

**Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®)
w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do
ukończenia drugiego roku życia**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2013

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
WYKAZ SKRÓTÓW	6
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.2.1 Dystrybucja serotypów pneumokoków	9
2.2.2 Częstość występowania zakażeń pneumokokami	11
2.3 Patogeneza i etiologia.....	15
2.4 Obraz kliniczny	16
2.4.2 Zapalenie płuc	17
2.4.3 Zapalenie ucha środkowego	17
2.5 Leczenie	18
2.5.1 Wytyczne profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dzieci	18
2.5.2 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).....	19
2.5.3 Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)	20
2.6 Profilaktyka zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dzieci w Polsce	22
2.6.1 Program Szczepień Ochronnych	22
2.6.2 Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (ICHP) u Dzieci.....	23
3 Interwencja – Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®)	25
3.1 Wskazania.....	26
3.2 Dawkowanie	26
3.3 Sposób podania.....	27
3.4 Przeciwwskazania	27
3.5 Działania niepożądane.....	28
4 Komparatory	30
4.1 Szczepionka PCV-7 (Prevenar®)	33
4.1.1 Wskazania.....	34

4.1.2 Dawkowanie	34
4.1.3 Sposób podania.....	35
4.1.4 Przeciwwskazania	35
4.1.5 Działania niepożądane.....	35
4.2 Szczepionka PHiD-CV (Synflorix®).....	37
4.2.1 Wskazania	38
4.2.2 Dawkowanie	38
4.2.3 Sposób podania.....	39
4.2.4 Przeciwwskazania	39
4.2.5 Działania niepożądane.....	39
5 Efekty zdrowotne.....	41
6 Dotychczasowe finansowanie	42
7 Problem decyzyjny wg PICO	55
SPIS TABEL.....	57
SPIS RYCIN.....	58
PIŚMIENNICTWO.....	59

WYKAZ SKRÓTÓW

11Pn-PD	jedenastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, będąca szczepionką prototypową obecnie zarejestrowanej szczepionki dziesięciowalentnej - Synflorix® (PHiD-CV)
ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
OZUŚ	ostre zapalenia ucha środkowego
PCV	skoniugowana szczepionka przeciw zakażeniu pneumokokowemu (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine</i>)
PCV-13	trzynastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PHiD-CV	dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> (ang. <i>pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD</i>)
PPV	polisacharydowa szczepionka przeciw zakażeniu pneumokokowemu (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
WBC	wskaźnik określający liczbę białych krwinek (ang. <i>white blood</i>

cells)

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)



1 Cel analizy

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej – PCV-13 (Prevenar 13®). Populację docelową stanowią nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zakażenie pneumokokowe wywołane jest przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*, nazywane dwóinkami zapalenia płuc lub potocznie pneumokokami. Pneumokoki są najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych, bakteryjnych zakażeń układu oddechowego takich jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz zapalenie płuc. Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP). W pojęciu tym mieści się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa (posocznica) i zapalenie płuc z bakterią. Pneumokoki mogą również wywoływać zapalenie spojówek, zapalenie otrzewnej oraz zapalenie stawów.⁴²

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Dystrybucja serotypów pneumokoków

Dwóinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) jest gram-dodatnią bakterią, należąca do paciorkowców alfa-hemolizujących. Ze względu na antygeny obecne w otocze wyróżnia się ponad 90 typów serologicznych pneumokoków, często występujących w jamie nosowo-gardłowej osób zdrowych. Najczęstsze serotypy *Streptococcus pneumoniae* wyizolowane w populacji poniżej 18 r.ż. w Europie Zachodniej przedstawiono w Tab. 1. Dystrybucja chorobotwórczych serotypów pneumokoków zależy od wieku, zespołu chorobowego, ciężkości choroby, regionu geograficznego. Przed wprowadzeniem skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, od 6 do 11 serotypów pneumokoków powodowało $\geq 70\%$ przypadków IChP wśród dzieci na świecie.¹ Dystrybucję serotypów odpowiedzialnych za IChP u dzieci poniżej 5 r.ż. w Polsce w latach 2006-2010 przedstawiono na Ryc. 1. Pokrycie serotypów odpowiedzialnych za 59 przypadków IChP wśród dzieci < 5 r.ż. w roku 2012 przez serotypy szczepionek PHiD-CV i PCV-13 przedstawiono na Ryc. 2.

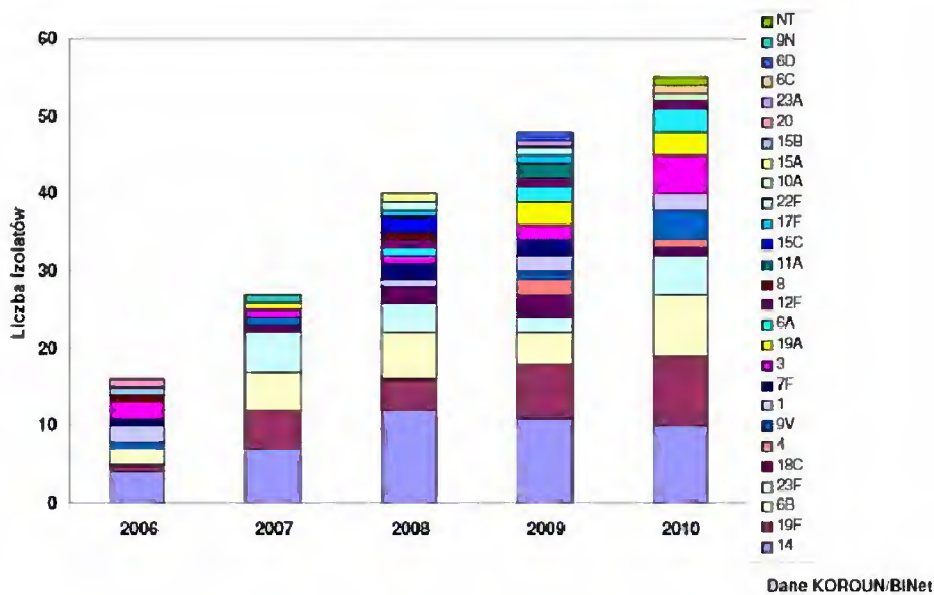
Tab. 1. Najczęstsze grupy serologiczne *S. pneumoniae* izolowane w Europie Zachodniej w populacji osób poniżej 18 r.ż. (Źródło: Jefferson 2006²).

Grupa serologiczna	Liczba izolatów	% całości
14*	2 250	19,47
6*	1 879	16,26
19*	1 740	15,14
23*	1 190	10,29
18*	708	6,12
1	618	5,35
9*	603	5,21

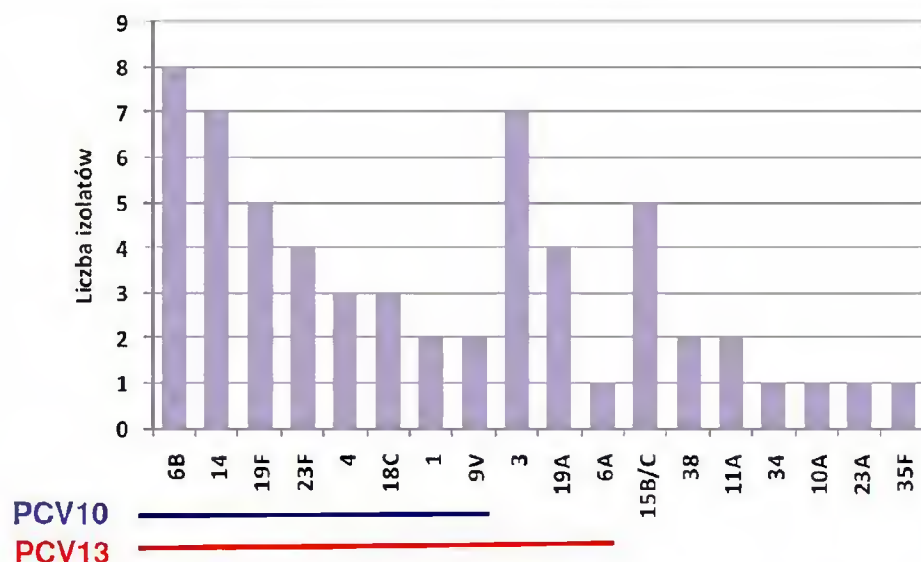
Grupa serologiczna	Liczba izolatów	% całości
7	396	3,42
4*	335	2,90
3	244	2,11
15	100	0,87
8	88	0,76
5	70	0,61
11	54	0,46
24	48	0,41
12	48	0,41
Inne	1 185	10,21
Razem	11 556	100,00

* serotypy zawarte w szczepionce PCV-7.

Ryc. 1 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP u dzieci poniżej 5 r.ż w latach 2006-2010 w Polsce.¹⁰



Ryc. 2. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP u dzieci <5 r.ż. (n=59) w roku 2012 w Polsce, z wyszczególnieniem serotypów szczepionkowych.³

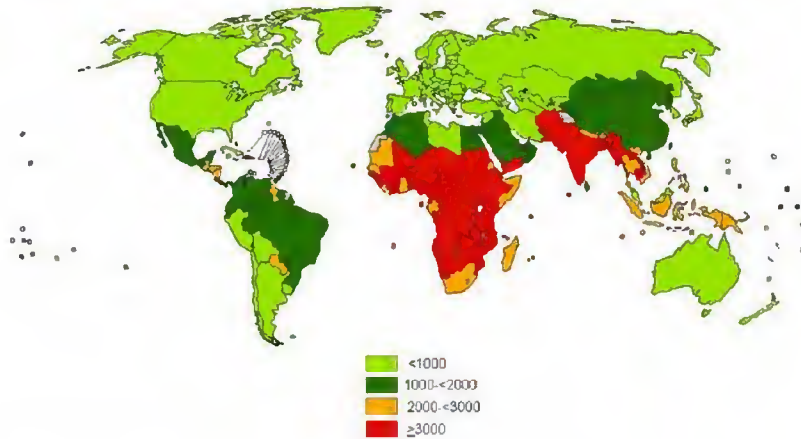


2.2.2 Częstość występowania zakażeń pneumokokami

Zakażenie pneumokokami jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności na świecie.⁴ Występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale szczególnie narażone są małe dzieci poniżej 2 r.ż. i osoby dorosłe powyżej 65 r.ż. Ponadto, na zakażenie pneumokokami są podatne osoby z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności humoralnej, chorzy na AIDS, osoby z brakiem śledziona lub jej niewydolnością, dzieci z implantami ślimakowymi oraz dzieci uczęszczające do żłobka/przedszkola.^{4,2}

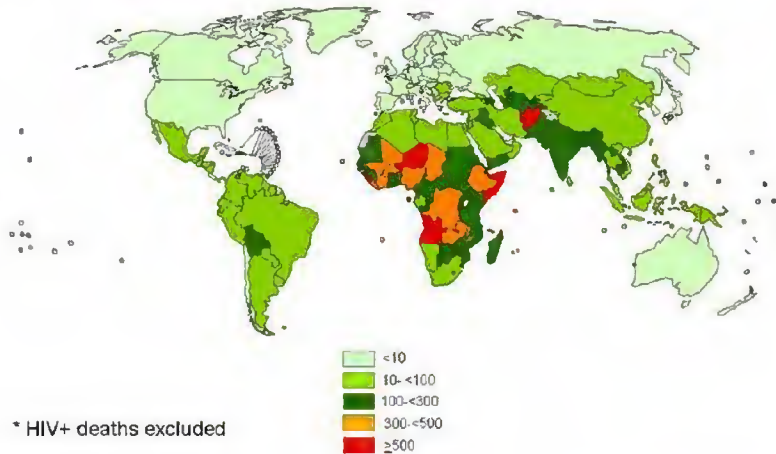
Według oszacowań WHO na podstawie danych z 2000 roku (przed wprowadzeniem szczepionki Prevenar®), bakterie *S. pneumoniae* były przyczyną 14,5 mln przypadków ciężkich zakażeń rocznie oraz 735 tys. zgonów rocznie na świecie, wśród dzieci do 5 r.ż.⁵ Wg najnowszych oszacowań WHO, zakażenia *S. pneumoniae* w 2008 roku spowodowały 476 tys. (333-529 tys.) zgonów wśród dzieci niezarażonych wirusem HIV do 5 r.ż., co stanowi 5% zgonów wśród dzieci w tej grupie wiekowej.⁶ Roczną zapadalność na chorobę pneumokokową na świecie wśród dzieci do 5 r.ż. przedstawia Ryc. 3. Natomiast roczną śmiertelność z powodu zakażeń pneumokokami w powyższej grupie wiekowej przedstawia Ryc. 4.

