



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Prevenar 13 (szczepionka
przeciw pneumokokom
polisacharydowa
skoniugowana 13-walentna,
adsorbowana)
we wskazaniu: profilaktyka zakażeń
pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci
z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-9/2014

Data ukończenia: maj 2014

Wykaz skrótów

11-PHiD-CV/ PCV11	ang. <i>11-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 11-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowi
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> ; Amerykański Komitet Doradczy do spraw Szczepień
AEFI	ang. <i>Adverse Events Following Immunisation</i> ; Działania niepożądane występujące po szczepieniu
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BCG	szczepionka przeciw gruźlicy
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDC	ang. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> ; Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRM	ang. <i>Cross Reacting Material</i> ; Substancja powodująca reakcję krzyżową
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
DTaP	szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)
DTwP	szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EC	ang. <i>European Commission</i> ; Komisja Europejska
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejski Publiczny Raport Oceniający
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FinOM	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. <i>Finnish Otitis Media study</i>)
GMC	ang. <i>Geometric Mean Concentration</i> ; Średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT	ang. <i>Geometric Mean Titer</i> ; Średnie geometryczna miana przeciwciał
HAV	szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu A
HBV	szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B
Hib	szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICHp	Inwazyjna choroba pneumokokowi
IK	Wynik (różnica) istotny klinicznie
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Sieć Rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

IPD/ IChP	ang. <i>Invasive pneumococcal disease</i> ; Inwazyjna choroba pneumokokowa
IPV	inaktywowana szczepionka przeciwko polio
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
ITT analysis	ang. <i>Intention-To-Treat analysis</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
m.ż.	Miesiąc życia
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MenC	szczepionka przeciwko zapaleniu opon mózgowych i posocznicy wywołanym przez meningokoki grupy C
MenC-CRM	szczepionka przeciwko meningokokom grupy C skoniugowaną z toksoidem błoniczym CRM197
MenC-TT	szczepionka przeciwko meningokokom grupy C sprzężona z toksoidem tężcowym
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MMR	szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce
MnCC	skoniugowana szczepionka przeciwko meningokokom
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCKP	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. <i>North California Kaiser Permanente study</i>)
nd	Nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Kwestionariusz oceny badań nierandomizowanych
OPA	ang. <i>Opsonophagocytosis test</i> ; Test aktywności opsonofagocytarnej
OPSI	ang. <i>Overwhelming PostSplenectomy Infection</i> ; Uogólnione zakażenie po splenektomii
OPV	doustna szczepionka przeciwko polio
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OZUŚ	Zapalenie ucha środkowego
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Pandemic Influenza AH1N1	szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H1N1)
PCV13	ang. <i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 13-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV7	ang. <i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 7-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PHiD-CV	ang. <i>10-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 10-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza według protokołu; analiza obejmująca ty ko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu

Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

PPV23	ang. <i>23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine</i> ; 23-walentna szczepionka polisacharydowa zawierająca antygeny pneumokokowe
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RNA	ang. <i>Rybonucleic acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
Rota	doustna przeciw rotawirusom
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RRR	ang. <i>Relative Rate Reduction</i> ; Względna redukcja odsetka
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SAE	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TGA	ang. <i>Therapeutic Goods Administration of Australia</i> ; Australijska Administracja Produktów Leczniczych
TVC	ang. <i>Total Vaccinated Cohort</i> ; Populacja dzieci, które otrzymały co najmniej jedno szczepienie
tyg. ż	Tydzień życia
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Wighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica średnich wartościach; "średnia ważona różnica"
WRL	Wykaz Leków Refundowanych
Wytuczne	„Wytuczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZOMR	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (łac. meningitis cerebrosppinalis purulenta)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	59
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	62
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	63
4. Ocena analizy ekonomicznej	67
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	70
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	75
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	75
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	75
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	81
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	81
5. Ocena analizy wpływu na budżet	82
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	87
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	87
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	90
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	90
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	91
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	91
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	93
9.1. Rekomendacje kliniczne	93
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	94
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	95
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	96
11. Opinie ekspertów.....	98
12. Kluczowe informacje i wnioski	104
13. Źródła.....	110
14. Załączniki	115

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z MZ przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: **pismo z dnia 13 marca 2014 r.;**
znak: MZ-PLR-460-16321-768/JM/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, 13-walentna, adsorbowana, kod EAN 5909990737420 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B¹ 4,4 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F¹ 2,2 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F¹ 2,2 mikrogramy

Objaśnienie przypisów:

¹skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM i adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu)
Wnioskowane wskazanie: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego, aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej, załącznik do analizy klinicznej

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B, 02-678 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA- szczepionka skoniugowana: szczepionka 7-walentna (Prevenar),
2. GlaxoSmithKline, BELGIA – szczepionka skoniugowana: szczepionka 10-walentna Synflorix,

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 13 marca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-16321-768/JM/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Prevenar 13, kod EAN: 5909990737420** we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- ██████████ 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. ██████████
- ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza kliniczna. Warszawa 2013. ██████████
- ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2014, ██████████
- ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2014, ██████████
- ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa 2014. ██████████

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 03.04.2014 r., znak AOTM-OT-4350-9(3)/TT/2014 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 08.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-16324-84/JM/14, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 25.04.2013, znak MZ-PLR-460-16324-88/JM/14, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Odpowiedź na pismo nr. MZ-PLR-460-16324-84/JM/14. Warszawa 2014. ██████████

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowany produkt leczniczy Prevenar 13 (Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana) stanowi po raz pierwszy przedmiot oceny Agencji [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji była jedna technologia alternatywna, wskazana jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego w przedmiotowej AWA (Synflorix), stosowana do czynnego uodporniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1). W poniższej tabeli zestawiono dotychczas wydane opinie [Źródło: www.aotm.gov.pl].

