania (porównać koszt miesięczny schematu z 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu drugiej interpretacji okres podawania ocenianego produktu nie przekracza 30 dni i zgodnie z Art. 14 [84] kwalifikacji do odpowiedniej kategorii odpłatności świadczeniobiorcy należy dokonać z uwzględnieniem całkowitego kosztu dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania (porównać całkowity koszt schematu z 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnienie 30% odpłatności świadczeniobiorcy ze względu na niższą dopłatę świadczeniobiorcy istotnie zwiększyłyby dostępność wnioskowanej technologii, co przełożyłoby się na zgodny z rekomendacjami eksperckimi wzrost wykonawstwa szczepień przeciw pneumokokom w Polsce.

Obydwie kategorie dostępności (odpłatność 50% i odpłatność 30%) będą rozpatrywane w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet. [REDACTED]

[REDACTED] (preparat nie ma ustalonej zdefiniowanej dawki dziennej wg WHO; uwzględniono dawkowanie zgodne z Charakterystyką [22])

[Redacted]

8.2.3. Ocena kosztu stosowania produktu Synflorix® wynikającego z sugerowanego sposobu finansowania

Kalkulację kosztu stosowania wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.3. Zestawienie kosztu ocenianej technologii lekowej z kosztem komparatorów

Jako komparatory (technologie opcjonalne) dla ocenianej technologii lekowej uwzględniono: brak szczepień przeciw pneumokokom oraz stosowanie innych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu (Prevenar 13®) zgodnie z informacjami przedstawionymi w niniejszym dokumencie (por. rozdział 5.).

8.3.1. Aktualny koszt szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem produktów Synflorix® i Prevenar 13®

W chwili obecnej produkty Prevenar 13® i Synflorix® dostępne są w Polsce:

- w aptece, przy pełnej odpłatności świadczeniobiorcy;
- w poradni ambulatoryjnej, przy pełnej odpłatności świadczeniobiorcy za szczepienie;
- w ramach Katalogu szczepień obowiązkowych Programu Szczepień Ochronnych, przy pełnym finansowaniu z budżetu płatnika publicznego, ale wyłącznie wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka;
- w ramach samorządowych programów zdrowotnych, przy pełnym finansowaniu z środków finansowych samorządów (por. informacje przedstawione w rozdziale 8.1.).

Mając na celu określenie aktualnych cen porównywanych produktów na rynku prywatnym przeprowadzono przeszukanie zasobów internetowych. Uwzględniono wszystkie dostępne informacje na temat cen szczepień, tj. zarówno cenniki aptek internetowych czy poradni ambulatoryjnych jak i wypowiedzi świadczeniobiorców, czy ogólnodostępne doniesienia prasowe.

Wyniki przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Koszt szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci na rynku prywatnym.

Źródło	PCV13 - apteka	PHID-CV - apteka	PCV13 - świadczenie	PHID-CV - świadczenie
mp.pl	343,98 PLN	275,66 PLN	-	-
http://www.docsimon.pl/	251,90 PLN	189,30 PLN	-	-
http://aptekawaw.pl/	259,00 PLN	-	-	-
http://index.forum.gazeta.pl/	258,90 PLN	-	250,00 PLN	-
	320,00 PLN	-	-	-
http://www.doz.pl/	297,59 PLN	249,79 PLN	-	-
SILESIA ul. Powstańców Śląskich 159 Wrocław	239,00 PLN	-	-	-
www.dobramama.pl	270,00 PLN	180,00 PLN	300,00 PLN	240,00 PLN
http://forum.styl.fm/	250,00 PLN	-	290,00 PLN	-
	300,00 PLN	-	300,00 PLN	-
	289,99 PLN	-	280,00 PLN	-
	-	-	270,00 PLN	-
http://aptekawaw.pl/	259,00 PLN	-	-	-
http://www.olekach.pl/	339,42 PLN	-	-	-
http://www.cm-nadbrda.pl/	-	-	270,00 PLN	190,00 PLN
http://www.luxmedlublin.pl/	-	-	318,00 PLN	-
http://www.babyboom.pl/	295,00 PLN	-	-	-
	257,00 PLN	-	-	-

Źródło	PCV13 - apteka	PHID-CV - apteka	PCV13 - świadczenie	PHID-CV - świadczenie	
http://www.zlo.jaw.pl/	-	-	290,00 PLN	-	
http://www.tanieporownanie.pl/	259,00 PLN	-	-	-	
http://www.nawitosa.pl/	-	-	280,00 PLN	-	
http://bartoszmowi.pl/	326,11 PLN	279,70 PLN	-	-	
www.certus.med.pl	-	-	342,00 PLN	-	
https://elixirzdrowia.pl	282,09 PLN	-	-	-	
http://lomzynska.com.pl/	-	-	290,00 PLN	180,00 PLN	
http://www.zdrowastrona.pl/	280,00 PLN	-	-	-	
http://lekinfo24.pl/	305,00 PLN	250,00 PLN	-	-	
http://mamypoblem.com.pl/	290,00 PLN	180,00 PLN	300,00 PLN	200,00 PLN	
Kraków - przychodnia przy ul. Strzelców 15	-	-	280,00 PLN	-	
Podsumowanie	Średnia	280 PLN	230 PLN	290 PLN	200 PLN
	Minimum	240 PLN	180 PLN	250 PLN	180 PLN
	Maksimum	340 PLN	280 PLN	340 PLN	240 PLN

Ustalono, że na rynku prywatnym cena opakowania Prevenar 13[®] wynosi średnio 280 PLN (zakres od 240 PLN do 340 PLN), podczas gdy cena produktu Synflorix[®] mieści się w zakresie od 180 PLN do 280 PLN. Na rynku prywatnym produkt Synflorix[®] jest tańszy od Prevenar 13[®] średnio o 23,47% (14,23% – 37,93%).