Ryc. 3. Częstość występowania zakażeń pneumokokami wg danych WHO (na 100 000 dzieci poniżej 5 r.ż.).²



Date of slide: 03 August 2009

Ryc. 4. Liczba zgonów spowodowanych zakażeniami pneumokokami wg danych WHO (na 100 000 dzieci poniżej 5 r.ż.).²



Date of slide: 03 August 2009

Nie odnaleziono polskich współczynników zapadalności na wszystkie typy zakażeń pneumokokami wśród dzieci, natomiast odnaleziono badania epidemiologiczne szacujące zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w Polsce. Odnalezione badania opisano poniżej.

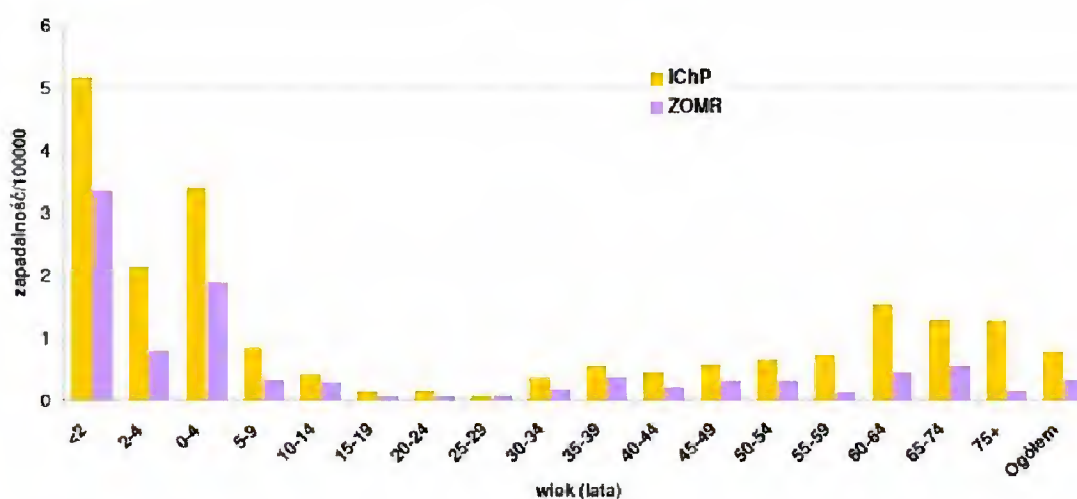
W latach 2003-2004 Grzesiowski i wsp. przeprowadzili badanie epidemiologiczne w celu oszacowania rocznej zapadalności na IChP (zapalenie płuc potwierdzone RTG klatki piersiowej, zapalenie opon mózgowych, posocznica) wśród dzieci do 5. r.ż.⁷ Analizowaną populację stanowiły dzieci hospitalizowane w 124 szpitalach/oddziałach dziecięcych znajdujących się w 5 losowo wybranych województwach (Kujawsko-Pomorskie, Małopolskie, Dolnośląskie, Świętokrzyskie, Wielkopolskie). W trakcie trwania badania liczba dzieci hospitalizowanych wyniosła 88 487 z 1,25 mln dzieci do 5. r.ż. z obszaru powyż-

szych województw. Roczny współczynnik zapadalności na IChP u dzieci do 5. r.ż. wyniósł 17,6 na 100 000. Współczynnik zapadalności różnił się u dzieci do 2. r.ż i starszych. U dzieci w wieku 0-23 miesiące zapadalność na IChP wyniosła 19/100 tys. na rok, a u dzieci w wieku 24-59 miesięcy – 5,8/100 tys. na rok. Śmiertelność na IChP u dzieci w analizowanej grupie wiekowej wyniosła 0,7%, natomiast w przypadku zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – 3,4%.

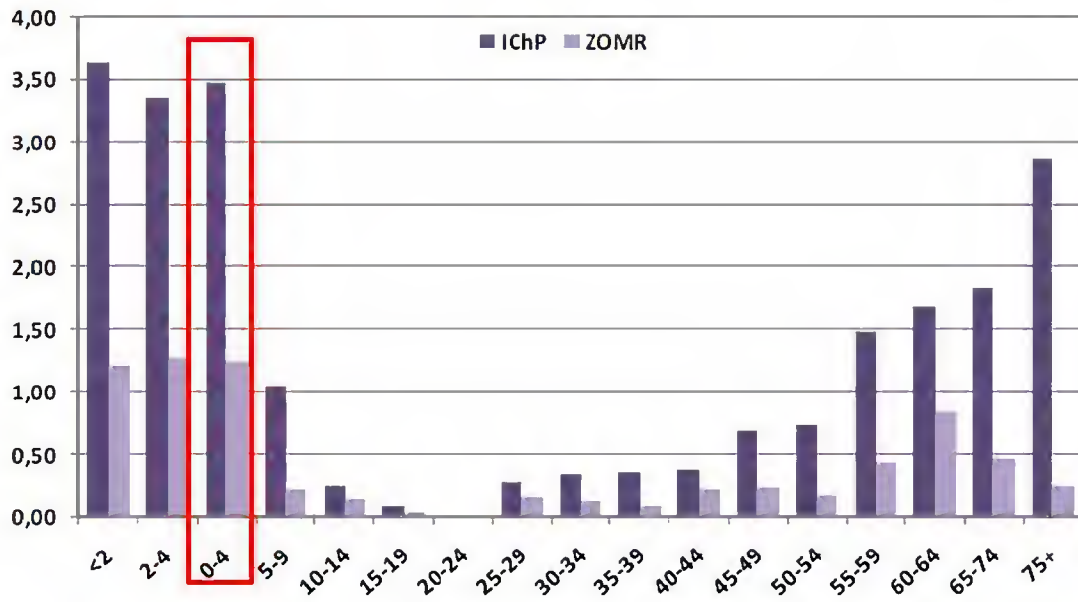
W badaniu przeprowadzonym przez Skoczyńską i wsp. szacowano współczynnik zapadalności na IChP w całej populacji Polski w latach 2006-2009.⁸ Wśród dzieci poniżej 2. r.ż. roczna zapadalność na IChP wahała się od 1,38/100 tys. w roku 2006 do 3,86/100 tys. w roku 2008. Natomiast u dzieci w wieku 2-5 roczna zapadalność wynosiła 2,44/100 000. W badaniu analizowano dane zebrane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) z 168 ośrodków medycznych w 117 miastach Polski. Zebrane dane dotyczyły 729 przypadków IChP w Polsce w latach 2006-2009.

Podobne badanie zostało przeprowadzone przez Skoczyńską i wsp. rok później. W 2010 roku KORUN otrzymał 268 izolatów *S. pneumoniae* wyhodowanych od pacjentów z IChP, których hospitalizowano w 116 szpitalach, w 82 miejscowościach reprezentujących wszystkie polskie województwa. Najwyższą zapadalność na IChP zanotowano u dzieci poniżej 5. roku życia (3,43/100 000), w tym zwłaszcza u dzieci poniżej 2. roku życia (5,17/100 000). Ogólny współczynnik umieralności – CFR (ang. *case fatality ratio*) u dzieci poniżej 5. r.ż. wyniósł 4,0%.⁹ Zapadalność na IChP w Polsce w roku 2010 została przedstawiona na Ryc. 5 i Ryc. 7. Według danych KORUN z roku 2012 zapadalność na IChP była niższa i wyniosła około 3,5/100 000 (Ryc. 6 i Ryc. 8).³

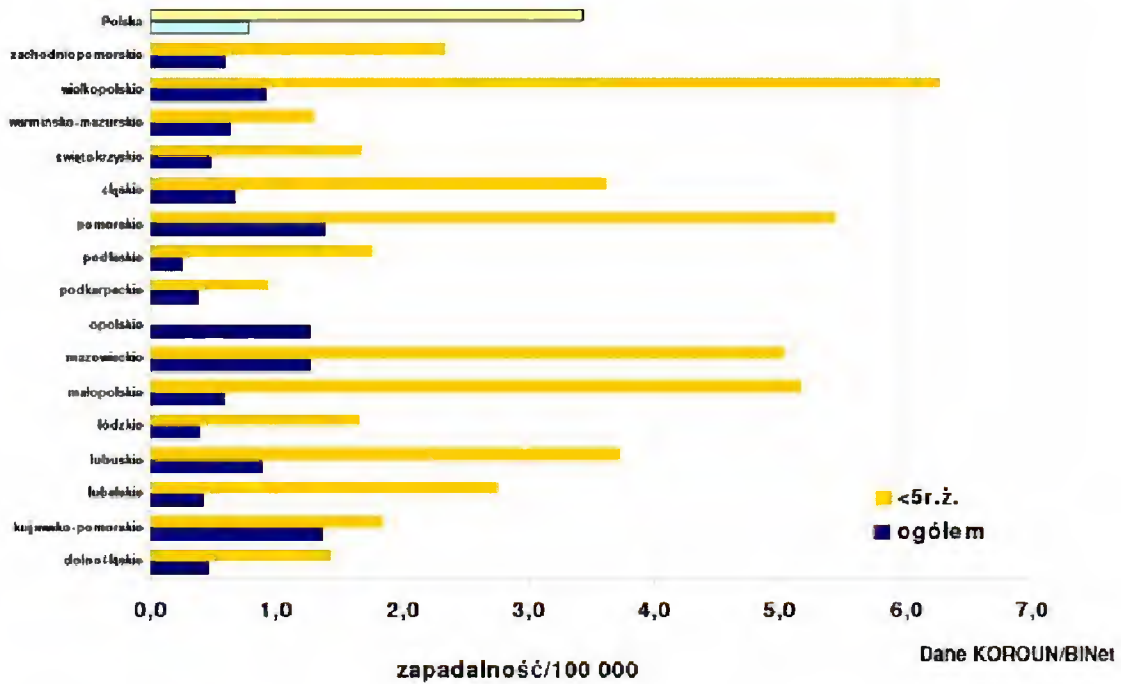
Ryc. 5. Zapadalność na IChP w różnych grupach wiekowych w Polsce w roku 2010 (dane KOROUN).¹⁰



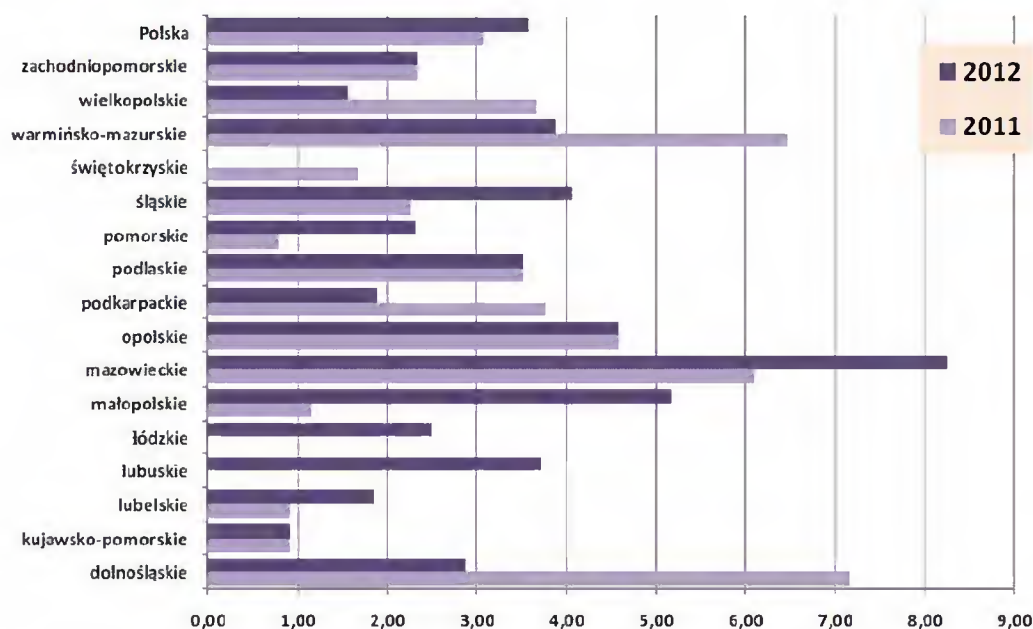
Ryc. 6. Zapadalność na IChP w różnych grupach wiekowych w Polsce w roku 2012 (dane KOROUN).³