Tabela 1. Dotychczasowe Opinie Rady Przejrzystości dotyczące technologii alternatywnych

Numer i data wydania dokumentu	Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w	Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix (EAN	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego

Numer i data wydania dokumentu	Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
<p>sprawie oceny leku Synflorix (EAN 5909990678075) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)</p> <p>Rekomendacja nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)</p>	<p>5909990678075) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).</p> <p>Uzasadnienie: Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (powszechna) spowoduje spadek zachorowań na ICHP oraz zapalenie płuc i ucha środkowego. Zasadne jest stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, jednakże spośród preparatów o uznanej skuteczności Synflorix nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną na terenie Polski. Szczepionki pneumokokowe zapewniają ochronę tylko przed serotypami zawartymi w szczepionce (Synflorix ma 10 serotypów a Prevenar 13). Ponadto tylko 7 serotypów zawartych w Synflorix odpowiada serotypom w Prevenar 13. Prevenar 13 z punktu widzenia klinicznego jest lepszą szczepionką niż Synflorix. Uzyskuje się też lepszą skuteczność po szczepieniu wobec antygenów zawartych w szczepionce. Informacje te są zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (punkt 4.4 i 5.1). Szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków ICHP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, odpowiedzialne za ciężkie przypadki ICHP, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Szczepionka Prevenar 13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerzego zakresu ochrony ma najwięcej rekomendacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrektywą WHO, która podaje, że przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju - szczepionka Prevenar 13 całkowicie spełnia te kryteria.</p>	<p>Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badań RCT, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom, również w opinii ekspertów klinicznych jest pilna potrzeba zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec adekwatnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w wieku senioralnym, co ma istotne znaczenie w szczególności w odniesieniu do rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną. Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix.</p>

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz2013/351/SRP/U_7_95_140224_stanowisko_59_Synflorix.pdf (dostęp: 25.03.2014 r.)

W latach 2010-2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych pozytywnie zaopiniował liczne samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowych u dzieci (72 programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym Prezes AOTM wydał 59 pozytywnych opinii oraz 13 negatywnych). Powyższe programy samorządowe realizowane w 2013 roku obejmują gminy: Brzesko, Połaniec, Lubawa, Nowe Skalmierzyce, Wasilków, Nowe Warpno, Bogoria, Pilchowice; następujące miasta: Warszawa, Legionowo, Kielce, Katowice, Puławy, Elk, Aleksandrów Łódzki, Kraków, Częstochowa, Otwock oraz województwo opolskie. W ramach realizowanych programów samorządowych zalecane jest stosowanie szczepionek skoniugowanych, do których należą PHiD-CV10 i PCV13. [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteremia

(zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej (**Wysocki 2007**).

Infekcje układu oddechowego są trzecią co do częstości przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie. Pneumokoki są szeroko rozpowszechnionymi w środowisku patogenami, które mogą być przyczyną zarówno zakażeń dróg oddechowych (zapalenia płuc, ropnego zapalenia ucha środkowego i zatok obocznych nosa), jak i zakażeń inwazyjnych, takich jak posocznice, zapalenia opon mózgoworodzeniowych, zapalenia wsierdza i masywne zapalenie otrzewnej u osób po splenektomii. Zakażenie dróg oddechowych może być pierwotną lokalizacją zakażenia pneumokokowego, które następnie rozwija się do choroby inwazyjnej lub w której zakażenie inwazyjne może poprzedzać zapalenie płuc, gdyż pewna część zapaleń płuc jest pochodzenia krwiopochodnego. Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemie, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemią 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci (**Williams 2008**).

Epidemiologia

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat wynosi 5,8/100 tys.; wg danych WHO wskaźniki te są wyższe 25 razy (rocznie 11 666-14 565 zachorowań wśród dzieci, z tego 28-71 zgonów). W populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i 22% dzieci przebywających w domu (**Wysocki 2007, Dobrzańska 2010**).

Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska (Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej) - Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Prevenar 13 jest zarejestrowany do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodnia do ukończenia 17 roku życia w celu czynnego uodpornienia przeciwko IChP, nieinwazyjnemu zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego. W związku z powyższym szczepienie mogłoby objąć wszystkie nowo urodzone dzieci, co w skali roku daje potencjalną populację ok. 380 tysięcy dzieci.

– szczepieniami przeciwko pneumokokom należałoby objąć wszystkie dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodni do ukończenia 6 miesięcy. W ostatnich latach liczba urodzonych w Polsce dzieci wynosi średnio ok. 380 000 rocznie.

– wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) zalecana jest do czynnego uodpornienia przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia. Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z 4 dawek (3+1). Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje 3 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.

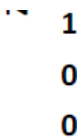
Alternatywnie, kiedy PREVENAR 13 jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt (szczepienie całej populacji), można podać 3 dawki (2+1) szczepionki. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego liczba urodzeń w Polsce w ostatnich latach systematycznie spada i w 2011 roku urodziło się 390 069 dzieci. Poziom zaszczepienia będzie prawdopodobnie ściśle zależny od poziomu współpłacenia pacjentów.



Rysunek 1. Wykrywalność IChP, Polska 2012 (n=365)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).



Rysunek 2. Wykrywalność IChP u dzieci < 5 r.ż. Polska 2009-2013, (n=300)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2014. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).

u
3

Rysunek 3. Serotypy izolatów odpowiedzialnych za zgony, 2013, wszystkie grupy wiekowe (n=100)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2014. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).

-

Rysunek 4. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP < 5 r.ż., 2013 (n=47)

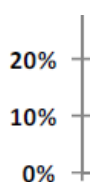
Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2014. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).

Leczenie

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Silna odpowiedź immunologiczna na szczepionkę skoniugowaną nie tylko skutecznie zabezpiecza przed inwazyjną chorobą pneumokokową, ale ma też wpływ na infekcje śluzówkowe i powoduje redukcję nosicielstwa tzn. wyszczepienie populacji małych dzieci. Wpływa również na obniżenie zapadalności na daną chorobę populacji nieszczepiennej. Zjawisko to wynika ze zmniejszenia nosicielstwa zjadliwych serotypów pneumokoka w jamie nosowo - gardłowej dzieci, czyli ograniczenia rezerwuaru patogenu (**Williams 2008**).

Obecnie dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13, która zastąpiła siedmiowalentną PCV-7.

Sprzężenie antygenów polisacharydowych z białkiem jest niezbędne w przypadku szczepienia dzieci poniżej 2. roku życia, gdyż nie odpowiadają one syntezą przeciwciał na antygeny węglowodanowe. Warto podkreślić, że serotypy zawarte w PPV-23 odpowiedzialne są za 85-90% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci i dorosłych rejestrowanych w USA, natomiast serotypy reprezentowane w PCV-7 odpowiadają za 89-93% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci poniżej 2. roku życia w USA i odpowiednio za 71-86% w Europie (szczepionka została przygotowana na rynek amerykański i jest skierowana przeciwko serotypom najczęstszym w USA) (**Mäkelä 2003, Wysocki 2007**).



Rysunek 5. Pokrycie szczepionkowe u dzieci <2 r.ż., Polska, 2009 – 2013 (n=141)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2014. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).