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat cen szczepionek przeciw pneumokokom kupowanych na potrzeby programów samorządowych. Niemniej jednak na podstawie informacji z przetargów centralnych (por. informacje przedstawione w rozdziale 8.1.) ustalono, że w latach 2010 – 2013 podmioty uczestniczące w przetargach centralnych oferowały takie same ceny zbytu netto Synflorix[®] i Prevenar 13[®] (138,89 PLN za Prevenar 13[®] i 92,59 PLN za Synflorix[®]).

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że w ramach przetargów centralnych, analogicznie jak w przypadku rynku prywatnego, występuje stała korelacja cen porównywanych szczepionek (oferowana cena produktu Synflorix[®] niższa o około 33% od ceny produktu Prevenar 13[®]).

Obliczony stopień redukcji ceny produktu Synflorix[®] oferowanej w przetargach centralnych mieści się w zakresie niepewności wskazanego parametru określonego dla rynku prywatnego (od 14% do 38%).

8.3.2. Uwzględniony w Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet koszt szczepień przeciw pneumokokom z wykorzystaniem produktów Synflorix[®] i Prevenar 13[®]

Nie są dostępne informacje na temat starań podmiotu odpowiedzialnego za Prevenar 13[®] (PCV13) o refundację w ramach Wykazu. Tym samym mając na uwadze brak możliwości przewidzenia czy podmiot odpowiedzialny za PCV13 podejmie działania refundacyjne lub przy jakiej sugerowanej cenie PCV13, w ramach Analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie refundację produktu leczniczego Synflorix[®] (PHID-CV) z wpisaniem go do osobnej grupy limitowej.

Niemniej jednak wiarygodna ocena zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wymaga przeprowadzenia porównania efektów zastosowania porównywanych szczepionek i ich kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Mając powyższe na uwadze w ramach Analizy ekonomicznej założono finansowanie produktu Prevenar 13® na takich samych zasadach jak ocenianego produktu ([REDACTED] , Wykaz leków refundowanych, produkt dostępny w aptece; por. rozdział 8.2.).

[REDACTED]

Rozpatrywano dwa warianty: wspólna grupę limitową dla PHID-CV i PCV13 oraz osobne grupy limitowe.

Obydwie szczepionki cechują się podobnym zakresem zarejestrowanych wskazań. Brak jest również wiarygodnych informacji na temat istotnej przewagi jednej ze szczepionek.

Teoretycznie 3 dodatkowe antygeny *S. pneumoniae* zawarte w PCV13 powinny przełożyć się na wyższą efektywność szczepień przeciw pneumokokom w odniesieniu do PHID-CV. Z drugiej strony dostępne są dowody wskazujące na seroprotekcję krzyżową PHID-CV w odniesieniu do dwóch serotypów *S. pneumoniae* obecnych w PCV13 (serotypów 6A i 19A), a także teoretycznie obecność białka D w PHID-CV może przełożyć na efektywność w zakresie redukcji zakażeń wywoływanych NTHI (bezoetoczkowa *H. influenzae*; ang. *non-typeable Haemophilus influenzae*). Brakuje jednakże dowodów naukowych potwierdzających te aspekty i prawdopodobnie na tej podstawie żadne z rekomendacji klinicznych czy refundacyjnych jednoznacznie nie wskazuje na przewagę jednej z porównywanych szczepionek (por. informacje przedstawione w rozdziałach 2.10. i 7. niniejszego opracowania oraz w Analizie ekonomicznej).

Na tej podstawie w ramach analizy podstawowej uwzględniono wspólną grupę limitową dla obydwu szczepionek. Ze względu na brak informacji mogących posłużyć do oceny kształtu grupy limitowej założono, że limit wyznaczany będzie przez tańszą szczepionkę.

Ponieważ dla skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom nie ma określonej zdefiniowanej dziennej dawki przy ocenie grup limitowych uwzględniono dzienną dawkę wynoszącą 1 opakowanie na dzień w przypadku obydwu szczepionek.

Wykorzystane na etapie Analizy ekonomicznej obliczenia urzędowych cen i limitów finansowania porównywanych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

8.4. Podsumowanie aspektów kosztowych

[REDACTED]

Inwazyjną chorobę pneumokokową można uznać za istotny problem medyczny i społeczny. Wprowadzenie profilaktyki z wykorzystaniem szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym stanowi jednocześnie prewencję groźnych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica) i częstych (ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc) chorób wieku dziecięcego [1], [14], [16], [20], [21], [102], [103].

[REDACTED]

9. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu opisu zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenia kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator - technologia opcjonalna, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowiły dzieci zdrowe (niemowlęta i dzieci rozpoczynające cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia), dla których wskazana jest szczepionka Synflorix® [22] i zalecana w ramach aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 [91];
 - (I) interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Synflorix®;
 - (C) komparatorem (technologią opcjonalną) dla ocenianej interwencji wnioskowanej jest szczepionka 13-walentna Prevenar 13®, stosowana w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, w celu jednoznacznego wykazania skuteczności klinicznej/ immunogenności szczepionki PHiD-CV jako komparator (technologię opcjonalną) wybrano zastosowanie innej szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych lub placebo;
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność/ immunogenność szczepionki (ryzyko wystąpienia: zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej; prawdopodobieństwo osiągnięcia: stężenia przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 ; ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce; wartość średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC); wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarne przeciwciał (GMT)) oraz profil bezpieczeństwa.
- III. Obecnie szczepienia przeciwko pneumokokom są dostępne i zalecane lub obowiązkowe w większości krajów europejskich (w tym także w Polsce), a także w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Australii i Indiach [61]; [56], [59], [60], [63], [102]; [58], [89], [90], [103], [171]. Wiele europejskich krajów wprowadziło narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom: w 23 krajach szczepienia stosowane są w populacji ogólnej dzieci, w 3 krajach – w populacji ogólnej lub w grupach ryzyka w zależności od regionu, a w 9 krajach szczepienia przeciw pneumokokom stosowane są tylko w grupach ryzyka, również w Polsce [57], [91], [134], [155], [170], [215]. W sześciu krajach europejskich szczepionki stosowane w profilaktyce zakażeń pneumokokowych włączone są do narodowych kalendarzy szczepień i w pełni finansowane ze środków publicznych. W kolejnych sześciu krajach odpłatność za szczepionki