Ryc. 7. Zapadalność na IChP w Polsce w roku 2010 z podziałem na województwa (dane KOROUN).¹⁰



Ryc. 8. Zapalność na IChP w Polsce w roku 2010 z podziałem na województwa (dane KO-ROUN).³



2.3 Patogeneza i etiologia

Na wystąpienie zakażenia inwazyjnego mają wpływ właściwości bakterii, czynniki środowiskowe i cechy gospodarza. Wrotami zakażenia są górne drogi oddechowe. Ważnym czynnikiem zjadliwości bakterii jest otoczka polisacharydowa, zabezpieczająca pneumokoki przed skutkami reakcji obronnej gospodarza, głównie przed fagocytozą. Istotną rolę w patomechanizmie zakażenia odgrywa białko pneumolizyna, która jest toksyczna dla wielu komórek oraz związana z apoptozą lub śmiercią komórek.¹¹ Przed zakażeniem inwazyjnym człowieka zdrowego chronią nieswoiste mechanizmy obronne: wytwarzanie śluzu, ruch rzęsek, odruch kaszlowy. Dużą rolę odgrywają granulocyty, immunoglobuliny klasy IgG, makrofagi. Kolonizacja górnych dróg oddechowych przez pneumokoki może być wstępem do fazy inwazji, która jest poprzedzona fazą przenikania do otaczających tkanek. Dochodzi wówczas do zapalenia górnych lub dolnych dróg oddechowych. Drobnoustroje mogą się przedostać do krwi (wywołują bakteriemie lub posocznicę) oraz do ośrodkowego układu nerwowego (powodują bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Udowodniono, że chorobotwórczy potencjał pneumokoka jest związany z jego serotypem.¹²

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na IChP są: wiek (większe ryzyko choroby u małych dzieci i osób starszych), pochodzenie, brak karmienia piersią, uczęszczanie do żłobków/przedszkoli, choroby zasadnicze i współistniejące (przewlekłe choroby układu oddechowego i krążenia, trisomia 21, przewlekłe choroby wątroby, brak śledziony, niedobory immunoglobulin, zakażenie HIV, choroby nowotworowe, leczenie

immunosupresyjne, cukrzyca, zespół nerczycowy, infekcje wirusowe, przetoki płynu mózgowo-rdzeniowego).¹³ Zakażeniu sprzyjają również warunki środowiskowe (np. przeludnienie), palenie tytoniu, alkoholizm. Do wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej konieczne jest nosicielstwo pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej.¹²

2.4 Obraz kliniczny

Streptococcus pneumoniae wywołuje zakażenia zlokalizowane: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie płuc, zapalenie spojówek. Zakażenia te zwykle nie powodują wysiewu do krwi. Pneumokoki są też odpowiedzialne za ciężkie, zagrażające życiu zakażenia inwazyjne, czyli takie w których bakteria przedostaje się do krwi lub innego miejsca, gdzie nie występuje w warunkach prawidłowych fizjologicznie. Pneumokokowe zakażenia inwazyjne obejmują zapalenie płuc z bakteriami, bakteriami bezobjawową, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, zapalenie otrzewnej. Rzadziej występuje zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów, jądra i najądrza, zapalenie wyrostka robaczkowego, ślinianki, pęcherzyka żółciowego, mięśnia sercowego.¹²

2.4.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Inwazyjna choroba pneumokokowa charakteryzuje się wyizolowaniem *Streptococcus pneumoniae* z miejsc w organizmie, które prawidłowo powinny być jałowe i obejmuje manifestacje choroby takie jak: zapalenie opon mózgowych, bakteriemię, zapalenie płuc z bakteriami.

2.4.1.1 Zapalenie opon mózgowych

Bakteryjne zapalenie opon mózgowych, mimo iż występujące rzadziej niż bakteriemia i zapalenie płuc, może być przyczyną poważnych zaburzeń, takich jak opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność motoryczna, zaburzenia napadowe, problemy ze słuchem i mową lub zaburzenia językowe. Ostre powikłania neurologiczne pneumokokowego zapalenia opon mózgowych obejmują: obrzęk mózgu, wodogłowie, ropień mózgu, ropniak lub wysięk podtwardówkowy.¹⁴ Powikłania układowe obejmują wstrząs septyczny, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zespół niewydolności oddechowej u dorosłych i/lub septyczne lub reaktywne zapalenie stawów.¹⁴ Bakteryjne zapalenie opon mózgowych w pierwszym roku życia wiąże się z 10-krotnie większym ryzykiem umiarkowanej lub ciężkiej niepełnosprawności w wieku 5 lat.¹⁵ Pneumokokowe zapalenie opon mózgowych częściej powoduje długoterminową niepełnosprawność w porównaniu z innymi przyczynami bakteryjnego zapalenia opon mózgowych.¹⁶ U dzieci, które chorują na pneumokokowe zapalenie mózgu w niemowlęctwie, występuje zwiększone o 2% ryzyko śmierci przed 5 r.ż.¹⁵

2.4.1.2 Bakteriemia

Bakteriemia nie jest tak ciężką manifestacją IChP jak zapalenie opon mózgowych, jednak występuje od niego częściej. Bakteriemia może przebiegać bezobjawowo, jak również może wywołać wysoką gorączkę z dreszczami lub bez, drażliwość, nudności, splątanie, przyspieszone oddychanie, szybkie bicie serca i bóle stawów. Posocznica (sepsa) występuje gdy bakteriemia powoduje niebezpieczne nieprawidłowości w parametrach życiowych (np. niezdolność utrzymania ciśnienia krwi w normalnym zakresie). Wytyczne amerykańskie w przypadku bakteriemii zalecają posiew krwi i zastosowanie antybiotyków u wszystkich dzieci w wieku 3-36 miesięcy z gorączką $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i $>15,000$ WBC/ μL .¹³

2.4.2 Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych przez zakażenie pneumokokami na świecie.¹⁷ W USA pozaszpitalne zapalenie płuc powoduje najwięcej zgonów w porównaniu z innymi infekcjami.¹⁸ Czas inkubacji pneumokokowego zapalenia płuc wynosi około jednego do trzech dni. Pierwszymi objawami są zazwyczaj nagłe pojawienie się gorączki i dreszczy. Najczęściej u chorych występuje pojedynczy dreszcz, a nie powtarzające się, dłuższe drżenia. Innymi objawami, które mogą występować są: ból opłucnowy, kaszel z odksztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny, skrócenie oddechu (duszność), przyspieszony oddech, niedotlenienie, tachykardia, złe samopoczucie i osłabienie. Mogą wystąpić również nudności, wymioty i bóle głowy.¹³

Pozaszpitalne zapalenie płuc najczęściej występuje w zatłoczonych środowiskach, takich jak domy opieki, szpitale, zakłady poprawcze. Epidemie występują zazwyczaj w populacji osób podatnych na infekcje, o osłabionych mechanizmach obronnych organizmu z powodu choroby zasadniczej. W tych grupach chorych śmiertelność spowodowana zapaleniem płuc jest wysoka.¹³ W 20%-40% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, przyczyną choroby są pneumokoki.^{19,20} Pozaszpitalne i szpitalne zapalenia płuc u dorosłych związane są ze znaczną śmiertelnością u osób starszych.²¹

2.4.3 Zapalenie ucha środkowego

Zapalenie ucha środkowego manifestuje się nagłym pojawieniem się objawów, które u dzieci w większości są niespecyficzne i mogą obejmować gorączkę, ból ucha, ból głowy, kaszel, drażliwość, katar, apatię, brak apetytu, wymioty i biegunkę. Przy ustalaniu diagnozy, często najlepszym sposobem potwierdzenia wysięku z ucha środkowego jest otoskopia pneumatyczna. U dzieci z łagodnymi objawami choroby, wystarczająca jest obserwacja.²²

Prawidłowe leczenie zapalenia ucha środkowego zależy od szybkiej i precyzyjnej diagnostyki oraz właściwego rozróżnienia między ostrym a wysiękowym zapaleniem ucha środkowego. W ciągu ostatniej dekady, u większego odsetka coraz młodszych dzieci obserwowano nawracające ostre zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Z danych epidemiologicznych wynika, że do ukończenia 1. roku życia, u 60% dzieci wystąpi co najmniej jeden epizod zapalenie ucha środkowego, w tym ok. 17% dzieci zachoruje na co najmniej

trzy razy.^{23,24} OZUŚ jest najczęstszym powodem wizyt u lekarza wśród dzieci poniżej 5. r.ż.²⁵

2.5 Leczenie

Podstawową metodą leczenia zakażeń pneumokokami jest antybiotykoterapia, przede wszystkim penicyliny. Inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń *S. pneumoniae* to: amoksycylina, ampicylina, cefazolin, cefepim, ceftriakson, azytromycyna, fluorochinolony, wankomycyna, klindamycyna, imipenem i inne.²⁶ Warunkiem skutecznego leczenia zakażeń pneumokokami jest szybka diagnoza i podanie odpowiednio dobranych antybiotyków.²⁷

W ostatnich latach zaobserwowano zwiększenie oporności na antybiotyki przez szczepy *S. pneumoniae*, co utrudnia leczenie inwazyjnej choroby pneumokokowej. Występowanie lekoopornych szczepów *S. pneumoniae* wzrosło z 18% w latach 1990-1991 do prawie 35% w roku 2002,¹³ podczas gdy zapadalność na IChP wywołaną opornym na penicylinę szczepem 19A wzrosła z 6,7% do 35% w latach 1998-2005 w USA.¹⁶

W leczeniu zapalenia ucha środkowego, zalecanym lekiem pierwszego rzutu jest amoksycylina w dawkach 80-90 mg/kg m.c. dziennie. Alternatywą w przypadku infekcji bakteriami opornymi na penicylinę lub w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania są m.in.: antybiotyki makrolidowe, klindamycyna i cefalosporyny. Niektóre z tych leków, np.: makrolidy i tetracykliny, ze względu na zmniejszanie się ich skuteczności, mogą wymagać podania większych dawek leków, co może skutkować powstaniem szczepów *S. pneumoniae* opornych na kolejny lek. W przypadku infekcji wywołanych lekoopornymi pneumokokami i innymi patogenami, szybko zastosowana i odpowiednio dobrana terapia pierwszego rzutu jest niezwykle istotna.²⁸

2.5.1 Wytyczne profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dzieci

Zgodnie z opinią WHO, poza szczepieniami, nie ma narzędzi medycznych, które mogłyby mieć istotny wpływ na częstość występowania zakażeń pneumokokami. Zwiększanie się oporności pneumokoków na podstawowe leki przeciwbakteryjne oraz łatwość z jaką odporne szczepy rozprzestrzeniają się na całym świecie, podkreślają znaczenie kontroli poprzez szczepienia.²⁹

Szczepionki przeciw pneumokokom dzielą się na polisacharydowe oraz skoniugowane. Szczepionki polisacharydowe w odróżnieniu od szczepionek skoniugowanych nie są wskazane do stosowania u dzieci poniżej 2. roku życia.