0%

Rysunek 6. Pokrycie szczepionkowe u dzieci <2 r.ż., (n=141) i <5 r.ż., (n=261), Polska 2009 – 2013

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2014. <http://www.koroun.edu.pl/> (data dostępu: 08.04.2014).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa, 1 ampulo-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła, kod EAN: 5909990737420
Substancja czynna	Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana), 1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹ 4,4 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹ 2,2 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹ 2,2 mikrogramy ¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ i adsorbowanym na fosforanie glinu (0,125 mg glinu)
Droga podania	Zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowo, 1 amulo-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	9 grudnia 2009 roku
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych w nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><i>Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia</i> Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13 dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13. <i>Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia</i> <i>Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia:</i> 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. <i>Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia:</i> 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. <i>Wcześnieńki (< 37 tygodnia ciąży)</i> U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia <i>Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy.</i> <i>Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy:</i> dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia. <i>Dzieci w wieku 12-23 miesięcy:</i> dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami. <i>Szczepienie produktem Prevenar 13® u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (siedmiowalentnym).</i> U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13® na każdym etapie schematu szczepienia. <i>Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną)</i> 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). <i>Szczególne grupy pacjentów</i> Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (na przykład pacjenci z niedokrwistością sierpowatą lub zakażeni wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Wskazania: Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniae u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia. Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie Streptococcus pneumoniae u dorosłych w wieku ≥18 lat i osób w podeszłym wieku. DAWKOWANIE <i>Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy</i></p>

	<p><i>Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat</i> Jedna dawka 0,5 ml. <u>Schemat szczepienia produktem Prevenar 13 u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (7-walentnym)</u> <i>Dzieci młodzież w wieku 5-17 lat</i> 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). <u>Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku</u> Jedna dawka. Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13. Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy (patrz punkty 4.5 i 5.1).</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań) lub na toksoid błoniczy. 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. <u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u> Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można podać podskórną, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28. tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani goodraczać.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Komentarz AOTM:

W analizie klinicznej przyjęto ograniczenie dotyczące rozpoczęcia szczepień dzieci w populacji ogólnej do 6. miesiąca życia, natomiast populacja z wniosku refundacyjnego to nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia należą: szczepionki przeciwpneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane, polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca. Prevenar 13 zastąpił szczepionkę Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

W „Programie szczepień ochronnych na 2014 rok”, zgodnie z załącznikiem do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 roku, ujęto szczepienia przeciw zakażeniom pneumokokowym jako szczepienia obowiązkowe (gwarantowane) dla dzieci do 5 r.ż. w grupach wysokiego ryzyka (narażone w sposób szczególny na zakażenia wywołane *S. pneumoniae*) oraz w populacji ogólnej – zalecane, niefinansowane ze środków publicznych (znajdujących się w budżecie Ministra Właściwego ds. Zdrowia). Szczepienia przeciw pneumokokowe są ujęte w polskim kalendarzu szczepień jako obowiązkowe w grupach dzieci wysokiego ryzyka od 2008 roku.

Tabela 5. Szczepienia zawarte w Programie Szczepień Ochronnych na 2014 r.

Szczepienie przeciw	Osoby podlegające szczepieniu/z zaleceniem szczepienia	Uwagi
I.B. Szczepienia obowiązkowe u osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie		
Inwazyjnym zakażeniem <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> – domięśniowo lub podskórnio	Szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> 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 białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, – asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, – przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy,	Szczepienie należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów, dawkowanie według zaleceń producenta szczepionki. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia cyklu szczepienia. Szczepienia przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> stosuje się zgodnie z § 17 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych (Dz. U. Nr 182, poz.1086)

Szczepienie przeciw	Osoby podlegające szczepieniu/z zaleceniem szczepienia	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> – 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 ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g.	
II. Szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia		
Inwazyjnym zakażeniem <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> – domięśniowo lub podskórnio; dawkowanie i cykl szczepień według wskazań producenta szczepionki	1. Szczepionki skoniugowane: 1)szczepionka 13 i 10-walentna – dzieciom od 2 miesiąca życia do 5 roku życia, które nie są objęte szczepieniami obowiązkowymi; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 2)szczepionka 13-walentna – od 2 miesiąca życia; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2.Szczepionka polisacharydowa – od 2 roku życia; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Szczepienie należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów, dawkowanie według zaleceń producenta szczepionki. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia cyklu szczepienia.

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/43/akt.pdf (data dostępu: 08.04.2014).

Poniższa tabela przedstawia charakterystykę szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom najczęściej stosowanych w Polsce.

Tabela 6. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek pneumokokowych; dane ChPL oraz KOROUN

Cecha szczepionki	PCV10	PCV13
Wskazania do stosowania: czynne uodpornienie przeciwko	1. Inwazyjnej chorobie pneumokokowej 2. Zapaleniu płuc 3. Ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1. Inwazyjnej chorobie pneumokokowej 2. Zapaleniu płuc 3. Ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Grupa docelowa	Rejestracja do 5 roku życia (rż.)	Rejestracja do 17 rż. Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywołanej przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku
Liczba serotypów	10 serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> Dodatkowe 3 serotypy w porównaniu do PCV7: 1, 5, 7F9	13 serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> Dodatkowe 3 serotypy w porównaniu do PCV10: 3, 6A i 19A10
Pokrycie szczepionkowe w Polsce u dzieci < 5 rż.	0-2 rż. – pokrycie 63,1% 0-5 rż. – pokrycie 63,6%	0-2 rż. – pokrycie 81,6% 0-5 rż. – pokrycie 82,4%
Białka nośnikowe wyzwalające	Białka nośnikowe – toksoid tężcowy, toksoid błonicy i białko D	Białka nośnikowe – toksoid błonicy
Przejście pomiędzy szczepionkami	Brak kompatybilności z PCV7, brak badań porównawczych head-to-head obu szczepionek. Brak możliwości przejścia z PCV10 na PCV13 na każdym etapie schematu szczepienia. Możliwość podania 1 dawki uzupełniającej szczepionki PCV10 u dzieci, które otrzymały 3 dawki PCV7.	Możliwość przejścia z PCV7 na PCV13 na każdym etapie schematu szczepienia.