jest częściowa [170]. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokowe są obowiązkowe i finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia u dzieci z grup ryzyka w oparciu o Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok [91] oraz zalecane przez Grupę Ekspertów [54], Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych [119] i KOROUN [110]. Natomiast, u dzieci zdrowych poniżej 5. roku życia bez czynników ryzyka szczepienia przeciw pneumokokowe są zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia [91], [110], [119]. Najnowsze rekomendacje uwzględniają nowe szczepionki przeciw pneumokokowe np. polskie zalecenia Grupy Ekspertów - 10-walentną (PHiD-CV) oraz 13-walentną (PCV13) [54], [110], [119], która zastąpiła szczepionkę 7-walentną (PCV7) [55], [89], [90], [102].

- IV. Do chwili obecnej (stan na: październik 2013 roku) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix[®] oraz Prevenar 13[®] stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [32]. W roku 2013 Prezes AOTM **pozytywnie zaopiniował** 21 programów samorządowych dotyczących szczepień przeciw pneumokokowych u dzieci z wykorzystaniem szczepionek skoniugowanych Synflorix[®] oraz Prevenar 13[®] [172].
- V. Australijska agencja oceny technologii medycznych *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) wydała **pozytywne opinie** dotyczące finansowania ze środków publicznych obydwu analizowanych skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych [33], [87]-[90]. Ponadto, francuska agencja oceny technologii medycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała **pozytywną opinię** dotyczącą finansowania ze środków publicznych szczepionki Prevenar 13[®] [73]. W ramach przeglądu, przeprowadzonego w odniesieniu do następujących agencji oceny technologii medycznych: kanadyjskiej *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), brytyjskiej *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), francuskiej *Haute Autorité de Santé* (HAS), niemieckiej *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), szkockiej *Scottish Medicines Consortium* (SMC), walijskiej *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) oraz szwedzkiej *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix[®] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na: październik 2013 roku).
- VI. Zgodnie z najnowszymi danymi pochodzącymi z 2013 roku, Synflorix[®] jest stosowany w ramach kalendarzy szczepień lub programów szczepień skierowanych do grup podwyższonego ryzyka w 19 krajach europejskich, w 20 krajach stosowany jest Prevenar 13[®], podczas gdy w 10 kolejnych (w tym w Polsce) używane są obydwie szczepionki [170].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Bibliografia

- [1] Albrecht P., Bernatowska E., Dobrzeńska A. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7). *Pediatr. Pol.* 2007; 82 (5-6): 486; 491.
- [2] WHO, World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of: TRS 927, Annex 2. WHO Technical Report Series, 2009.
- [3] WHO, World Health Organization. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 2007. Geneva, Switzerland, 25-26 January.
- [4] Henckaerts I., Durant N., De Grave D. et al. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine.* 2007; 25(13): 2518-2527.
- [5] Romero-Steiner S., Frasch C.E., Carlone G. et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(2): 165-169.
- [6] Concepcion N.F., Frasch C.E. Pneumococcal type 22F polysaccharide adsorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8(2): 266-272.
- [7] Henckaerts I., Goldblatt D., Ashton L. et al. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(3): 356-360.
- [8] Skovsted I.C., Kerrn M.B., Sonne-Hansen J. et al. Purification and structure characterization of the active component in the pneumococcal 22F polysaccharide capsule used for adsorption in pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assays. *Vaccine.* 2007; 25(35): 6490-6500.
- [9] Soininen A., van den Dobbelsteen G., Oomen L. et al. Are the enzyme immunoassays for antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides serotype specific? *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7(3): 468-476.
- [10] Siber G.R., Chang I., Baker S. et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine.* 2007; 25(19): 3816-3826.
- [11] Jódar L., Butler J., Carlone G. et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine.* 2003; 21(23): 3265-3272.
- [12] Pericone C., Overweg K., Hermans P.W. et al. Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect. Immun.* 2000; 68(7): 3990-3997.
- [13] Barocchi M., Ries J., Zogaj X. et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(8): 2857-2862.
- [14] Beutels P., Van Damme P., Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53).
- [15] Salamon-Słowińska D., Szumińska-Napiontek E., Wysocki J. Inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* u dzieci. *Przew. Lek.* 2005; 8: 28-30.
- [16] Albrecht P. Znaczenie oraz profilaktyka zakażeń pneumokokowych w populacji dziecięcej. *Prakt. Lek.* 2007 (26) s.11, 13-14, bibliogr. 22 poz., sum.
- [17] Kmiecik T., Otocka-Kmiecik T., Gorska-Ciebiada M. et al. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi w wieku podeszłym. *Geriatrics.* 2010; 4: 252-258.
- [18] Czerniak T., Szenborn L. Nowe szczepionki dopuszczone do obrotu w Polsce w latach 2008–2010. *Przew. Lek.* 2010; 5: 17-21.
- [19] Lynch J.P. 3rd, Zhanel G.G. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16(3): 217-225.
- [20] Talarek E., Duszczyk E. Szczepienia przeciw pneumokokom - teraźniejszość i przyszłość. *Zakażenia.* 2009; 9 (2) s.108-111, tab., bibliogr. 21 poz., sum.