- Polisacharydowa szczepionka 23-walentna

Polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (PPV) np.: Pneumovax® zawiera oczyszczone antygeny otoczki polisacharydowej z 23 serotypów *S. pneumoniae*. PPV jest przeznaczona do stosowania u dzieci powyżej 2 r.ż., u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez *Streptococ-*

cus pneumoniae. PPV jest przede wszystkim zalecana także u osób powyżej 50 r.ż.⁴³ Polisacharydowa szczepionka 23-walentna została dopuszczona do obrotu na początku lat 80. XX wieku.

- Skoniugowana szczepionka 7-walentna

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom 7-walentna (PCV-7) Prevenar® zawiera polisacharydy z 7 serotypów pneumokoków (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) skoniugowane z nietoksycznym białkiem błoniczym CRM₁₉₇ pełniącym funkcję nośnika. Prevenar został dopuszczony do obrotu przez FDA w roku 2000,³⁰ a przez EMA w roku 2001.⁴⁸

- Skoniugowana szczepionka 10-walentna

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom 10-walentna (PHiD-CV) Synflorix® zawiera antygeny 7 serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce Prevenar® oraz 3 dodatkowe serotypy (1, 5 i 7F), skoniugowane z 3 różnymi nośnikami białkowymi w następujący sposób: typy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F z białkiem pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, 18C z toksoidem tężcowym, 19F z toksoidem błoniczym. Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix® zapewnia ochronę przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2009 roku.⁴⁹

- Skoniugowana szczepionka 13-walentna

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom 13-walentna (PCV-13) Prevenar 13® zawiera takie same antygeny jak szczepionka PCV-7 oraz dodatkowo antygeny pneumokoka typu 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A skoniugowane z toksoidem błoniczym CRM₁₉₇. Prevenar 13® został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2009³⁹, a przez FDA w 2010 roku³¹ i tym samym zastąpił starszą szczepionkę 7-walentną Prevenar®. Choć wskazania do stosowania szczepionki PCV-13 różnią się w zależności od kraju, Prevenar® jest przeznaczony głównie do czynnego uodpornienia niemowląt i małych dzieci przed inwazyjną chorobą wywołaną przez 13 serotypów bakterii *Streptococcus pneumoniae*, których antygeny otoczkowe zostały umieszczone w szczepionce.

2.5.2 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)

W 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wydała wytyczne dotyczące szczepień przeciwko pneumokokom, zalecając włączenie szczepionki PCV-7 do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych. WHO uznała IChP za jednostkę chorobową o najwyższym priorytecie do podjęcia działań zapobiegawczych, stanowiącą najwyższe zagrożenie dla jednostki i dla zdrowia publicznego.³²

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi WHO z roku 2012, rekomendowane jest włączenie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom (PHiD-CV i PCV-13) do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych. Zwiększona liczba serotypów w tych szczepionkach, w porównaniu z pierwszą szczepionką skoniugowaną PCV-7, stanowi znaczny

postęp w ograniczeniu zapadalności i śmiertelności związanej z pneumokokami, w szczególności w krajach rozwijających się. Wybór szczepionki PCV dla danego kraju powinien uwzględniać pokrycie przez serotypy szczepionkowe serotypów pneumokoków występujących w grupach docelowych, zaopatrzenie w daną szczepionkę i efektywność kosztową.¹

Zalecany cykl szczepień PCV u niemowląt składa się z 3 dawek podstawowych (schemat 3+0) lub alternatywnie z 2 dawek podstawowych + dawka przypominająca (schemat 2+1). Wybierając cykl szczepienia 3+0, pierwszą dawkę można podać już w 6. tygodniu życia (2. miesiąc życia), z przerwami między dawkami wynoszącymi 4-8 tygodni. Przy cyklu szczepienia 2+1, pierwszą dawkę można podać od 6. tyg. życia, z przerwami między dawkami wynoszącymi co najmniej 8 tygodni u młodszych niemowląt lub co najmniej 4 tygodnie u niemowląt, które ukończyły 7. miesiąc życia. Dawka przypominająca powinna być podana między 9.-15. miesiącem życia. Przy wyborze cyklu szczepienia dla danego kraju należy rozważyć epidemiologię choroby pneumokokowej, pokrycie szczepionkowe i zgodność terminów podawanych dawek z istniejącym kalendarzem szczepień.¹

Oprócz wytycznych dotyczących skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, w roku 2008 WHO wydało opinię na temat zastosowania polisacharydowej szczepionki 23-walentnej (PPV-23) u dorosłych i dzieci, które ukończyły 2. rok życia.³³ PPV-23 nie jest wskazana do stosowania w populacji będącej przedmiotem raportu, dlatego powyższa opinia nie została przedstawiona.

2.5.3 Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)

Od 2000 roku Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) zaleca szczepienia z zastosowaniem 7-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV-7) u dzieci w 2., 4., 6. miesiącu życia i dawkę przypominającą między 12-15. miesiącem życia. Celem szczepienia jest zapobieganie posocznicy oraz zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez *S. pneumoniae*.³⁴

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi z 2010 roku ACIP rekomenduje szczepienia z zastosowaniem PCV-13 dla wszystkich dzieci w wieku 2-59 miesięcy zgodnie z cyklem szczepienia dla PCV-7, czyli obejmującym 4 dawki podane w 2., 4., 6., i między 12.-15. miesiącem życia. Ponadto ACIP zaleca objęcie szczepieniami również dzieci w wieku 60-71 miesięcy z chorobami zasadniczymi, które zwiększają ryzyko zakażenia pneumokokami oraz ryzyko wystąpienia powikłań (Tab. 2).³⁵

Niemowlęta nieszczepione wcześniej PCV-7/PCV-13 rozpoczynające cykl szczepienia w wieku ≤6 miesięcy, powinny otrzymać 3 dawki PCV-13 przy zachowaniu odstępu ok. 8 tygodni między dawkami (minimalnie 4 tygodnie). Dawka przypominająca powinna być podana między 12. a 15. miesiącem życia, co najmniej 8 tygodni po poprzedniej dawce. Dzieci w wieku 7-59 miesięcy powinny otrzymać od 1 do 3 dawek PCV-13, w zależności od wieku w którym rozpoczyna się szczepienia oraz chorób zasadniczych (Tab. 3). Dzie-

ci w wieku 24-71 miesięcy z przewlekłymi schorzeniami, które zwiększają ryzyko choroby pneumokokowej powinny otrzymać 2 dawki PCV-13. Przerwanie cyklu szczepienia nie wymaga wznowienia całej serii ani podania dodatkowych dawek.

Tab. 2. Choroby zasadnicze u dzieci, które są wskazaniem do szczepień przeciw pneumokokom, z podziałem na grupy ryzyka (wytyczne ACIP 2010).³⁵

Grupa ryzyka	Choroba
Dzieci immunokompetentne	Przewlekłe choroby serca Przewlekłe choroby płuc Cukrzyca Wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego Implant ślimakowy
Dzieci z funkcjonalną lub anatomiczną asplenią	Anemia sierpowata i inne hemoglobinopatie Nabyta lub wrodzona asplenia lub zaburzenia funkcjonowania wątroby
Dzieci z chorobami powodującymi immunopatię	Zakażenie wirusem HIV Przewlekła niewydolność nerek i zespół nerczycowy Choroby leczone lekami immunosupresyjnymi lub radioterapią, w tym nowotwory złośliwe, białaczki, chłoniaki i ziarnica złośliwa, lub przeszczep narządów miękkich Wrodzony niedobór odporności

Tab. 3. Zalecany schemat szczepienia rutynowego dla 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV-13) u niemowląt i dzieci, które nie otrzymały wcześniejszej dawki 7-walentnej szczepionki (PCV-7) lub PCV-13, podział według wieku podania pierwszej dawki (wytyczne ACIP 2010).³⁵

Wiek podania pierwszej dawki (miesiące)	Podstawowy cykl*	Dawka przypominająca**
2-6	3 dawki	1 dawka w wieku 12-15 miesięcy
7-11	2 dawki	1 dawka w wieku 12-15 miesięcy
12-23	2 dawki	-
24-59 (dzieci zdrowe)	1 dawka	-
24-71 (dzieci z przewlekłymi chorobami lub chorobami powodującymi immunopatię [#])	2 dawki	-
*Minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynosi 8 tygodni, z wyjątkiem dzieci zaszczepionych w wieku <12 miesięcy, dla których minimalny odstęp między dawkami wynosi 4 tygodnie. Minimalny wiek, w którym można podać pierwszą dawkę wynosi 6 tygodni.		
**Podana co najmniej 8 tygodni po poprzedniej dawce.		
[#] Pełna lista chorób przedstawiona w Tab. 2		

2.6 Profilaktyka zakażeń *S. pneumoniae* u dzieci w Polsce

2.6.1 Program Szczepień Ochronnych

W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2013 szczepienia przeciwko pneumokokom znajdują się na wykazie szczepień obowiązkowych osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie.³⁶ Refundowane szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* obejmuje:

- a) dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; zakażone HIV; po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego;
- b) dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujące na: przewlekłe choroby serca; schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczką, 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 cukrzycę; przewlekłe choroby płuc, w tym astmę;
- c) dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia życia lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

Szczepienia przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* w grupie osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie stosuje się zgodnie z § 17 rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych (Dz. U. Nr 182, poz.1086).³⁷

Ponadto w Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2013 szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego, obecnie niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia.³⁶

1. Szczepionka skoniugowana:
 - a) dzieciom od 2. miesiąca życia do 5. roku życia,
 - b) dzieciom w wieku od 2. miesiąca życia do 5. roku życia z grup ryzyka nie kwalifikujących do obowiązkowego szczepienia przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*,
 - c) osobom w wieku 50 lat i starszym 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV-13).
2. Szczepionka nieskoniugowana (polisacharydowa):
 - a) osobom w wieku powyżej 65. roku życia,

- b) dzieciom 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 mózgowordzeniowego, cukrzyca, choroba alkoholowa, nikotynizm, przeszczep narządów lub szpiku kostnego, wszczepienie implantu ślimakowego, osoby starsze przebywające w domach opieki).

Zgodnie z powyższym dokumentem, jeżeli zastosowanie nieskoniugowanej (polisacharydowej) szczepionki wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, szczepionkę skoniugowaną należy podać jako pierwszą.

W Programie Szczepień Ochronnych na 2013 rok podkreślono, że szczepienia należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów, dawkowanie według zaleceń producenta. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia uodpornienia.


2.6.2 Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP) u Dzieci³⁸

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej u Dzieci z 2007 roku szczepienie 7-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PCV-7) rekomendowane jest przede wszystkim u dzieci do 2 r.ż. ze względu na największą częstość występowania IChP w tym okresie życia. Szczepienie przeciw pneumokokom powinno się rozpoczynać w pierwszym kwartale życia, aby już w drugim półroczu życia uzyskać ochronne miana przeciwciał. Podstawowy, najlepiej sprawdzony i zalecany przez Polską Grupę Roboczą ds. IChP u Dzieci schemat szczepień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4
Zalecany przez Polską Grupę Roboczą ds. IChP u Dzieci schemat szczepień PCV-7.³⁸

Wiek	Dawkowanie
2-6 m.ż.	Trzy dawki PCV-7 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 13. a 15. m.ż.
6-11 m.ż.	Dwie dawki PCV-7 w odstępach nie mniejszych niż jeden miesiąc i jedna między 13. a 15. m.ż.
12-23 m.ż.	Dwie dawki PCV-7 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące
24-59 m.ż. (5 lat)	Jedna dawka szczepionki PCV-7

Szczepienia dzieci zdrowych pomiędzy 24. a 59. m.ż., wcześniej nie szczepionych przeciw pneumokokom, bez czynników ryzyka, nie są bezwzględnie rekomendowane, powinny być jednak rozważone, zwłaszcza u dzieci: pomiędzy 24. m.ż. a 35. m.ż. oraz u dzieci uczęszczających do placówek opieki dziennej pomiędzy 24. a 59. m.ż.