Źródło: Opracowanie na podstawie: opinii Stowarzyszenia Parasol dla Życia, ChPL i danych KOROUN.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej, we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	KOROUN 2011 (Albrecht i wsp. 2011)	<p>Zalecenia dotyczące stosowania PCV10 i PCV13 u dzieci</p> <p><u>PCV 10 (Synflorix)</u> PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do 5 lat oraz dla wcześniaków >27 tyg. ciąży. Zalecany schemat szczepienia PCV10: 6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. Najlepiej zaczynać po ukończeniu 6 tyg.ż. 7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. (co najmniej 2 mies. odstęp między dawkami 2 i 3). 12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. 24 – 59 m.ż. (5 lat) Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. Rozpoczynający cykl szczepień szczepionką PCV10 powinni ukończyć cykl tą samą szczepionką, czyli PCV10. Został już zarejestrowany przez EMA schemat szczepienia 2 + 1, ale tylko w ramach powszechnego kalendarza szczepień, czyli do działań populacyjnych. Zarejestrowany został także schemat szczepień dla wcześniaków (27-36 tyg. ciąży). Składa się on z czterech dawek, przy czym pierwszą należy podać w 2 miesiącu życia, a kolejne w odstępie, co najmniej 1 miesiąca i dawkę przypominającą, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.</p> <p><u>PCV13 (Prevenar13)</u> PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci od 6 tygodnia do 5. r.ż. Podstawowy, zalecany przez producenta, ACIP (Komitet Doradczy ds. Programu Szczepień Ochronnych) i Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) schemat szczepienia przedstawiono poniżej. Zalecany schemat szczepienia PCV13: 6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. 24 – 59 m.ż. (5 lat) Jedna dawka szczepionki PCV13. W przypadku, gdy PCV13 jest podawana w ramach powszechnych szczepień wszystkich niemowląt, czyli populacyjnych, można alternatywnie rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia (2+1). Pierwsza dawka może być podana od 2 m.ż., druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki przypominającej zaleca się pomiędzy 11 i 15 m.ż.</p> <p>Ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z PCV10 na PCV13 nie zaleca się zamiany szczepionki PCV10 na PCV13, na żadnym etapie realizacji cyklu szczepień.</p> <p>Trzydawkowy schemat szczepienia przeciw pneumokokowego. W związku z wysokim kosztem szczepienia w zalecanym dotychczas schemacie czterodawkowym PCV7 oraz pojawiającymi się niekiedy trudnościami w dostępie do szczepionki, w niektórych krajach zostały przeprowadzone badania nad zmodyfikowanym schematem obejmującym jedynie 3 dawki (w 3, 5 i >12 m.ż.). Istnieją dowody naukowe, że schemat trzydawkowy zapewnia równie skuteczną ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym, jak czterodawkowy. Podsumowując można stwierdzić, że szczepienie szczepionkami PCV10 i PCV13 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, ale jedynie do szczepień populacyjnych. Szczepionka polisacharydowa PCV23 ma u dzieci <5 r.ż. jedynie znaczenie</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia 2010	<p>uzupełniające, w zakresie wzmocnienia efektów uzyskanych po podaniu szczepionki PCV13.</p> <p>Pediatryczny zespół ekspertów przy Ministrze Zdrowia zaleca stosowanie szczepionki PCV-13 w okresie wycofywania szczepionki PCV-7.</p> <p>Zalecane schematy szczepień:</p> <ol style="list-style-type: none"> dzieci od 6 tyg. do 6 m.ż.: schemat 3+1 lub schemat 2+1 w ramach powszechnym szczepień wszystkich dzieci schemat przejścia ze szczepionki PCV-7 na PCV13: dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które nie otrzymały dwóch dawek szczepionki Prevenar 13 jako niemowlęta, powinny otrzymać jedną dawkę szczepionki, aby zakończyć cykl szczepienia dla 6 dodatkowych serotypów. dzieci z grup ryzyka: dzieci z grup ryzyka, które otrzymały pełny cykl szczepień PCV7 po upływie co najmniej 2 miesięcy od ostatniej dawki PCV7, powinny otrzymać jedną dawkę uzupełniającą PCV13. zastosowanie PCV13 u dzieci przyjmujących PHiD-CV: nie zaleca się zamiany szczepionki PHiD-CV na PCV13 w żadnym momencie realizacji podstawowego cyklu szczepień. <p><i>PZE: Priorytetowe zmiany w programie szczepień ochronnych na lata 2011-2012</i></p> <p>Konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.. Do czasu ich wprowadzenia Zespół proponuje ustalić wskazania do szczepień obowiązkowych, skoniugowaną 10- lub 13-walentną szczepionką dostępną aktualnie na rynku, u dzieci:</p> <ol style="list-style-type: none"> od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. <ol style="list-style-type: none"> po urazach i z wadami OUN przebiegającymi z wyciekami płynu m-r zakażone HIV po przeszczepieniu szpiku, przed lub po przeszczepieniu narządów wewn. lub wszczepieniu implantu ślimakowego od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. chorujące na: <ol style="list-style-type: none"> przewlekłe choroby serca schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy pierwotne zaburzenia odporności choroby metaboliczne, w tym cukrzycę przewlekłe choroby płuc dzieci od 2 mies. ż. do ukończenia 1. r.ż. urodzone przed ukończeniem 37 tyg. ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g
Polska	Polska Grupa Robocza ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP), 2007	<p>Szczepienie PCV7 zalecane jest przede wszystkim u dzieci do ukończenia 2 r.ż., gdyż właśnie w tym okresie życia IChP występuje z największą częstością (grupa podwyższonego ryzyka zachorowania) – w Polsce częstość IChP – posocznice i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – wynosi dla dzieci do 5 r.ż. 17,6/100 000/rok, a dla dzieci do 2 r.ż. 19/100 000/rok. Szczepienie przeciw pneumokokom powinno się rozpoczynać w pierwszym kwartale życia, aby już w drugim półroczu życia uzyskać ochronne miana przeciwciał. Odwlekanie szczepienia (najczęściej ze względów finansowych) do momentu, gdy można podać np. jedną dawkę (> 2 r.ż.) jest postępowaniem niewłaściwym, gdyż największa zachorowalność na IChP występuje właśnie w pierwszych dwóch latach życia.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																
Polska	<p>Komentarz ekspertów do PSO 2014 (E. Bernatowska B. Mikołuc R. Motkowski M. Pac T. Jackowska A. Lewandowicz -Uszyńska)</p>	<p>Istnieje konieczność wprowadzenia do PSO powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla dzieci poniżej drugiego roku życia. <i>Rekomendacje Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, dotyczące szczepień obowiązkowych przeciwko pneumokokom w PSO na 2014 rok:</i></p> <p>a) Dla dzieci od drugiego miesiąca życia do piątego roku życia z grup ryzyka szczepionka PCV13 jako jedyna szczepionka skoniugowana ma rejestrację oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych w Programie Szczepień Ochronnych na 2014 rok.</p> <p>b) Szczepionki PCV10 oraz PCV13 zgodnie z aktualną rejestracją produktu leczniczego mogą być stosowane w zapobieganiu IChP u wcześniaków. Przy wyborze szczepionki należy uwzględnić to, że szczepionka PCV13 ma szerszy zakres ochrony i efektywniej zapobiega IChP niż szczepionka PCV10.</p> <p><i>Szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków pochodzących z budżetu ministra właściwego do spraw zdrowia:</i></p> <p>- Zaleca się szczepienia w grupach ryzyka przeciwko bakteriom otoczkowym <i>Streptococcus pneumoniae</i> (...), zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i zaleceniami Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym dzieci od drugiego do 18 r.ż. z medycznych grup ryzyka szczepionką PCV13 i PPSV23.</p> <table border="1" data-bbox="622 678 2033 1155"> <thead> <tr> <th data-bbox="622 678 907 710">Grupy chorych</th> <th data-bbox="907 678 1361 710">PCV13</th> <th data-bbox="1361 678 1731 710">PPSV23</th> <th data-bbox="1731 678 2033 710">Rewakcynacja PPSV23</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 710 907 805">Dzieci z chorobami przewlekłymi, bez zaburzeń układu odporności</td> <td data-bbox="907 710 1361 805">-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13</td> <td data-bbox="1361 710 1731 805">jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13</td> <td data-bbox="1731 710 2033 805">niezalecana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 805 907 981">Dzieci z brakiem lub dysfunkcją śledziony</td> <td data-bbox="907 805 1361 981">-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13</td> <td data-bbox="1361 805 1731 981">jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13</td> <td data-bbox="1731 805 2033 981">jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 981 907 1155">Dzieci z chorobami przebiegającymi z niedoborami odporności</td> <td data-bbox="907 981 1361 1155">-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13</td> <td data-bbox="1361 981 1731 1155">jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13</td> <td data-bbox="1731 981 2033 1155">jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23</td> </tr> </tbody> </table>	Grupy chorych	PCV13	PPSV23	Rewakcynacja PPSV23	Dzieci z chorobami przewlekłymi, bez zaburzeń układu odporności	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	niezalecana	Dzieci z brakiem lub dysfunkcją śledziony	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23	Dzieci z chorobami przebiegającymi z niedoborami odporności	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23
Grupy chorych	PCV13	PPSV23	Rewakcynacja PPSV23															
Dzieci z chorobami przewlekłymi, bez zaburzeń układu odporności	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	niezalecana															
Dzieci z brakiem lub dysfunkcją śledziony	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23															
Dzieci z chorobami przebiegającymi z niedoborami odporności	-od drugiego do piątego roku życia dwie dawki, jeżeli wcześniej podano mniej niż trzy dawki PCV13, i jedna dawka, jeżeli wcześniej podano trzy dawki PCV13 - od szóstego do 18 roku życia jedna dawka PCV13, jeżeli wcześniej nie było szczepienia PCV13	jedna dawka PPSV23 podana ≥ 2 r.ż. i ≥ 8 tygodni od ostatniej dawki PCV13	jedna dawka po pięciu latach od podania pierwszej dawki PPSV23															
Polska	<p>Stowarzyszenie Parasol dla życia 2014</p>	<p>-Grupa ekspertów rekomenduje wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom u wszystkich dzieci poniżej 2. roku życia.</p> <p>-W przypadku ewentualnej decyzji Ministra Zdrowia o objęciu refundacją szczepionek przeciwko pneumokokom, utworzenie dla szczepionki 10-walentnej i 13-walentnej oddzielnych grup limitowych.</p> <p>-Zalecenie dotyczące stosowania szczepionki 13-walentnej: „Wyniki badań potwierdzają wyższą skuteczność terapeutyczną szczepionki 13-walentnej nad 10-walentną. Rozwiązanie takie zapewni zwiększenie dostępności do skutecznej profilaktyki, szczególnie dla szczepionki o wyższej skuteczności terapeutycznej”.</p>																
USA	<p>CDC 2013</p>	<p>Szczepionka PCV13 jest rekomendowana w schemacie 3+1 w następującym cyklu dawkowania: 2, 4, 6, 12 -15 m.ż.</p> <p>Rekomenduje się podanie pojedynczej dawki uzupełniającej PCV13: wszystkim zdrowym dzieciom w wieku 14 m.ż–59 m.ż., które ukończyły już cykl szczepień szczepionką PCV7;</p>																