- [21] Albrecht P., Patrzalek M., Kotowska M. et al. Kliniczne i praktyczne efekty szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniom płuc i ucha środkowego u dzieci w świetle doświadczeń światowych i polskich. *Pediatr. Pol.* 2009; 84(1): 3-12.
- [22] Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix®, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, wrzesień 2013.
- [23] Streszczenie dla ogółu społeczeństwa EPAR dotyczące produktu leczniczego Synflorix®. 2011.
- [24] Raport oceniający EPAR dotyczący produktu leczniczego Synflorix®. 2009.
- [25] Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar®.
- [26] Streszczenie dla ogółu społeczeństwa EPAR dotyczące produktu leczniczego Prevenar®. 2011.
- [27] Raport oceniający EPAR dotyczący produktu leczniczego Prevenar®. 2004.
- [28] Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13®.
- [29] Streszczenie dla ogółu społeczeństwa EPAR dotyczące produktu leczniczego Prevenar 13®. 2012.
- [30] Raport oceniający EPAR dotyczący produktu leczniczego Prevenar13®. 2009.
- [31] Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych. Przegląd systematyczny badań. Analiza opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, lipiec-październik 2013.
- [32] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl, październik 2013.
- [33] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Synflorix®, 2009.
- [34] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au, październik 2013.
- [35] CEDAC, *The Canadian Expert Drug Advisory Committee*. www.cadth.ca, październik 2013.
- [36] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk, październik 2013.
- [37] HAS, Haute Autorité de Santé. www.has-sante.fr, październik 2013.
- [38] IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. www.iqwig.de, październik 2013.
- [39] SMC, Scottish Medicines Consortium. www.scottishmedicines.org.uk, październik 2013.
- [40] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371, październik 2013.
- [41] SBU, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*. www.sbu.se/en, październik 2013.
- [42] Grzesiowski P., Skoczyńska A., Albrecht P. et al. Polish Pediatric IPD Group: Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27: 883–885.
- [43] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2010.
- [44] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2009.
- [45] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2008.
- [46] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2007.
- [47] Alter S.J. Zakażenia pneumokokowe. *Pediatr. Dypl.* 2010; 14(5): 54-63.
- [48] Albrecht P. [Komentarz do artykułu pt. Zakażenia pneumokokowe]. *Pediatr. Dypl.* 2010; 14(5): 63-66, il., bibliogr. 22 poz. - Na str. 54-63 tł. artykułu z *Pediatrics in Review*. 2009; 30(5): 155-164.
- [49] Jędrus-Gałka J., Działak P., Ochmański W. et al. Szczepienia przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc - wskazania i skuteczność. *Przew. Lek.* 2002; 5 (3): 76-79.
- [50] Żydak J., Nowicka E., Sebiguli-Marishkome A. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa – zapobieganie i leczenie. *Lekarz*. 2008; 5: 96-108.
- [51] Wysocki J., Popowicz W., Szymiec M. Szczepienia ochronne a zapobieganie zakażeniom układu oddechowego. *Przew. Lek.* 2007; 1: 93-97.

- [52] Invasive Pneumococcal Disease Quarterly Report April–June 2013. http://www.surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2013/2013Q2_IPDReport.pdf; październik 2013.
- [53] http://pneumokoki.pl/o_pneumokokach/kto_jest_najbardziej_zagrozony/, październik 2013.
- [54] Szczapa J., Jackowska T., Szenborn L. et al. Szczepienia dzieci przedwczesnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała. Zalecenia ekspertów. *Ped. Pol.* 2011; 86: 506-516.
- [55] Yewale V., Choudhury P., Thacker N. (red.) IAP Guide book on immunization. 2009-2011.
- [56] Zimmerman R., Middleton D. Vaccines for persons at high risk, 2007. *J. Farm. Pract.* 2007; (Suppl 2): S38 – 46; C4 – 5.
- [57] Fletcher M., Laufer D.S., McIntosh E.D. et al. Controlling invasive pneumococcal disease: is vaccination of at-risk groups sufficient? *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60(4): 450–456.
- [58] Mackenzie G. A., Carapetis J.R., Morris P.S. et al. Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children. *J. Pediatr. Child. Health.* 2005; 41(4): 201–208.
- [59] CDC Recommendation. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003; 52(31): 739–740, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5231a5.htm>, wrzesień 2013.
- [60] Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older-United States, 2013.
- [61] National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood. *Can Commun Dis Rep.* 2010; 36 (ACS-12): 1-1.
- [62] Vesikari T., Wysocki J., Chevallier B. et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28 (4 Suppl.): S66-76.
- [63] Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010.
- [64] Czajka H. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych. *Essentia Medica.* 2/2006.
- [65] Ślusarczyk J. Stosowanie szczepionek przeciw pneumokokom w aspekcie zdrowia publicznego. *Zakażenia.* 2010; 10(4): 112-118.
- [66] Clarke S.C. Control of pneumococcal disease in the United Kingdom-the start of a new era. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55 (Pt 8): 975-980.
- [67] Bricks L.F., Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J. Pediatr. (Rio J.)* [online]. 2006; 82 (n.3, suppl.): 67-74.
- [68] O'Brien K.L. Potential Impact of Conjugate Pneumococcal Vaccines on Pediatric Pneumococcal Diseases. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(7): 634-644.
- [69] Kaplan S.L., Mason E.O. Jr., Wald E.R. et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2004; 113 (3 Pt 1): 443-449.
- [70] Guzvinec M., Tesović G., Tambić-Andrasević A. et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Croatian children. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14 (12): PH59-64.
- [71] Aguiar S.I., Serrano I., Pinto F.R. et al. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14(9): 835-843.
- [72] Winther T.N., Kristensen T.D., Kaltoft M.S. et al. Invasive pneumococcal disease in Danish children, 1996-2007, prior to the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Acta Paediatr.* 2009; 98(2): 328-331.
- [73] Pozytywna rekomendacja HAS dla produktu leczniczego Prevenar 13® 2010.
- [74] Portal internetowy Ministerstwa Zdrowia, www.mz.gov.pl, październik 2013.
- [75] Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (ICHp) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7). *Pediatr Pol* 2007. 82(5-6): 486-491; Rekomendacje dostępne również w portalu internetowym Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki

- Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), www.koroun.edu.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2013).
- [76] Przetargi publiczne realizowane przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ; www.zzpprzyzmz.pl, wrzesień 2013.
- [77] „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny). http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05, listopad 2013.
- [78] Rocznik Demograficzny 2012. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf, listopad 2013.
- [79] Prognoza ludności na lata 2008-2035. www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm, (ostatnia aktualizacja 1.11.13).
- [80] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), www.ecdc.europa.eu (ostatnia aktualizacja 5.09.13).
- [81] US Centers for Disease Control and Prevention. Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine--Worldwide, 2000-2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57(42):1148-1151.
- [82] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.
- [83] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz.U. 2010 nr 238 poz. 1578).
- [84] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.
- [85] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 roku. Dz.U. 2012 nr 0 poz. 1026.
- [86] Bernatowska E. Szczepienia ochronne, Warszawa 2012, s. 64 [dostęp do wersji drukowanej].
- [87] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Prevenar 13®, 2010.
- [88] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Prevenar 13®, 2010.
- [89] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Childhood Pneumococcal Immunisation. Provider Guidelines. Updated 5 September 2011.
- [90] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Childhood Pneumococcal Immunisation. Provider Guidelines Program Providing a Supplementary Dose of the 13-valent pneumococcal vaccine (13vPCV). Updated 5 September 2011.
- [91] Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. (poz. 78). Program Szczepień Ochronnych na rok 2013.
- [92] URPL, <http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>, sierpień 2013.
- [93] Charakterystyka Produktu Leczniczego PNEUMO 23®.
- [94] Charakterystyka Produktu Leczniczego PNEUMOVAX 23®.
- [95] <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=137&to=szczepionka>, sierpień 2013.
- [96] Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A. et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- [97] Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E. et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynges of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 3942-3949.
- [98] Karyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewodnik lekarza.* 2010; 5: 31-33.
- [99] Małecka I., Wysocki J. Szczepienie przeciwko pneumokokom – dlaczego, kogo i jak szczepić? *Medycyna praktyczna.* 2011; 6: 1-3.
- [100] Radzikowski A., Albrecht P. 10-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). Nowa koncepcja – perspektywa na przyszłość? *Pediatrica Polska.* 2011; 86: 360-371.

- [101] Patrzalek M., Albrecht P., Sobczyński M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29: 787-792.
- [102] Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2010; 59. No. RR-11.
- [103] Recommendations Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) & National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian Immunisation Handbook 9th edition 2008. Updates March 2012. Part 3. Vaccines listed by disease. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>, wrzesień 2013.
- [104] De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001-2007. *Eurosurveillance.* 2009; 14: 1-6.
- [105] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 roku. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>, wrzesień 2013.
- [106] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku.
- [107] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku.
- [108] KOROUN. Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, w latach 2006-2010. Warszawa, 12.09.2011.
- [109] Skoczyńska A., Sadowy E., Bojarska K. et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine.* 2011; 29: 2199-2205.
- [110] Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. et al. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Warszawa 2011.
- [111] Wysocki J., Sluzewski W., Alexander R. et al. Active hospital-based surveillance of invasive pneumococcal disease (IPD), clinical and chest X-ray positive pneumonia in infant/Young children in Poland. *ESPID.* 2010.
- [112] Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Vaccine.* 2010; 14: 197-209.
- [113] Konior R., Skoczyńska A., Bojarska K. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Małopolsce w latach 2000-2008. Czy wprowadzenie powszechnych szczepień z zastosowaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej jest zasadne? *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2009; XIII: 317-323.
- [114] O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374: 893-902.
- [115] Prymula R., Chlibek R., Ivaskeviciene I. et al. Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011: 1-10.
- [116] Poolman J.T., Frasch C.E., Kayhty H. et al. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 134-142.
- [117] Skoczyńska A., Kuch A., Gołębiewska A. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol. Merk. Lek.* 2011; XXXI: 1-10.
- [118] WHO. Pneumococcal vaccines. *Weekly epidemiological record.* 2012. 14: 12-144.

- [119] Dobrzańska A., Bernatowska E., Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia. Wytyczne Pediatricznego Zespołu ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom – Prevenar 13. Warszawa, 8.01.2010.
- [120] EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/>, wrzesień 2013.
- [121] CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003. MMWR. 2005; 54: 893-916.
- [122] Sulikowska A., Grzesiowski P., Taraszkiewicz M. et al. Nosicielstwo nosogardłowe *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. roku życia w wybranych środowiskach w Warszawie. *Pediatrica Polska*. 2003; LXXVIII. 377-384.
- [123] McIntosh E.D., Fritzel B., Fletcher M.A. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe 2005. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135: 644-656.
- [124] CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging infections program network *Streptococcus pneumoniae*, 1999.
- [125] CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging infections program network *Streptococcus pneumoniae*, 2011.
- [126] Bilous J., Eggers R., Gasse F. et al. A new global immunisation vision and strategy. *Lancet* 2006; 367: 1464-1466.
- [127] WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html, wrzesień 2013.
- [128] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5706a2.htm>, wrzesień 2013.
- [129] Black S.B., Shinefield H.R., Ling S. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years old of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 810-815.
- [130] Lexau C.A., Lynfield R., Danila R. et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of peiatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005; 294: 2043-2051.
- [131] Patrzalek M., Albrecht P., Sobczyński M. Pośredni, populacyjny wpływ powszechnych szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową (PCV7) na częstość zachorowań na zapalenie płuc w Kielcach. *Przegl. Epidemiol.* 2011; 65: 51-56.
- [132] Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1179-1186.
- [133] Black S., France E.K., Iacoman D. et al. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 771-777.
- [134] McIntosh E.D., Reinert R.R. Global prevailing and emerging paediatric pneumococcal serotypes. *Expert Rev. Vaccines*. 2011; 10: 109-129 (+ załączniki).
- [135] Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):367-76.
- [136] Hsieh Y.C., Lin P.Y., Chiu C.H. et al. National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential. *Vaccine*. 2009; 27: 5513-5518.
- [137] Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *NEJM*. 2003; 348: 1737-1746.
- [138] Dias R., Canica M. Invasive pneumococcal disease in Portugal prior to and after the introduction of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007; 51: 35-42.
- [139] Lepoutre A., Varon E., Georges S. et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Eurosurveillance*. 2008; 13: 1-6.
- [140] Rendi-Wagner P., Georgopoulos A., Kundi M. et al. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Austria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 826-831.