Na podstawie dostępnych dowodów naukowych Polska Grupa Robocza ds. IChP stwierdziła, że szczepienie szczepionką PCV-7 w schemacie trzydawkowym u dzieci, które rozpoczynają szczepienie w pierwszym półroczu życia, jest równie skuteczne jak w schemacie czterodawkowym i dlatego taki model szczepień może być zalecany w Polsce.

3 Interwencja – Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®)

Opis trzynastowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Prevenar 13®.³⁹

Nazwa międzynarodowa	Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)
Nazwa handlowa	Prevenar 13®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	szczepionki pneumokokowe J07AL02
Postać	zawiesina do wstrzykiwań
Dawka	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹ 4,4 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹ 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹ 2,2 µg ¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ i adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu).
Data dopuszczenia do obrotu	09.12.2009
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	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
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

Prevenar 13® zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów

(1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Podanie szczepionki prowadzi do wytwarzania przeciwciał przeciw wszystkim zawartym w niej serotypom. Szacuje się, że Prevenar 13[®] pokrywa około 73%-100% (w zależności od kraju) serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Ponadto szacuje się, że Prevenar 13[®] pokrywa ponad 90% opornych na antybiotyki serotypów odpowiedzialnych za IChP u dzieci w tym wieku.

3.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania szczepionki Prevenar 13[®] są:

- czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci od 6. tygodnia do 17. roku życia;
- czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku 50 lat i starszych.

Stosowanie szczepionki Prevenar 13[®] powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem występowania choroby inwazyjnej w różnych grupach wiekowych, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

3.2 Dawkowanie

Schematy szczepienia szczepionką Prevenar 13[®] powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

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

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

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

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.

Alternatywnie, jeżeli 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-ciej (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 w wieku 2 – 5 lat: jedna dawka 0,5ml.

Szczepienie produktem Prevenar 13[®] u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (siedmiowalentnym).

U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar[®], można zmienić szczepionkę na Prevenar 13[®] na każdym etapie schematu szczepienia.

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 w wieku 5-17 lat: dzieci w wieku od 5 do 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 50 lat i starsi

Jedna dawka.

3.3 Sposób podania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednioboczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u młodszych dzieci.

3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy.

Podanie szczepionki Prevenar 13[®] należy odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

3.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 13® u niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia oceniono w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6. tygodnia życia i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas powyższych badań były reakcje w miejscu iniekcji, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i/lub bezsenność. U dzieci w wieku powyżej 12. miesięcy obserwowano większą częstość reakcji miejscowych, niż u niemowląt po podstawowym cyklu szczepień produktem Prevenar 13®.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki u dorosłych w wieku 50 lat i starszych oceniono w 6 badaniach klinicznych obejmujących 6198 osób dorosłych w wieku od 50 do 95 lat.

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych podano poniżej.

Tab. 5. Działania niepożądane szczepionki Prevenar 13® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane u dzieci	Działania niepożądane u dorosłych powyżej 50. roku życia
bardzo często (≥1/10)	zmniejszenie apetytu; gorączka, drażliwość, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość, senność, niespokojny sen; rumień w miejscu wstrzyknięcia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])	zmniejszenie apetytu; bóle głowy; biegunka; dreszcze; zmęczenie; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk w miejscu szczepienia; ból/tkliwość w miejscu szczepienia; upośledzony ruch ręką; ból stawów; ból mięśni
często (≥1/100, <1/10)	gorączka > 39°C, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu), rumień w miejscu wstrzyknięcia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)	wymioty; gorączka
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	wymioty, biegunka; rumień w miejscu wstrzyknięcia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz	nudności; reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli; powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia
rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000)	reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli; drgawki (w tym drgawki gorączkowe); epizody hipotoniczno-hiporeaktywne; wysypka, pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki;	wysypka

Częstość występowania	Działania niepożądane u dzieci	Działania niepożądane u dorosłych powyżej 50. roku życia
nieznana*	powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca iniekcji); reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy; rumień wielopostaciowy; reakcje występujące w miejscu podania: zapalenie skóry, świąd, pokrzywka, zaczerwienienie	
* działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu szczepionki Prevenar do obrotu		

4 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.⁴⁰ Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁴¹

Zgodnie z powyższym przyjęto, że potencjalnymi aktywnymi komparatorami dla szczepionki PCV-13 (Prevenar 13®) będą wszystkie szczepionki przeciw pneumokokom dostępne na terenie Polski. W chwili obecnej obowiązkiem szczepienia przeciwko pneumokokom objęte są wyłącznie dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia z grup wysokiego ryzyka, m.in. z różnymi chorobami przewlekłymi, po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego. Refunduje się je również dzieciom od 2. miesiąca życia do ukończenia 1. roku, które urodziły się przed 37. tygodniem ciąży lub ważyły po urodzeniu mniej niż 2,5 kg. dzieci, u których występują podwyższone ryzyko wystąpienia zakażenia pneumokokami (patrz rozdział 6).

W Polsce dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom: polisacharydowe oraz skoniugowane. Szczepionki polisacharydowe zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 23 serotypów pneumokoków. Natomiast szczepionki skoniugowane zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 13 lub 10 serotypów pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym.⁴² Szczepionki polisacharydowe Pneumovax 23® oraz Pneumo 23® nie są immunogenne dla małych dzieci poniżej 2. r.ż.,³² ponadto wskazania do ich stosowania obejmują osoby w wieku powyżej 65 roku życia oraz dzieci powyżej 2 roku życia i dorosłych z grup ryzyka (w tym chorującym na przewlekłe choroby serca i płuc, cukrzycę, chorobę alkoholową, nabyte zaburzenia odporności).^{43,44} Natomiast szczepionki skoniugowane są immunogenne u dzieci od 6. tygodnia oraz u dorosłych i zalecane przez wytyczne w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym w tej populacji (patrz rozdz. 2.5 i 2.6). Obecnie w Polsce dostępne są dwie różne szczepionki skoniugowane: szczepionka trzynastowalentna (PCV-13), która zastąpiła szczepionkę siedmiowalentną (PCV-7) oraz szczepionka dziesięciowalentna (PHiD-CV).⁴²

Skuteczność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu chorobie pneumokokowej u dzieci w wieku do 2. roku życia, nie była badana w badaniach klinicznych przed rejestracją szczepionki.⁴⁵ Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezbiecie potwierdzono.^{39,46} Wobec powyższego zasadnym jest by

przegląd systematyczny dla szczepionki trzynastowalentnej poszerzyć o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej (PCV-7, Prevenar®), która zawiera siedem serotypów zawartych w szczepionce PCV-13 (Tab. 6). Badania skuteczności klinicznej PCV-7 w porównaniu z placebo dostarczą dowodów na skuteczność szczepionki wobec serotypów zawartych w obu szczepionkach.

W ramach analizy klinicznej komparator będzie stanowiła dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom (Synflorix®), w której osiem serotypów skoniugowanych jest z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* (PHiD-CV – ang. pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine) a pozostałe z toksoidem tężcowym i toksoidem błonczym (Tab. 6). Skuteczność kliniczna tej szczepionki w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej nie była badana a jej rejestrację oparto na porównaniu odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwie w porównaniu z wcześniej zarejestrowaną szczepionką siedmiowalentną zgodnie z wytycznymi WHO.^{46,47} Skuteczność kliniczną szczepionki dziesięciowalentnej przed rejestracją potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym prototypowej szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), na którą składało się 10 serotypów zawartych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz dodatkowo serotyp 3. W prototypowej szczepionce jedenastowalentnej, wszystkie serotypy skoniugowane były z białkiem nośnikowym D *Haemophilus influenzae* (Tab. 6). Ostatecznie serotypu 3 nie włączono do składu szczepionki Synflorix®, ponieważ nie potwierdzono dla niego wystarczającej skuteczności.⁴⁷ Wobec powyższego skuteczność szczepionki jedenastowalentnej stanowiącej prototyp szczepionki Synflorix®, w której serotypy skoniugowane zostały z białkiem nośnikowym D *Haemophilus influenzae*, zostanie dodatkowo uwzględniona w przeglądzie systematycznym.

W ramach analizy klinicznej zostanie więc przeprowadzone porównanie z innymi szczepionkami skoniugowanymi zarejestrowanymi w tym wskazaniu: z dziesięciowalentną (PCV 10) oraz siedmiowalentną (PCV-7). Dodatkowo zostanie przeprowadzone porównanie z brakiem szczepienia oraz placebo, zdefiniowanym jako inna szczepionka nie zawierająca antygenów pneumokokowych.

Tab. 6. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dzieciowalentnej.


Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
Prevenar [®] 48 7-walentna (PCV-7)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇
11-walentna ⁴⁷ (11Pn-PD; szczepionka prototypowa dla szczepionki 10-walnetnej)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>
Synflorix [®] 49 10-walentna (PHiD-CV)	1 [†] , 4 [†] , 5 [†] , 6B [†] , 7F [†] , 9V [†] , 14 [†] , 18C*, 19F**, 23F [†]	<p>† skoniugowany z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>* skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym</p> <p>** skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym</p>
Prevenar13 [®] 39 13-walentna (PCV-13)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇

4.1 Szczepionka PCV-7 (Prevenar®)

Opis siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Prevenar®.⁴⁸

Nazwa międzynarodowa	Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana
Nazwa handlowa	Prevenar®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	szczepionki pneumokokowe J07AL02
Postać	zawiesina do wstrzykiwań
Dawka	Każda dawka 0,5 ml zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B* 4 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F* 2 µg * skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ i adsorbowany na fosforanie glinu (0,5 mg).
Data dopuszczenia do obrotu:	02.02.2001
Data przedłużenia pozwolenia:	02.02.2011
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/00/167/001 EU/1/00/167/002 EU/1/00/167/005
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

Prevenar® zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Podanie szczepionki Prevenar® u niemowląt i dzieci w wieku 2-5 lat powoduje znamienny wzrost stężenia przeciwciał przeciw wszystkim serotypom szczepionkowym. Prevenar® powinien zapewniać ochronę przed chorobą wywołaną przez 54-84% szczepów izolowanych podczas inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp) u europejskich dzieci w wieku do 2 lat. Wśród europejskich dzieci w wieku 2-5 lat, Prevenar® powinien pokryć około 62%-83% klinicznych szczepów bakteryjnych odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową. Szacuje się, iż serotypy zawarte w szczepionce chronią przed zakażeniami spo-



wodowanymi przez ponad 80% szczepów opornych na leki przeciwbakteryjne. Wśród populacji dzieci pokrycie to zmniejsza się wraz z wiekiem. Malejąca liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u starszych dzieci może wynikać częściowo z naturalnie nabytej odporności. Ponadto szacuje się, że Prevenar® może zapobiec około 60-80% serotypom wywołującym pneumokokowe OZUŚ, a także 6-13% wszystkich klinicznych epizodów OZUŚ.

4.1.1 Wskazania

Wskazaniem do stosowania szczepionki Prevenar® jest czynne uodpornienie przeciwko chorobie wywoływanej przez serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F bakterii *Streptococcus pneumoniae* (włączając sepsę, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, bakteriemię i ostre zapalenie ucha środkowego) u niemowląt i dzieci od 2. miesiąca do 5. roku życia.

Schemat stosowania produktu Prevenar® powinien być ustalony zgodnie z programem szczepień ochronnych z uwzględnieniem występowania choroby inwazyjnej w różnych grupach wiekowych jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.