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																		
USA	ACIP 2010, 2013	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) rekomenduje: stosowanie szczepionki PCV13 u wszystkich dzieci w wieku 2 -59 m.ż. oraz 60-71 m.ż. z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na choroby pneumokokowe, wcześniej nieszczepionych szczepionkami PCV7 lub PCV13, wg poniższego schematu:																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki</th> <th>Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*</th> <th>Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-6</td> <td>3</td> <td>1 dawka w 12-15 m.ż.</td> </tr> <tr> <td>7-11</td> <td>2</td> <td>1 dawka w 12-15 m.ż.</td> </tr> <tr> <td>12-23</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>24-59</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki	Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*	Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki	2-6	3	1 dawka w 12-15 m.ż.	7-11	2	1 dawka w 12-15 m.ż.	12-23	2	-	24-59	1	-	24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością	2	-
		Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki	Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*	Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki																
		2-6	3	1 dawka w 12-15 m.ż.																
		7-11	2	1 dawka w 12-15 m.ż.																
		12-23	2	-																
24-59	1	-																		
24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością	2	-																		
*minimalna przerwa między dawkami powinna wynosić 8 tygodni; dla dzieci szczepionych poniżej 12 m.ż. minimum 4 tygodnie. Minimalny wiek rozpoczęcia szczepień pierwszą dawką wynosi 6 t.ż.																				
Norwegia	Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013	W 2006 roku szczepionka PCV7 została wprowadzona do norweskiego programu szczepień (Norwegian Childhood Vaccination Programme) wg schematu 2+1: w 3., 5. + dawka uzupełniająca w 12 m.ż. W roku 2011 została ona zastąpiona PCV-13 wg tego samego schematu dawkowania.																		
Australia	Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	Rekomenduje się zaszczepienie wszystkich dzieci w pełnym schemacie. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, jednak dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.																		
WHO	World Health Organization (WHO), 2012	Zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczepienia i terminowości dawek.																		
Indie	Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization, 2011	Zaleca podanie szczepionki PCV u dzieci zdrowych oraz z grup wysokiego ryzyka (schemat szczepień 3+1: 6., 10., 14. tydzień życia, dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia; szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7, a szczepionka PHiD-CV nie jest jeszcze dostępna w Indiach).																		
Kanada	National Advisory Committee on Immunization, 2010	Zaleca podanie szczepionki PCV13 u dzieci <5. roku życia (schemat szczepień: w zależności od wieku).																		
Niemcy	Ruckinger 2009	w lipcu 2006 r. German Standing Vaccination Committee (STIKO) rekomendowało szczepienia obejmujące dzieci do 23 m.ż. oraz do 59 m.ż. z grup podwyższonego ryzyka wg schematu: 7 -walentna PCV (3+1) w 2., 3., 4. + dawka przypominająca w 11-14 m.ż.																		