- [141] Ruckinger S., van der Linden M., Reinert R. et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009; 27: 4136-4141.
- [142] Spanjaard L., van der Ende A., Rumke H. et al. Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands. *Acta Paediatr.* 2000; 435 (Suppl.) 22-26.
- [143] Vergison A., Tuerlinckx D., Verhaegen J. et al. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006; 118: 801-809.
- [144] Vestrheim D.F., Hoiby E.A., Bergsaker M.R. et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*. 2010; 28:2214-2221.
- [145] Klements P., Lyytikainen O., Ruutu P. et al. Trends and geographical variation in invasive pneumococcal infections in Finland. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40: 621-628.
- [146] Eriksson M., Henriques B., Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish Children. *Acta Paediatr.* 2000; 435 (Suppl.): 35-39.
- [147] Kaltoft M.S., Zeuthen N., Konradsen H.B. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr.* 2000; 435 (Suppl.): 3-10.
- [148] Miller E., Waight P., Efstratiou A. et al. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996-1998. *Acta Paediatr.* 2000; 435 (Suppl.): 11-16.
- [149] Syriopoulou V., Daikos G.L., Soulis K. et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr.* 2000; 435 (Suppl.): 30-34.
- [150] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. 2012.
- [151] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. 2011.
- [152] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, wrzesień 2013.
- [153] Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 187-195.
- [154] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease (IPD). Annual Epidemiological Report. 2011.
- [155] <http://ecdc.europa.eu/EN/ACTIVITIES/SURVEILLANCE/EUVAC/Pages/index.aspx>, wrzesień 2013.
- [156] Vestrheim D.F., Lovoll O., Aaberge I.S. et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008; 26: 3277-3281.
- [157] Durando P., Crovari P., Ansaldi F. et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine*. 2009; 27: 3459-3462.
- [158] Whitney C., et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*, 2006; 368: 1495–1502.
- [159] Miller E., Andrews N.J., Waight P.A. et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011; 29: 9127-9131.
- [160] Hsu H.E., Shutt K.A., Moore M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *NEJM*. 2009; 360: 244-256.
- [161] Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 485-489.
- [162] Black S., Escila J., Whitney C. et al. Pneumococcal conjugate vaccines and pneumococcal common protein vaccines. In Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*. 5th edition. 2008.
- [163] American Academy of Pediatrics. Red Book. 2006. Report of the committee on infectious diseases. 27th edition.
- [164] Mahon B.E., Hsu K., Karumuri S. et al. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine*; 2006; 2514-2520.
- [165] Hryniewicz W. Antybiotykooporność – co musimy zrobić dziś? *Pol. Merk. Lek.* 2011; 179: 305-309.

- [166] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. 2013.
- [167] Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, w latach 2006-2011. Warszawa 05.07.2012. <http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP-17-07-2012.pdf>, wrzesień 2013.
- [168] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. 2013.
- [169] Katalog leków portalu Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/bazy/>; wrzesień 2013.
- [170] Koperny M., Niżankowski R., Kargul A. et al. Availability of pneumococcal vaccination programmes in Europe. An overview of funding mechanisms. JHPOR. 2013; 1.
- [171] Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(14): 129–144.
- [172] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=240&searched=pneumok&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight 1, wrzesień 2013.
- [173] http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=772&art_type=24 [dostęp do wersji drukowanej], wrzesień 2013.
- [174] Sulikowska A. Nosicielstwo nosogardłowe wybranych patogenów bakteryjnych: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Nowa Medycyna. 2009; 2: 124-130. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1266,nosicielstwo-nosogardlowe-wybranych-patogenow-bakteryjnych-streptococcus-pneumon.html>, wrzesień 2013.
- [175] Myers C., Gervais A. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in children. Int. J. Antimicrob. Agents. 2007; 30 (Suppl. 1): 24-28.
- [176] Poehling K.A., Talbot T.R., Griffin M.R. et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2006; 295: 1668-1674
- [177] Alpern E.R., Alessandrini E.A., Bell L.M., et al. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. Pediatrics. 2000; 106: 505-511.
- [178] Esposito S., Pugni L., Bosis S. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 month post-natally to pre- and full-term infants. Vaccine. 2005; 23: 1703-1708.
- [179] Palmu A.A., Jokinen J., Borys D. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomized trial. Lancet. 2013; 381: 214-222.
- [180] Jokinen J., Nuorti P., Palmu A. et al. Monitoring the effectiveness of Finnish National Vaccination Programme (NVP) of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10). ISPPD-8, Iguaçu Falls, Brazil, March 11-15, 2012.
- [181] De Wals P., Lefebvre B., Defay F. et al. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. Vaccine. 2012; 30: 6416-6420.
- [182] Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Pneumococcal sub-committee. 30 May 2012. London, UK.
- [183] Bernatowska E., Mikołuc B., Motkowski R. et al. Szczepionki swoiste w prewencji zakażeń oddechowych. Nowa Medycyna. 2009; 2: 84-89. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1259,szczepionki-swoiste-w-prewencji-zakazen-drog-oddechowych.html>, wrzesień 2013.
- [184] http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05, wrzesień 2013.
- [185] Rudan I., Boschi-Pinto S., Biloglav Z., et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull. WHO. 2008; 86: 408-416.
- [186] Skoczyńska A., Kadłubowski M., Hryniewicz W. Zasady postępowania w przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego wywołanych przez *Neisseria meningitidis* i inne drobnoustroje. α-medica press, Bielsko Biała, 2004.
- [187] Kadłubowski M., Skoczyńska A., Hryniewicz W. Rekomendacje doagnostyczne inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem. KOROUN, NIL. 2009.
- [188] Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W. et al. (eds.). Red Book: 2009 report of the Committee on infectious diseases. Pneumococcal Infections. 2009; pp: 524-535 [dostęp do wersji drukowanej].