4.1.2 Dawkowanie

Schematy szczepienia szczepionką Prevenar® powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

- Niemowlęta w wieku 2-6 miesięcy

Podstawowy schemat szczepienia obejmuje trzy dawki, każda po 0,5 ml, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Czwartą dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Alternatywnie, jeżeli Prevenar® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień, można rozważyć zastosowanie 2-dawkowego schematu szczepienia. Pierwsza dawka może być podana od drugiego miesiąca życia, druga dawka przynajmniej 2 miesiące później, a trzecia (uzupełniająca) w 11-15 miesiącu życia.

- Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:

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 w wieku 24 miesięcy-5 lat: jednorazowa dawka.

4.1.3 Sposób podania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednioboczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u młodszych dzieci.

4.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar® należy odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

4.1.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar® oceniano w różnych kontrolowanych badaniach klinicznych, które objęły ponad 18 000 zdrowych niemowląt (w wieku od 6 tygodni do 18 miesięcy). Większość danych o bezpieczeństwie pochodzi z badania oceniającego skuteczność produktu, w którym 17 066 niemowląt otrzymało 55 352 dawki produktu Prevenar®. Oceniano także bezpieczeństwo u starszych dzieci, które były szczepione po raz pierwszy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w powyższych badaniach były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i gorączka.

Działania niepożądane, które wystąpiły we wszystkich grupach wiekowych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do leczenia przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Działania niepożądane szczepionki Prevenar® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, stwardnienie/obrzęk, ból/tkliwość); gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, drażliwość, płacz, senność, niespokojny sen
często ($\geq 1/100, < 1/10$)	obrzęk/stwardnienie w miejscu podania i rumień o średnicy ponad 2,4 cm, tkliwość upośledzająca ruch kończyny, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	wysypka/pokrzywka
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	reakcje nadwrażliwości takie jak reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk angioneurotyczny, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk twarzy; drgawki, w tym drgawki gorączkowe; epizody hipotoniczno – hiporeaktywne, reakcje nadwrażliwości występujące w miejscu podania (np. zapalenie skóry, świąd, pokrzywka), zaczerwienienie
bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca wstrzyknięcia; rumień wielopostaciowy

4.2 Szczepionka PHiD-CV (Synflorix®)

Opis dziesięciowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synflorix®.⁴⁹

Nazwa międzynarodowa	Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana
Nazwa handlowa	Synflorix®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	szczepionki pneumokokowe J07AL52
Postać	Zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce.
Dawka	<p>Każda dawka (0,5 ml) zawiera:</p> <p>Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4^{1,2} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C^{1,3} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F^{1,4} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F^{1,2} 1 µg</p> <p>¹ adsorbowany na fosforanie glinu (0,5 miligrama Al3+), ² skoniugowany z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> (9-16 mikrogramów), ³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym (5-10 mikrogramów), ⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym (3-6 mikrogramów).</p>
Data dopuszczenia do obrotu:	30.03.2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	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
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia

Synflorix® zawiera 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56%-90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci w wieku < 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 5 i 7F odpowiadają za 3,3%-24,1% przypadków IChP, zależnie od kraju i okresu badania.

4.2.1 Wskazania

Wskazaniem do stosowania szczepionki Synflorix® jest czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat.

Schemat stosowania szczepionki Synflorix® należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu zakażenia inwazyjnego na różne grupy wiekowe, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów na różnych obszarach geograficznych.

4.2.2 Dawkowanie

Schematy uodparniania szczepionką Synflorix® powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

- Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

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.

Alternatywnie, kiedy 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. (patrz punkt 4.4)

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.

4.2.3 Sposób podania

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

4.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix® należy odroczyć u pacjentów, z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki

4.2.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Synflorix® oceniono w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 12 879 dawek szczepionki grupie 4 595 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 3 870 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 212 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 62 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix®.

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i rozdrażnienie.

Działania niepożądane (dla wszystkich grup wiekowych) uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem przedstawiono poniżej.

Tab. 8. Działania niepożądane szczepionki Synflorix® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	utrata łaknienia; drażliwość; senność; ból, rumień, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek do 2 lat);
często ($\geq 1/100, < 1/10$)	stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek < 2 lat), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek 2 do 5 lat);
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	nietypowy płacz; bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży); biegunka, wymioty; krwiak, krwawienie i guzek w miejscu podania, gorączka $> 40^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy* (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat) * odnotowywane po szczepieniu uzupełniającym dla szczepienia pierwotnego
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk); drgawki gorączkowe oraz drgawki nie związane z gorączki; wysypka, pokrzywka; epizod hipotoniczno-hiporeaktywny**

** działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu szczepionki Synflorix® do obrotu

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁴¹ W ramach analizy klinicznej szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej – PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

- śmiertelność;
- inwazyjne zakażenie pneumokokowe;
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- zapalenie płuc;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- nawrotowe zapalenie ucha środkowego;
- wysiękowe zapalenie ucha środkowego;
- wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego;
- implantacje dreników tympanostomijnych;

oraz inne raportowane w badaniach klinicznych.

6 Dotychczasowe finansowanie

Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, trzynastowalentna – PCV-13 (Prevenar 13®) nie była do tej pory oceniana przez AOTM w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. Jednakże AOTM oceniło szereg samorządowych programów zdrowotnych dotyczących profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom. Listę programów ocenionych od początku 2013 do dnia 18.11.2013 przez AOTM wraz ze stanowiskiem Prezesa AOTM przedstawiono w Tab. 11. Jeśli nie występowały braki w schemacie przeprowadzenia programu, prezes AOTM wydawał opinię pozytywną o programach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. W roku 2013 wydano 18 pozytywnych opinii.

Szczepionka Prevenar13® uzyskała pozytywną rekomendację francuskiej i australijskiej agencji HTA (Haute Autorité de Santé i Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) do stosowania u dzieci w celu zapobiegania zakażeniom pneumokokowym (Tab. 12).

Zgodnie z art. 18, ust. 7 ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, koszty zakupu szczepionek do przeprowadzania obowiązkowych szczepień ochronnych finansowane są z budżetu państwa z części, której dysponentem jest minister właściwy do spraw zdrowia. Obowiązkowe szczepienia ochronne osób ubezpieczonych przeprowadzają świadczeniodawcy, z którymi Narodowy Fundusz Zdrowia zawarł umowy na te świadczenia. Koszty przeprowadzenia obowiązkowych szczepień ochronnych, są finansowane na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Koszty szczepień ochronnych obowiązkowych dla osób nieubezpieczonych w całości finansowane są z budżetu państwa.⁵⁰

Zgodnie z informacjami publikowanymi na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowa obowiązkiem szczepienia przeciw pneumokokom objęte są:⁵⁰

- a) dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia po urazach i z wadami ośrodkowego układu nerwowego przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego lub chorujące na:
 - przewlekłe choroby serca z niewydolnością układu krążenia,
 - schorzenia immunologiczno-hematologiczne,
 - małopłytkowość idiopatyczną,
 - ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną,
 - asplenię wrodzoną lub po splenektomii,
 - zespół nerczycowy o podłożu genetycznie uwarunkowanej strukturopatii,
 - pierwotne zaburzenia odporności,
 - zakażone HIV,
 - przed planowanym przeszczepem lub po przeszczepie szpiku, narządów wewnętrznych lub wszczepieniu implantu ślimakowego,

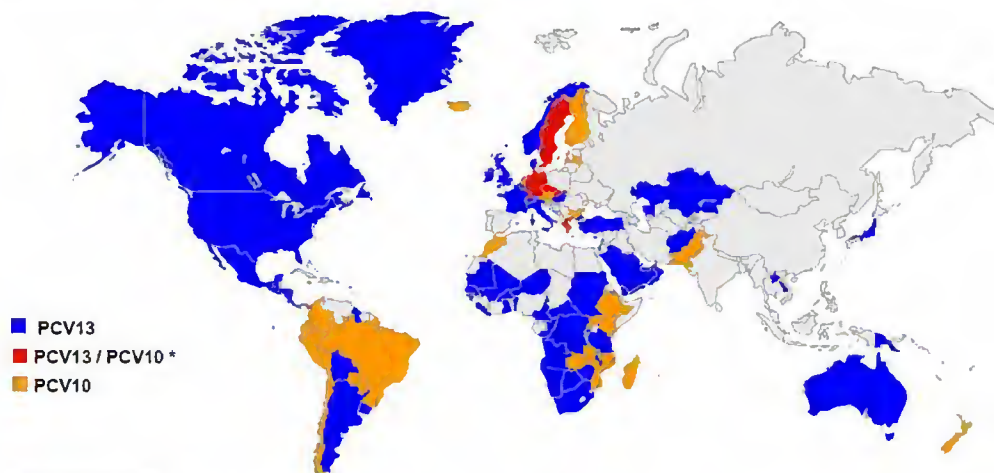
- b) dzieci przedwcześnie urodzone do ukończenia 1 roku życia chore na dysplazję oskrzelowo-opłucną.

Według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC – ang. European Centre for Disease Prevention and Control) stanowiącą agencją powołaną w celu wzmocnienia ochrony przed chorobami zakaźnymi na obszarze Europy, szczepienia ochronne przeciwko pneumokokom u wszystkich dzieci do 2. roku życia wprowadzono w 22 krajach do kalendarzy szczepień.⁵¹ Powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom w ramach narodowych programów szczepień prowadzono w krajach Ameryki Północnej i większości krajów Ameryki Południowej i Afryki. W większości krajów rekomendowana jest szczepienie wyłącznie za pomocą szczepionki trzynastowalentnej (Prevenar 13®), w tym w większości krajów europejskich. W pozostałych szczepienie za pomocą PCV-13/PHiD-CV lub wyłącznie PHiD-CV (Ryc. 7).⁵²

Wydatki z budżetu państwa na zakup szczepionek przeciwko pneumokokom od roku 2008 do dnia 18.10.2013 r. przedstawiono na podstawie wyników zakończonych przetargów, dotyczących zamówień skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci, opublikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia (Tab. 9, Tab. 10).⁵³ W roku 2008 koszt zakupu szczepionek do przeprowadzania obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom wyniósł ok. 4,2 mln PLN i wzrósł do ok. 15 mln PLN w roku 2012.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom 13-walentnej – PCV-13 (Prevenar 13®) w ramach otwartej listy refundacyjnej w profilaktyce zakażeń pneumokokami u dzieci z populacji ogólnej, szczepionych od 2. miesiąca życia do ukończenia drugiego roku życia, u których pierwsza dawka szczepionki zostanie podana w pierwszym półroczu życia.

Ryc. 9. Państwa, w których wprowadzono narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom szczepionkami PCV-13 i PHiD-CV (PCV-10).⁵²



77	Prevenar 13 Only NIPs
9	Prevenar 13 Announced NIPs
6	Prevenar 13 and Synflorix NIPs
83	Total Prevenar 13 NIPs (not announced NIPs)
28	Synflorix Only NIPs
34	Total Synflorix NIPs (Includes Prevenar 13 Shared)
3	Total Synflorix Announced NIPs

Tab. 9 Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych dzieci narażonych w sposób szczególny na zakażenie w latach 2008-2012.⁵³

Nazwa przedmiotu zamówienia	Rok	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Całkowita końcowa wartość zamówienia [PLN]	Roczny koszt zakupu [PLN]
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 m-ca do 5 roku	2008	ZZP-70/08	30 100	4 219 626,00	4 219 626,00
	2009	ZZP-46/09	15 000	2 102 804,00	2 102 804,00
	2010	ZZP-61/10	30 000	4 205 607,00	4 205 607,00
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia	2011	ZZP-56/11	16 600	2 305 555,00	8 092 592,03
		ZZP-107/11	29 000	4 027 777,77	
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 2 roku życia		ZZP-18/11	19 000	1 759 259,26	
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci do 5 roku życia	2012	ZZP-17/12	30 000	4 166 388,89	14 950 185,19
		ZZP-62/12	15 960	2 216 666,67	
ZZP-27/12		30 000	4 166 388,89		
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką PCV-13		ZZP-122/12	28 000	3 888 888,89	
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką PHiD-CV		ZZP-48/12	5 528	511 851,85	

Tab. 10. Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych dzieci narażonych w sposób szczególny na zakażenie w roku 2013 (stan na dzień 18.10.2013 r.).⁵³

Nazwa przedmiotu zamówienia	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Całkowita końcowa wartość zamówienia [PLN]	Łączny koszt zakupu [PLN]
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 10-walentną - PHiD-CV	ZZP-15/13	3 430	317 592,59	13 619 444,44
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci, kompatybilna ze szczepionką 13-walentną - PCV-13	ZZP-141/12	15 000	2 083 333,33	
	ZZP-13/13	43 780	6 080 555,56	
	ZZP-46/13	10 000	1 388 888,89	
Skoniugowana szczepionka p/pneumokokom dla dzieci	ZZP-16/13	40 490	3 749 074,07	



Tab. 11. Opinie AOTM dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane od początku 2013 roku do dnia 30.07.2013.

Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Gminie Brzesko w latach 2012-2015”	Projekt programu zdrowotnego Gminy Brzesko zakłada szczepienie dzieci >2 r. ż przeciwko pneumokokom. Realizację programu zaplanowano na lata 2012-2015. W pierwszym roku zaszczepionych ma zostać ok. 120 dzieci. W Programie zakłada się szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom szczepionką skoniugowaną Prevenar 13. Każdemu dziecku zakłada się podanie 1 dawki szczepionki.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 65/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program zdrowotny pn. „Zdrowie, Mama i Ja - etap II, tj. profilaktyka zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w wieku od 24 do 36 miesiąca życia, zamieszkałych na terenie m.st. Warszawy”	Projekt programu zdrowotnego miasta Warszawa zakłada szczepienie dzieci w wieku od 24 do 36 miesiąca życia przeciwko pneumokokom szczepionką skoniugowaną. Wybór szczepionki pozostawiono realizatorowi, który będzie wybrany w drodze konkursu ofert. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. Zaszczepionych ma zostać ok. 12000 dzieci.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 66/2013 z dnia 25 marca 2013r.	POZYTYWNA
„Program szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat – w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia na rok 2013” miasta Legionowo	Projekt programu zdrowotnego miasta Legionowo zakłada szczepienie dzieci w wieku 2-5 lat przeciwko pneumokokom. Realizator ma być wybrany w drodze konkursu ofert. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. Nie podano liczby dzieci, do których skierowany jest program, ani rodzaju szczepionki jaka ma być podawana. Budżet programu określono na kwotę 35 000 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 67/2013 z dnia 25 marca 2013r.	POZYTYWNA

Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Samorządowy program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w wieku do 2 lat” województwa opolskiego	Projekt programu zdrowotnego woj. opolskiego zakłada szczepienie dzieci do 2 roku życia przeciwko pneumokokom. Określono, że maksymalny udział własny z budżetu Samorządu Lokalnego wyniesie 120 złotych brutto za jedną dawkę szczepionki. Większość kosztów zakupu szczepionek ponieść mają samorzady powiatów i gmin. Realizację programu zaplanowano prawdopodobnie na 2013 rok.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 68/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	NEGATYWNA <u>Uzasadnienie:</u> projekt programu zawiera istotne braki uniemożliwiające jego realizację
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych na lata 2013-2016. Kontynuacja programu zdrowotnego z lat 2006-2012” miasta Kielce	Projekt programu zdrowotnego Miasta Kielce zakłada szczepienie nowonarodzonych dzieci przeciwko pneumokokom 3 dawkami szczepionki 13-walentnej. Realizację programu zaplanowano na lata 2013-2016. Zaszczepionych ma zostać ok. 1600 urodzonych w 2013 roku dzieci i doszczepionych ok. 340 z poprzednich lat. Program zakłada szczepienia wszystkich nowonarodzonych dzieci w następnych latach.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 69/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA
„Programu szczepień profilaktycznych przeciwko pneumokokom” miasta Katowice	Projekt programu zdrowotnego miasta Katowice zakłada szczepienie nowonarodzonych dzieci przeciwko pneumokokom, 3 dawkami szczepionki 13-walentnej, oraz 1 dawką przypominającą w 2 r.ż. Realizację programu zaplanowano od roku 2013, aż do momentu wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciw inwazyjnym chorobom pneumokokowym do kalendarza szczepień ochronnych. Program zakłada szczepienie wszystkich nowonarodzonych dzieci w następnych latach.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 70/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA



Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w gminie Miasto Puławy w 2013 roku”	Projekt programu zdrowotnego miasta Puławy zakłada szczepienie nowonarodzonych dzieci przeciwko pneumokokom szczepionką skoniugowaną wg przyjętego schematu, zgodnego ze wskazaniami producenta szczepionki oraz wymaganą wiedzą medyczną. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. Populację docelową oszacowano na 350 dzieci. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe, a także oszacowano koszty całkowite programu (220 000 zł). Na realizację programu zaplanowano w budżecie miasta Puławy 160 000 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 71/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Miejskiej Lubawa”	Projekt programu zdrowotnego Gminy Lubawa zakłada szczepienie dzieci od 2 do 3 roku życia przeciwko pneumokokom. Jego realizację zaplanowano na lata 2013-2018. Program w całości ma zostać sfinansowany ze środków miasta Lubawa.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 72/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	NEGATYWNA <u>Uzasadnienie:</u> projekt programu nie został przygotowany zgodnie z szablonem prawidłowo zaprojektowanego projektu programu zdrowotnego proponowanym przez Agencję.
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Połaniec, przy zastosowaniu trzynastowalentnej (PCV13) szczepionki przeciwko pneumokokom”	Projekt programu zdrowotnego miasta Połaniec zakłada szczepienie dzieci urodzonych w 2010 roku przeciwko pneumokokom, szczepionką 13-walentną. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. Zaszczepionych ma zostać ok. 101 dzieci. Koszt jednostkowy określono na 280 zł, a budżet całkowity na 28 280 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 73/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA

PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program szczepień profilaktycznych przeciwko pneumokokom dzieci urodzonych w 2010 r. zamieszkałych na terenie Miasta Elku”	Projekt programu zdrowotnego miasta Elk zakłada szczepienie dzieci w 3 r. ż przeciwko pneumokokom. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. W projekcie nie wskazano schematu szczepień, ani rodzaju szczepionki – wyboru rodzaju szczepionki i jej dostawcy ma być dokonany przez realizatora szczepień Pro-Medica w Elku Sp. z o.o w drodze konkursu ofert lub przetargu.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 74/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród dzieci urodzonych w 2011 roku z terenu Gminy i Miasta Nowe Skalmierzyce”	Projekt programu zdrowotnego Gminy Nowe Skalmierzyce zakłada szczepienie dzieci od 2 do 3 roku życia przeciwko pneumokokom. Realizację programu zaplanowano na rok 2013. Zaszczepionych ma zostać ok. 126 dzieci. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe oraz budżet całkowity na realizację programu w wysokości 34 902 zł. W Programie zakłada się szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom szczepionką skoniugowaną Prevenar 13. Zakłada się podanie 1 dawki szczepionki każdemu dziecku.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 75/2013 z dnia 25 marca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród dzieci w 2 roku życia w Aleksandrowie Łódzkim	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród dzieci w 2 roku życia w Aleksandrowie Łódzkim” zakłada szczepienie dzieci w 2 roku życia przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną. Realizację programu zaplanowano na lata 2013-2016. W pierwszym roku trwania programu zaszczepionych ma zostać 281 dzieci. Na realizację programu w pierwszym roku zaplanowano koszty jednostkowe oraz budżet całkowity w wysokości 73 060 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 213/2013 z dnia 22 lipca 2013 r	POZYTYWNA



Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla dzieci w wieku 0-3 lat, zamieszkałych w Gminie Miejskiej Kraków, uczęszczających do żłobków i przedszkoli”	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla dzieci w wieku 0-3 lat, zamieszkałych w gminie miejskiej Kraków, uczęszczających do żłobków i przedszkoli” zakłada szczepienie dzieci do -3 roku życia przeciwko pneumokokom (ok. 3000 dzieci w każdym roku trwania programu). Nie wskazano konkretnej szczepionki. Realizację programu zaplanowano na lata 2013-2015. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe oraz budżet całkowity na realizację programu w wysokości 1 500 000 zł rocznie.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 214/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktycznych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom na lata 2013-2015” gminy Wasilków	Projekt programu zdrowotnego gminy Wasilków zakłada szczepienie dzieci w wieku od 2 do 5 roku życia przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną, w latach 2013-2015. Zaszczepionych ma zostać ok. 150 dzieci w pierwszym roku trwania programu, oraz po ok 70 – 80 dzieci w latach następnych. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe w wysokości 230 złotych, oraz budżet całkowity w wysokości 71 300 zł. Gmina Wasilków przeznaczy na szczepienie kwotę 180 złotych, w pozostałej części szczepienie sfinansują rodzice dzieci biorących udział w programie.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 215/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA

PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród dzieci po 2 r.ż. na terenie Gminy Nowe Warpno”	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród dzieci po 2 r.ż. na terenie Gminy Nowe Warpno” zakłada szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok, z możliwością przedłużenia w ramach możliwości finansowych gminy. Programem ma być objętych ok. 39 dzieci w wieku 2-4 lat. Podano budżet na rok 2013 w wysokości 11 200 zł, oraz koszty jednostkowe na poziomie 275 zł. W opisie programu zawarto także informację, że koszt szczepień w latach kolejnych będzie oscylował wokół kwoty 3 000,00 zł. Nie wskazano rodzaju szczepionki.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 216/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie Gminy Bogoria, przy zastosowaniu trzynastowalentnej (PCV13) szczepionki przeciwko pneumokokom na lata 2013-2015”	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci zamieszkałych na terenie gminy Bogoria, przy zastosowaniu trzynastowalentnej (PCV13) szczepionki przeciwko pneumokokom na lata 2013-2015” zakłada szczepienie dzieci w 24 miesiącu życia przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną, w latach 2013-2015. Zaszczepionych ma zostać łącznie ok. 248 dzieci w ciągu trzech lat realizacji programu. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe oraz budżet całkowity w wysokości 73 970 zł. Całość ma zostać sfinansowana z budżetu gminy Bogoria.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 217/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA



Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program profilaktycznych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom zamieszkałych na terenie miasta Częstochowa na lata 2013 - 2017”	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktycznych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom zamieszkałych na terenie miasta Częstochowa na lata 2013 - 2017” zakłada szczepienie dzieci od 24 do 35 mies. życia przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną. Realizację programu zaplanowano na lata 2013-2017. W pierwszym roku trwania programu zaszczepionych ma zostać ok. 1500 dzieci. Budżet całkowity, zaplanowany na realizację programu w pierwszym roku trwania programu, wynosi 400 000 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 218/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA
„Stop Pneumokokom” starostwa Ostrow Wielkopolski	Projekt programu zdrowotnego „Stop Pneumokokom” Starostwa Ostrowskiego zakłada szczepienie dzieci w 2 roku życia przeciwko pneumokokom w 2013 roku. Liczbę potencjalnych uczestników oszacowano na ok. 420 dzieci. Starostwo Ostrowskie planuje dofinansowanie szczepień przeciwko pneumokokom w trzech gminach: gminie i mieście Odolanów, gminie Sieroszewice oraz gminie Przygodzice. Zaplanowano na ten cel 20 000 zł, dofinansowanie będzie proporcjonalne do ilości dzieci w Gminie.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 219/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA
„Program profilaktyczny szczepień dzieci nowonarodzonych przeciwko zakażeniom pneumokokowym w Gminie Pilchowice”	Projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyczny szczepień dzieci nowonarodzonych przeciwko zakażeniom pneumokokowym w Gminie Pilchowice” zakłada szczepienie nowonarodzonych dzieci przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną (szacunkowo 130 dzieci w pierwszym roku trwania programu). Realizację programu zaplanowano na lata 2013-2015. W projekcie przedstawiono koszty jednostkowe oraz budżet całkowity realizacji programu w wysokości 86 800 zł.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 220/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA

PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa programu	Przedmiot opinii	Numer dokumentu i data wydania	Opinia Prezesa AOTM
„Program szczepień profilaktycznych dzieci w wieku lat 3 i 4, przeciwko pneumokokom” miasta Otwock	Projekt programu zdrowotnego „Program szczepień profilaktycznych dzieci w wieku lat 3 i 4, przeciwko pneumokokom” miasta Otwock zakłada, szczepienie dzieci w 3 i 4 roku życia przeciwko pneumokokom. Realizację programu zaplanowano na 2013 rok. Autorzy programu zaplanowali budżet w wysokości 30 000 zł. oraz podali koszty jednostkowe (250 zł). Zaplanowane środki finansowe wystarczą na zaszczepienie ok. 25% populacji docelowej, biorąc pod uwagę tylko dzieci urodzone w 2010 roku.	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 221/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.	POZYTYWNA

Tab. 12. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych szczepionki Prevenar13®.