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	Williams 2008	do 2006 r. szczepienia przeciwko S. pneumoniae oferowano osobom z grup podwyższonego ryzyka. Od września 2006 r. kalendarz szczepień obowiązkowych obejmuje podawanie PCV 7-walentnej dzieciom w 2. i 4. mies. ż. i dawki przypominającej w 13. mies. ż. (czyli 2+1 zamiast 3+1 dawek, na podstawie wyników badań wykazujących 84% efektywność 3 dawek szczepień w porównaniu z 98% efektywnością 4 dawek)

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. E. Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej (woj. mazowieckie)	Obecnie we wnioskowanym wskazaniu stosowane są dwie technologie - szczepionka 13-walentna oraz szczepionka 10-walentna. W ramach PSO bezpłatny dostęp do szczepień przeciw pneumokokom mają dzieci z grup ryzyka, które w zdecydowanej większości są szczepione szczepionką trzynastowalentną. Podobna sytuacja ma miejsce na rynku prywatnym, gdzie rodzice sami pokrywają koszty szczepienia przeciw pneumokokom - udział wnioskowanej technologii jest znaczący.	W rzeczywistej praktyce medycznej nie istnieje technologia, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię.	Jedyną technologią oprócz wnioskowanej, stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest PCV13 Prevenar13.	Najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce w tym wskazaniu jest PCV13 - Prevenar 13 - trzynastowalentna szczepionka przeciw pneumokokom	Zgodnie z rekomendacjami WHO z 2012 r., wybór szczepionki do PSO powinien być oparty m. in na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących zakażenia inwazyjne w poszczególnych grupach wiekowych. Mając na względzie powyższe najbardziej rekomendowaną technologią jest PCV13 - Prevenar13.
	W Polsce stosowana jest szczepionka Synflorix, aczkolwiek w przetargach centralnych organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia dla potrzeb szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka częściej wybierana była w minionych latach szczepionka Prevenar 13.	Wprowadzenie wnioskowanej technologii może zmniejszyć liczbę zakupywanych na wolnym rynku dawek szczepionki Prevenar 13.	Najtańszą szczepionką przeciwko pneumokokom, dostępną w Polsce, jest szczepionka Synflorix*. Koszt zakupu jednej dawki tej szczepionki w postępowaniach przetargowych wynosi 100 zł za dawkę, a koszt jej zakupu detalicznego kształtuje się na poziomie 283,10 zł	Najskuteczniejszą szczepionką przeciwko pneumokokom dostępną w Polsce jest szczepionka Prevenar 13 (PG/13), na co wskazują następujące dane. Pokrycie szczepionkowe przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w latach 2008-2012 wynosiło 83,1%, w tym w roku 2012 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło 81,3%, w grupie	Zgodnie z opinią Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Realizacji Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia każdy z obu preparatów (Synflorix lub Prevenar13) zgodnie z zaleceniami producenta {ChPL} może być podawany podczas wykonywania szczepień. Rozpoczęty cykl szczepienia danym preparatem powinien zostać dokończony przy użyciu

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				poniżej 5. roku życia 83,1%. Wśród serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zgony w roku 2012 ponad 60 % występuje w szczepionce PCV13. Pokrycie szczepionkowe w grupie dzieci < 5. roku życia pneumokoków niewrażliwych na penicylinę dla szczepionki PCV13 wynosi 100%, a niewrażliwych na erytromycynę dla tej szczepionki wynosiło 92,6%. Dane te są średnio o 20% wyższe od szczepionki Synflorix.	tej samej szczepionki.
	<p>Erę powszechnych szczepień niemowląt rozpoczęła w 2000 roku pierwsza szczepionka skoniugowana przeciwko siedmiu serotypom bakterii Streptococcus pneumoniae PREVENAR 7. Zapoczątkowało to zupełnie nową jakość w walce z zakażeniami pneumokokowymi. Rekomendacje CDC wskazujące na wysoką śmiertelność i chorobowość szczególnie dzieci do 2 roku życia z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, spowodowały wprowadzenie powszechnych szczepień w tej grupie wiekowej, do prawie wszystkich narodowych programach szczepień. Wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) jest już refundowana w obowiązkowym PSO w grupie wcześniaków oraz jako jedyna szczepionka</p>	<p>Brak technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię.</p>	<p>Wprowadzenie finansowania z budżetu płatnika publicznego skoniugowanej szczepionki przeciw zakażeniom Streptococcus pneumoniae jest zgodne z rekomendacjami Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PZEdsPSO). Wprowadzenie refundacji profilaktycznych szczepień przeciw Streptococcus pneumoniae jest interwencją efektywną kosztowo względem aktualnej praktyki, czyli braku szczepień przeciw pneumokokom w populacji najmłodszych dzieci. Wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) jest bezpieczna i skuteczna w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego</p>	<p>Według WHO (World Health Organization: Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Wkly Epidemiol. Rec., 2012; 87: 129–144) wybór szczepionki powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących inwazyjną chorobę pneumokokową w poszczególnych grupach wiekowych. Mając powyższe na uwadze oraz dane KOROUN wydaje się, że wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) jest najważniejszą rekomendowaną technologią medyczną. Serotyp 19A (zawarty jedynie w szczepionce PREVENAR 13) jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce u dzieci < 5 r.ż., jest on również</p>	<p>Według WHO (World Health Organization: Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Wkly Epidemiol. Rec., 2012; 87: 129–144) wybór szczepionki powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych. Mając powyższe na uwadze oraz dane KOROUN wydaje się, że wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) jest najważniejszą rekomendowaną technologią medyczną.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>skoniugowana przeciwko pneumokokom ma rejestrację oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w grupach ryzyka u dzieci w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych w PSO na 2014.</p> <p>Wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi.</p>		<p>wywoływanych przez bakterie Streptococcus pneumoniae u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia. Wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR 13) jest bezpieczna i skuteczna w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej wywołanej przez bakterie Streptococcus pneumoniae u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.</p>	<p>penicylino- i wielolekooporny. Szczepionka PREVENAR 13 pokrywa 100% serotypów Streptococcus pneumoniae opornych na penicylinę wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową w Polsce. Nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów Streptococcus pneumoniae stwierdzono u zaledwie 6,5% dzieci, które otrzymały szczepionkę PREVENAR 13 (2+1) w Kielcach, podczas gdy w Ostrowcu Świętokrzyskim (gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom) 50,5% dzieci jest nosicielami tych szczepów. Najnowsze dane pochodzące z HPA (Health Protection Agency) wskazują na utrzymujący się spadek inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez siedem serotypów zawartych w PREVENAR 7 i istotny spadek inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez dodatkowych 6 serotypów zawartych w szczepionce PREVENAR 13 łącznie, u dzieci w wieku 2 do 4 lat oraz u dzieci w wieku powyżej 5 lat - grupy wiekowe, w których nie przeprowadzono szczepienia z zastosowaniem szczepionki PREVENAR 13.</p>	