- [189] Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease (IPD) in infants – FinIP Trial. National Institute for Health and Welfare. 2012.
- [190] Vesikari T., Forsten A., Seppa I. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media. 52nd ICAAC. September 9-12 2012, San Francisco.
- [191] Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in infants. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 1340) pg: 44.
- [192] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-053. Impact on nasopharyngeal carriage, acute otitis media, immunogenicity and safety of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine. www.gsk-clinicalstudyregister.com, stan na: wrzesień 2013.
- [193] Tregnanhi M.W., Sáez-Llorens X., López P., et al. Evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) against community-acquired pneumonia in Latin America. The 29th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), The Hague, The Netherlands, 07-11 June, 2011 (Abstract 1411). www.abstractserver.com/ESPID2011/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_ipanner&absno=1411&ESPID2011=3oao9f9jdsjloet006quqpq4&ESPID2011=3oao9f9jdsjloet006quqpq4, wrzesień 2013.
- [194] Synflorix® – Clinical otitis media and pneumonia trial (Demonstration of efficacy against pneumonia). Prezentacja wyników przedstawionych na konferencjach w Puenta Cana, Republika Dominikany 25-28 maja 2011 roku, oraz w Hadze, Holandia 7-11 czerwca 2011 roku. Materiały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie.
- [195] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-028 COMPAS: a phase III study to demonstrate efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media. www.gsk-clinicalstudyregister.com, wrzesień 2013.
- [196] Radzikowski A., Albrecht P. Efektywność 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej skoniugowanej z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). *Pediatr. Pol.* 2013; 88: 177-183.
- [197] Cohen R., Levy C., Bingen E. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 297-301.
- [198] De Wals P. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV7 and/or PHiD-CV in Quebec: an update. *ESPID.* 2013.
- [199] Rinta-Kokko H., Jokinen J., Siira L. et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among vaccine-eligible children in Finland. *ESPID.* 2013.
- [200] Jokinen J., Rinta-Kokko H., Siira L. et al. Indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among unvaccinated children in Finland. *ESPID.* 2013.
- [201] Mrkvan T., Hoet B., Adegbola R.A. et al. Serotype 19A and the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV): lessons learned to date. *ESPID.* 2013.
- [202] Kilpi T., Palmu A.A., Puumalainen T. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants – FinIP trial. *ESPID.* 2013.
- [203] Jokinen J., Kilpi T.M., Kajjalainen T. et al. Indirect effectiveness of ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against nasopharyngeal carriage: FinIP indirect carriage study. *ESPID.* 2013.
- [204] Adegbola R., Mrkvan T., Ruiz Guiñazú J. et al. Impact of pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage: experience from clinical and epidemiological studies. *ESPID.* 2013.
- [205] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
- [206] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.

- [207] Treganaghi M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
- [208] Treganaghi M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
- [209] CDC Recommendation. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years -United States, 2011.
- [210] Hackel M., Lascols C., Bouchillon S. et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes among populations in Europe. 2011. Abstract G3-774.
- [211] Hanquet G., Kissling E., Fenoll A. et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16: 1428-1439.
- [212] CHMP. Summary of opinion (post authorisation). Synflorix. 24 October 2013.
- [213] Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013. WARSZAWA · ROK LVI.
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf
- [214] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 nr 0 poz. 1074.
- [215] http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/ktl.mat?p_selaus=4698, stan na: listopad 2013.