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
HAS ^{54,55}	2010	Rekomenduje się włączenie szczepionki Prevenar13® na listę produktów medycznych refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków stosowanych w szpitalach i w innych publicznych placówkach medycznych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Rekomendowane jest stosowanie szczepienia Prevenar13® w schemacie 2+1 u zdrowych dzieci i w schemacie 3+1 u dzieci urodzonych przedwcześnie i u dzieci z grupy wysokiego ryzyka IChP.
PBAC ⁵⁶	2010	Rekomenduje się włączenie szczepionki Prevenar13® do narodowego programu szczepień w celu zapobiegania IChP, która ma zastąpić dotychczas stosowaną szczepionkę Prevenar®. Rekomendowane jest podawanie szczepionki Prevenar13® w schemacie 3+0 u dzieci zdrowych i w schemacie 3+1 u dzieci z grup wysokiego ryzyka IChP.

* Skala sprawności ECOG – skala sprawności wg. Eastern Cooperative Oncology Group.

7 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej – PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej, szczepionych od 2. miesiąca życia do ukończenia drugiego roku życia, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia.

[Redacted text block]

Na szczególne zagrożenie epidemiczne zakażeń pneumokokowych wskazuje Światowa Organizacja Zdrowia, która nadała chorobie pneumokokowej najwyższy priorytet wśród chorób zakaźnych, którym można zapobiegać poprzez szczepienia.⁵⁷ Wg WHO zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 r.ż.⁵⁷ Zakażenia występują we wszystkich grupach wiekowych, ale szczególnie narażone są małe dzieci poniżej 2 r.ż. i osoby dorosłe powyżej 65 r.ż. . Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP). Z danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) wynika, że najwyższą zapadalność na IChP w Polsce zanotowano u dzieci poniżej 2. roku życia (ponad 3,50/100 000).³

[Redacted text block]

Tab. 13 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia
Interwencja	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie 3 +1
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom PCV-7 (Prevenar®) i PHiD-CV (Synflorix®)• placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych• brak szczepienia
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none">• śmiertelność• inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• zapalenie płuc (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• nawrotowe zapalenie ucha środkowego• wysiękowe zapalenie ucha środkowego• wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego• implantacje dreników tympanostomijnych• działania niepożądane

SPIS TABEL

Tab. 1. Najczęstsze grupy serologiczne <i>S. pneumoniae</i> izolowane w Europie Zachodniej w populacji osób poniżej 18 r.ż. (Źródło: Jefferson 2006).....	9
Tab. 2. Choroby zasadnicze u dzieci, które są wskazaniem do szczepień przeciw pneumokokom, z podziałem na grupy ryzyka (wytyczne ACIP 2010). ³⁵	21
Tab. 3. Zalecany schemat szczepienia rutynowego dla 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV-13) u niemowląt i dzieci, które nie otrzymały wcześniejszej dawki 7-walentnej szczepionki (PCV-7) lub PCV-13, podział według wieku podania pierwszej dawki (wytyczne ACIP 2010). ³⁵	21
Tab. 4 Zalecany przez Polską Grupę Roboczą ds. IChP u Dzieci schemat szczepień PCV-7 . ³⁸	23
Tab. 5. Działania niepożądane szczepionki Prevenar 13 [®] raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	28
Tab. 6. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.....	32
Tab. 7. Działania niepożądane szczepionki Prevenar [®] raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	36
Tab. 8. Działania niepożądane szczepionki Synflorix [®] raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	40
Tab. 9 Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych dzieci narażonych w sposób szczególny na zakażenie w latach 2008-2012.....	45
Tab. 10. Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych dzieci narażonych w sposób szczególny na zakażenie w roku 2013 (stan na dzień 18.10.2013 r.). ⁵³	45
Tab. 11. Opinie AOTM dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane od początku 2013 roku do dnia 30.07.2013.....	46
Tab. 12. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych szczepionki Prevenar13 [®]	54
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	56

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP u dzieci poniżej 5 r.ż w latach 2006-2010 w Polsce.....	10
Ryc. 2. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP u dzieci <5 r.ż. (n=59) w roku 2012 w Polsce, z wyszczególnieniem serotypów szczepionkowych.....	11
Ryc. 3. Częstość występowania zakażeń pneumokokami wg danych WHO (na 100 000 dzieci poniżej 5 r.ż.) ²	12
Ryc. 4. Liczba zgonów spowodowanych zakażeniami pneumokokami wg danych WHO (na 100 000 dzieci poniżej 5 r.ż.) ²	12
Ryc. 5. Zapalność na IChP w różnych grupach wiekowych w Polsce w roku 2010 (dane KOROUN).....	13
Ryc. 6. Zapalność na IChP w różnych grupach wiekowych w Polsce w roku 2012 (dane KOROUN).....	14
Ryc. 7. Zapalność na IChP w Polsce w roku 2010 z podziałem na województwa (dane KOROUN).....	14
Ryc. 8. Zapalność na IChP w Polsce w roku 2010 z podziałem na województwa (dane KOROUN).....	15
Ryc. 9. Państwa, w których wprowadzono narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom szczepionkami PCV-13 i PHiD-CV (PCV-10).....	44

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Pneumococcal vaccines - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(14):129-44.
- ² Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(7):405-10.
- ³ - - [dostęp: 25.11.2013]
- ⁴ World Health Organization. Pneumococcal disease.
<http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/> [dostęp: 15.07.2013]
- ⁵ World Health Organization. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age.
http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index2.html [dostęp: 15.07.2013]
- ⁶ World Health Organization. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008.
http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/ [dostęp: 15.07.2013]
- ⁷ Grzesiowski P, Skoczynska 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(9):883-5.
- ⁸ Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiwska A, Waśko I, Foryś M, van der Linden M, Hryniewicz W. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine* 2011;29:2199-205.
- ⁹ Skoczyńska A, Kuch A, Gołębiwska A, Waśko I, Ronkiewicz P, Markowska M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol. Merk. Lek.*, 2011;XXXI(182),80.
- ¹⁰ Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, w latach 2006-2010. Warszawa 2011.
<http://www.koroun.edu.pl/pdf/prezent-2006-2010.pdf> [dostęp 17.07.2013]
- ¹¹ McIntosh ED. Treatment and prevention strategies to combat pediatric pneumococcal meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(5):739-50.
- ¹² Talarek E, Duszczyk E. Prophylaxis of pneumococcal infections in elderly people.
strona internetowa: [zakazenia.org.pl](http://www.zakazenia.org.pl)
http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&art_type=15&id=453
[dostęp 16.07.2013]
- ¹³ Materiały dostarczone przez zleceniodawcę: Prevenar 13 Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇ Protein), Adsorbed. Pediatric Value Dossier Version 2.1. March 2013

-
- 14 Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol.* 1993;50(6):575-81.
- 15 Bedford H, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323(7312):533-6.
- 16 Moore MR, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis*, 2008;197(7):1016-27.
- 17 Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):188-95.
- 18 File TM. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med.* 2004;117(Suppl 3A):39S-50S.
- 19 Hak E, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med.* 2008;66(9):378-83.
- 20 Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.* 2002;36:20s-27s.
- 21 Sherpa TY, Lea HL. Pneumococcal Vaccination in Adults. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7(3):211-17.
- 22 Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician* 2007;76(11):1650-8.
- 23 Bhetwal N, McConaghy JR. The evaluation and treatment of children with acute otitis media. *Prim Care* 2007;34(1):59-70.
- 24 Ceyhan M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(7):1089-96.
- 25 Weycker D, Richardson E, Oster G. Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs. *Am J Manag Care* 2000;6(10 Suppl):S526-35.
- 26 Pai R, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1988-95.
- 27 Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*, 2008;26(2):281-317.
- 28 Mandell L, Tillotson GS. *Streptococcus pneumoniae*: drug resistance and optimal therapeutic approaches. *Today's Therapeutic Trends*, 2004;22:121-45.
- 29 Centers for Disease Control and Prevention, Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus Pneumoniae*, 2005.
- 30 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm137057.htm> [dostęp 17.07.2013]
- 31 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201741.htm> [dostęp 17.07.2013]
- 32 Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82(12):93-104.
- 33 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83(42): 373-84.
- 34 CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2000;49(No. RR-9).
-

³⁵ CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [PCV13] and recommendations for use among children-Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP], 2010. *MMWR* 2010;59:258-61.

³⁶ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013. Źródło: dum.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf [dostęp: 18.10.2013]

³⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 roku w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_szczepienia_19082011.pdf [dostęp 17.07.2013]

³⁸ 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):486-91.

³⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [dostęp: 08.07.2013].

⁴⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 09.07.2013]

⁴¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁴² Portal Szczepienie.info; Szczepionki przeciw zakażeniom pneumokokowym źródło: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=137&to=szczepionka>. [dostęp 09.07.2013]

⁴³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumovax 23. Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-03-21_12_03_12_pneumovax_23_chpl.pdf [dostęp 09.07.2013]

⁴⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumo 23. Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-09-07_smpc_pneumo23_wersja_ostateczna.pdf [dostęp 09.07.2013]

⁴⁵ European Medicines Agency. Assessment Report for Prevenar13®. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/001104. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf [dostęp: 18.10.2013]

⁴⁶ World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Recommendation to Assure the Quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, 19 to 23 October 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf [dostęp: 31.12.2012]

47 European Medicines Agency. Assessment Report for Synflorix®. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 16.10.2013]

48 Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000323/WC500041563.pdf [dostęp 09.07.2013]

49 Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf [dostęp 09.07.2013]

50 Ministerstwo Zdrowia. Rodzaje i zasady finansowania szczepień ochronnych. źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b13511&ms=351&ml=pl&mi=356&mx=0&ma=362> [dostęp 18.07.2013]

51 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Schedule. Źródło: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [dostęp: 18.10.2013]

52 Dane pozyskane od producenta szczepionki Prevenar 13® - Pfizer.

53 Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Wyniki zakończonych postępowań. Źródło: <http://www.zzpprzymz.pl> [dostęp 18.07.2013]

54 Haute Autorité de Santé (HAS, Francja). PREVENAR 13 0.5 ml, suspension for injection pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Transparency Committee. 10 March 2010. Źródło: <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 18.10.2013]

55 Haut Conseil de la santé publique. Relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. 11 décembre 2009. Źródło: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf [dostęp: 18.10.2013]

56 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine, 13-valent adsorbed, injection, 0.5 mL, pre-filled syringe, Prevenar-13®. Źródło: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/DA864FC6F889BFBFCA257BF0001FE810/\\$File/Pneumococcal%20PREVENAR-13%20PSD%20Wyeth.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/DA864FC6F889BFBFCA257BF0001FE810/$File/Pneumococcal%20PREVENAR-13%20PSD%20Wyeth.pdf) [dostęp: 18.10.2013]

57 WHO Weekly Epidemiological record 4 Jan 2008, 83rd Year, 2008, 83, 1-16