11. Spis tabel i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Podział zakażeń pneumokokowych na inwazyjne i nieinwazyjne [50].	10
Tabela 2. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych u dzieci poniżej 5. roku wraz z oszacowaniem współczynnika śmiertelności na świecie w oparciu o przegląd systematyczny [114].	17
Tabela 3. Wpływ szczepień PCV7 na występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci w Stanach Zjednoczonych w latach 1995-2006 na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych i ocena uzyskana w praktyce klinicznej [21], [128], [129].	18
Tabela 4. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych u dzieci poniżej 5. roku życia przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom w krajach europejskich w oparciu o przegląd systematyczny [134].	20
Tabela 5. Liczba zanotowanych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w latach 2006-2009 w krajach europejskich według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) [154].	29
Tabela 6. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych (IChP) w populacji pediatrycznej z uwzględnieniem przedziałów wiekowych (<2 lat i <5 lat) w krajach europejskich, w oparciu o przegląd systematyczny [112].	31
Tabela 7. Dane epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny z lat 2005-2012 [43], [44], [45], [46], [106], [107], [166]. ..	33
Tabela 8. Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia z lat 2003-2004 [42].	34
Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na IChP dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia z lat 2006-2010 [109], [117].	35
Tabela 10. Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej ze szczególnym uwzględnieniem dzieci poniżej 5. roku życia w roku 2011 [167].	35
Tabela 11. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za wywołanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia w latach 2006-2009 [109] i w roku 2010 [117].	39
Tabela 12. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za wywołanie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2010 [108].	39
Tabela 13. Rozkład serotypów dla populacji polskiej dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie badania Grzesiowskiego i wsp. z lat 2003-2004 [42].	40
Tabela 14. Pokrycie szczepionkowe u dzieci poniżej 5. roku życia na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2010 [108].	40
Tabela 15. Pokrycie szczepionkowe w odniesieniu do zarejestrowanych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) na podstawie danych KOROUN z lat 2006-2009 [109].	41
Tabela 16. Spodziewane zmniejszenie zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową i współczynnika śmiertelności po zastosowaniu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom w Polsce w 2010 roku na podstawie danych KOROUN [117].	41
Tabela 17. Sytuacje, w których wskazane i przeciwwskazane jest szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i> [1], [51], [63], [188].	46
Tabela 18. Szczepienia zalecane przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> [91].	48
Tabela 19. Zalecenia praktyki klinicznej dotyczące szczepień stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [54]-[61], [63], [89]-[90], [102]-[104], [110], [119], [171], [209].	55
Tabela 20. Wybór komparatora (technologii opcjonalnej) do porównania ze szczepionką Synflorix® stosowaną w profilaktyce zakażeń pneumokokowych: Prevenar 13®.	60
Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix® (interwencji wnioskowanej) oraz jej komparatora (szczepionka Prevenar 13®; technologia opcjonalna) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (stan na: 23 październik 2013 roku).	64
Tabela 22. Zamówienia publiczne na szczepionki przeciw pneumokokom w Polsce [76].	65
Tabela 23. Zakres realizacji samorządowych programów zdrowotnych na podstawie informacji prezentowanych na stronach AOTM (http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=240).	69
.....	71
.....	73
.....	76
Tabela 27. Koszt szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci na rynku prywatnym.	77
.....	81

Spis wykresów

Wykres 1. Wzrost wykorzystania szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci z grup ryzyka w Polsce w latach 2008 – 2014 [76].	67
---	----

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Wykres 2. Wzrost wykorzystania szczepień przeciw pneumokokom wśród dzieci w wieku poniżej 14 roku życia w Polsce w latach 2007 – 2012 [77].	68
Wykres 3. Prognozowana liczba urodzeń żywych na latach 2014 – 2016; na podstawie [78], [79], [213]. Dokładniejsze informacje przedstawiono w dokumencie analiza wpływu na budżet dla Synflorix.	72

12. Aneks

12.1. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produkt leczniczy Synflorix® (PHiD-CV)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Synflorix® firmy GlaxoSmithKline umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [22], Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [23] oraz decyzji Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP; *Committee for Medicinal Products for Human Use*) [212].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom.

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: J07AL52.

Wskazania do stosowania:

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [22].

Wskazanie do stosowania zostało rozszerzone dnia 24 października 2013 roku na mocy decyzji CHMP:

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [212].

Dawkowanie i sposób podania:

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

- *Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodni życia.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka.

- *Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Alternatywnie, kiedy produkt Synflorix® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Wcześnieiki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)

U wcześniaków urodzonych co najmniej po 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca; podanie trzeciej dawki zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami,
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy; dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po przedstawionym powyżej schemacie szczepienia,
- dzieci w wieku 2-5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix®, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix® u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którekolwiek białko nośnikowe,
- podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką.

Stosowanie z innymi szczepionkami:

Szczepionkę Synflorix® można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw

12.1. Charakterystyka interwencji wnioskowanej – produkt leczniczy Synflorix® (PHiD-CV)

12.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej – komparatora (technologii opcjonalnej)

blonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką przeciw blonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [31].

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/09/508/001; EU/1/09/508/002; EU/1/09/508/003; EU/1/09/508/004; EU/1/09/508/005;
EU/1/09/508/010; EU/1/09/508/006; EU/1/09/508/007; EU/1/09/508/008; EU/1/09/508/000;
EU/1/09/508/009.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

30.03.2009

12.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej – komparatora (technologii opcjonalnej)

12.2.2. Charakterystyka produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Prevenar 13® firmy Wyeth umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [28] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [29].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki pneumokokowe.

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: J07AL02.

Wskazania do stosowania:

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywołanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Dawkowanie i sposób podania:

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13® dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13®.

Niemowlęta w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia

- ***Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia***

Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. i 15. miesiącem życia.

- ***Dwadawkowy podstawowy cykl szczepienia***

Alternatywnie, jeżeli produkt Prevenar 13® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki 3. (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. i 15. miesiącem życia.

Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami; trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia,
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami,
- dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat: jednorazowa dawka 0,5 ml.

Schemat szczepienia produktem Prevenar 13® u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar® (7-walentnym) (*Streptococcus pneumoniae* serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Szczepionka Prevenar 13® zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar®, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇. U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar®, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13® na każdym etapie schematu szczepienia.

Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar® (7-walentną): młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar® (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13® w celu wywołania odpowiedzi

immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej).

Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat: mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13[®], jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar[®]. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13[®] należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej).

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 wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13[®] jako pierwszy.

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy,
- podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką.

Stosowanie z innymi szczepionkami:

Niemowleta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

Prevenar 13[®] można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.

Dzieci i młodzież w wieku od 6. do 17. roku życia

Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku od 18. do 49. roku życia

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Prevenar 13[®] można podawać równocześnie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze wstrzykiwać w różne miejsca.

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13® z 23-walentną polisacharydową szczepionką nie zostało zbadane.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [31].

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/09/590/001, EU/1/09/590/002, EU/1/09/590/003, EU/1/09/590/004, EU/1/09/590/005, EU/1/09/590/006, EU/1/09/590/007, EU/1/09/590/008, EU/1/09/590/009, EU/1/09/590/010, EU/1/09/590/011.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

09/12/2009.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]