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Synflorix (<i>Pneumococcal saccharide conjug., vaccine</i>), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana</p>	<p>Szczepionki skoniugowane zawierają oczyszczone antygeny polisacharydowe połączone z nośnikiem białkowym i są immunogenne u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia.</p> <p>Szczepionki polisacharydowe zawierają jedynie oczyszczone antygeny polisacharydowe i nie są immunogenne dla dzieci poniżej 2. roku życia, a ponadto wskazania do ich stosowania obejmują osoby w wieku powyżej 65 r.ż, dzieci powyżej 2 r.ż oraz dorosłych w grup ryzyka.</p> <p>Ze względu na odmienne populacje, w których można stosować szczepionki obu typów, jako komparator (technologia opcjonalna) dla Prevenar 13 uwzględniono jedynie inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Synflorix (PHiD-CV).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. Stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Finansowana w Polsce ze środków publicznych w grupach wysokiego ryzyka narażenia na zakażenia wywołane <i>S. pneumoniae</i>.
<p>Prevenar (<i>Pneumococcal saccharide conjug., vaccine</i>), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana</p>	<p>Skuteczność szczepionki Prevenar-13 nie była oceniana w badaniach klinicznych przed rejestracją szczepionki, ponieważ rejestracja każdej nowej szczepionki przeciw pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa nowej szczepionki i szczepionki (PCV-7), której skuteczność kliniczną wcześniej niezbiecie potwierdzono, zatem zasadne jest przedstawienie skuteczności szczepionki siedmiowalentnej PCV-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W opinii ekspertów obecnie szczepionka 13-walentna (PCV13) zastąpiła szczepionkę 7-walentną (PCV7). W najnowszych rekomendacjach klinicznych szczepionka 7-walentna nie jest wskazywana do stosowania w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Komentarz AOTM:

W ramach analizy klinicznej wybór komparatorów ograniczył się do technologii lekowych. Analizowano dwie technologiczne stosowane w przmiotowym wskazaniu: Synflorix (szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana) oraz Prevenar (szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 2 opracowania wtórne odnoszące się do oceny efektywności klinicznej 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar-13 (PCV13): *Beutels 2011, Ruiz-Aragon 2013*.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Oprócz ww. dowodów wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę nie odnaleziono dodatkowych opracowań.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (Prevenar-13) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania
Przeglądy systematyczne			
Beutels 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie skuteczności i opłacalności zastąpienia szczepionki PCV-7 szczepionką 10-walentną (PHiD-CV) lub 13-walentną (PCV-13)</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pierwsza dawka szczepionki podawana do 16 tygodnia życia</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Raport oparto na poprzednim raporcie KCE (The Belgian Health Care Knowledge Centre) z 2006 roku. Przeszukano następujące bazy danych: Scopus, ISI Web of Science (SCI and SSCI) i Medline(Pubmed) (styczeń 2006 – marzec 2011), w celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących zastosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych (PCV) w zapobieganiu IChP. Do opracowania włączono jedynie badania, w których dzieci otrzymywały pierwszą dawkę szczepionki do 16 tygodnia życia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Esposito 2010, PCV13 (n=303) vs PCV7 (n=303), (n=606) Snape 2010, PCV13 (n=141) vs PCV7 (145), (n=286) Brvant 2010, PCV13 (n= 122) vs PCV7 (n=127), (n=249) Yeh 2010, PCV13 (334) vs PCV7 (332), (n=666) Kieninger 2010, PCV13 (n=302) vs PCV7 (n=303), (n=605) Gadzinowski 2011, 135 (lot 1) vs. 134 (lot 2), PCV13 Study 009 2011, 250 13+P80 (n=250) vs. 250 13-P80 (n=250)</p>	<p>Przeгляд wykonany został w celu oceny kosztów efektywności zastąpienia szczepionki PCV-7, szczepionkami PHiD-CV lub PCV13. Rozpatrywano opłacalność stosowania szczepionek PCV10 oraz PCV-13. Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących obu szczepionek, immunogenność, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność analizowano w porównaniu z innymi preparatami szczepionkowymi stosowanymi w zapobieganiu IChP. Ostatecznie wykazano, że wybór szczepionek nie jest oczywisty i obejmuje wiele niepewności, a więc cena szczepionek może być najbardziej decydującym czynnikiem w procesie decyzyjnym. Zaleca się zatem aby przeprowadzić procedurę przetargową w celu zmniejszenia cen obu szczepionek.</p> <p><u>Immunogenność PCV13</u> Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13. W celu oszacowania opłacalności, autorzy przeglądu zidentyfikowali 5 badań randomizowanych dotyczących odpowiedzi immunologicznej szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 oraz dwa badania dotyczące odpowiedzi immunologicznej szczepionki PCV-13 o różnych seriach i nośnikach. Na podstawie odnalezionej literatury autorzy przeglądu wykazali że szczepionka PCV-13 w porównaniu szczepionki PCV-7 daje porównywalne efekty w zakresie immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania. Szczepionka PCV-13 nie jest gorsza od szczepionki PCV-7 w zakresie odpowiedzi immunologicznej oraz indukcji aktywnych biologicznych przeciwciał po szczepieniu wobec siedmiu wspólnych serotypów. Odpowiedź immunologiczna na inne serotypy które nie są zawarte w PCV-7, jest wystarczająca z wyjątkiem serotypu 3. Jednak gorsza odpowiedź immunologiczna nie musi oznaczać mniejszej skuteczności szczepionki w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym.</p>
Ruiz-Argon 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa oraz immunogenności 13-walentnej szczepionki u niemowląt</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Niemowlęta w wieku od 2-2,9 miesięcy.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Randomizowane badania kliniczne w których oceniano bezpieczeństwo oraz immunogenność szczepionki PCV13 w porównaniu z PCV-7.</p> <p>Przeszukano następujące bazy danych: MedLine (PubMed), Embase, TheCochrane Library, Centre for Review and Dissemination (CRD), Science Citation Index (SCI), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Clinical Trial Register (clinical-trial.gov) (styczeń 2007 - styczeń 2013) za pomocą słów kluczowych: "pneumococ-cal pneumonia", "invasive pneumococcal disease", "pneumococcalinfection", "pneumococcal conjugate vaccines", "7-valent pneu-mococcal vaccine", "13-valent pneumococcal vaccine", "PCV7", "PCV13", "efficacy", "immunogenicity", "safety", "child", "infant", "toddler", "randomized clinical trial", i "clinical trial"</p> <p><u>Badania włączone:</u> Amdekar 2013, PCV13 (n=303) vs PCV7 (n=303), n=606</p>	<p>Autorzy przeglądu zidentyfikowali 9 badań randomizowanych dotyczących immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu ze szczepionką PCV-7. Ostatecznie do badań włączono 4179 dzieci w wieku od 2,0 o 2,9 miesięcy. Niemowlęta losowo podzielono na dwie grupy i podano PCV7 oraz PCV13 wraz ze szczepionkami towarzyszącymi. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami dla wszystkich wspólnych serotypów. Dla sześciu dodatkowych serotypów (PCV-13) procent odpowiedzi wyniósł 93% w odniesieniu do wszystkich stereotypów z wyjątkiem serotypu 3(88%). Wyniki badań wykazały, że szczepionka 13-walentna posiada dobry profil bezpieczeństwa oraz jest silnie immunogenna. Miejscowe reakcje i zdarzenia niepożądane raportowano codziennie przez cztery do siedmiu dni po pierwszym szczepieniu niemowląt. Obie szczepionki były dobrze tolerowane we wszystkich grupach noworodków, a większość reakcji występujących w miejscu iniekcji charakteryzowało się łagodnym lub średnim natężeniem. Były to jednak typowe reakcje dla przyjmowania szczepionek. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem szczepionek. Podsumowując wyniki meta analizy wykazy że w zapobieganiu inwazyjnej choroby pneumokokowej, w ramach 7 wspólnych stereotypów szczepionka PCV13 ma dobry profil bezpieczeństwa, jest równie skuteczna co PCV7 oraz może rozszerzyć ochronę przed 6 dodatkowymi serotypami.</p>

Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci
z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania
		<p><u>Weckx 2012</u>, PCV13 (n=163) vs PCV7 (n=162), n=325 <u>Huang 2012</u>, PCV13 (n=80) vs PCV7 (n=83), n=163 <u>Grimprel 2011</u>, PCV13 (n=304) vs PCV7 (n=309), n=613 <u>Bryant 2010</u>, PCV13 (n=121) vs PCV7 (n=126), n=247 <u>Esposito 2010</u>, PCV13 (n=354) vs PCV7 (n=355), n=709 <u>Kienhger 2010</u>, PCV13 (n=285) vs PCV7 (n=279), n=564 <u>Snape 2010</u>, PCV13 (n=141) vs PCV7 (n=145), n=286 <u>Yeh 2010</u>, PCV13 (n=334) vs PCV7 (n=332), n=666</p>	

PCV-7 – Prevenar, PHiD-CV – Synflorix, PCV-13 – Prevenar13, 13+P80 – PCV13 podawana z Polysorbate80, 13-P80 – PCV13 podawana bez Polysorbate80.

3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dotyczących stosowania PCV-13, PCV-7 i PHI-D-CV:

- Elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA w tym:
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
 - National Institute for Health Research (NIHR HTA),
 - Statens beredning for medicinsk utvärdering (SBU),
 - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
 - Medical Services Advisory Committee (MSAC),
 - Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOCK),
 - New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA),
 - Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DACEHTA),
 - Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA),
 - Haute Autorité de Santé (HAS/ANAES),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Dodatkowo w procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych oraz innych wyszukiwarek internetowych. Dodatkowo przeszukano doniesienia i streszczenia z następujących europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych konferencji z lat 2011-2013:

- European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID),
- Infectious Diseases Society of America (IDSA),
- International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD),
- Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

Dodatkowo analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat.	-	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (PCV-13; Prevenar 13), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 (trzy dawki podstawowe w pierwszym roku życia dziecka, dawka przypominająca w 2. roku życia dziecka) lub 2+1 (podstawowy cykl szczepień ograniczony do dwóch dawek + dawka przypominająca).	-	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	Placebo, brak szczepienia lub jakakolwiek inna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-7, PHiD-CV w tym szczepionka 11Pn-PD, w której wszystkie seroty-py skoniugowano z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>).	-	-
Punkty końcowe	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); 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.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,	-
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych	Badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13. Dane nt. bezpieczeństwa PCV-7 – odnalezione w badaniach klinicznych, stanowiły źródło danych o bezpieczeństwie dla PCV-13. Wyniki dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7 zostały przeanalizowane i omówione w dokumentacji rejestracyjnej Prevenar 13 opublikowanej przez EMA i FDA. W opinii wnioskodawcy – według zaleceń WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciw pneumokokom oparta jest na odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki i szczepionki PCV-7.

Kryteria włączenia do analizy spełniły następujące badania:

- RCT bezpośrednio porównujące szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-7 w zakresie bezpieczeństwa w schemacie 3+1: Amdekar 2013, Bryant 2010, Diez-Domingo 2013, Esposito 2010, Grimel 2011, Huang 2012, Kieninger 2010, Kim 2013, Matinon Torres 2012, NCT01200368, Payton 2013, Snape 2010, Vanderkooi 2012, Weckx 2012, Yeh 2010.
- RCT bezpośrednio porównujące szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7 w zakresie bezpieczeństwa: Bernal 2009, Kim 2011, Knuf 2012, Van den Bergh 2011, Vesikari 2009, Wysocki 2009.
- RCT dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7 (kluczowe dla rejestracji szczepionki): NCKP 2010, FinOM 2001, O'Briern 2003.

Dodatkowo, w ramach przekazanych uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania o niższej wiarygodności, w tym m.in.:

- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne: badanie Angoulvanrt 2014 oceniające efektywność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc oraz badanie Steens 2014 oceniające efektywność praktyczną szczepionki PCV-13 podawanej w schemacie 2+1 w zapobieganiu inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP).

W rozdziale 3.3.2 *Wyniki analizy skuteczności* zestawiono wyniki wybranych pierwotnych badań klinicznych o wyższej wiarygodności (RCT) oraz badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W poniższych tabelach zestawiono charakterystykę wybranych pierwotnych badań klinicznych o wyższej wiarygodności (RCT) oraz badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV-13

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Amdekar 2013 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w 6 tygodniu życia, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=709 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=354 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=355	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 1,5.; 2,5., 3,5., i 12. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 1,5.; 2,5., 3,5., i 12. miesiącu życia.	DTP-Hib-HBV podawana w 1,5.; 2,5.; 3,5. miesiącu życia i OPV podawana w 9. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	4
Bryant 2010 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe urodzone po 36 tygodniu ciąży, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=249 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=122 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=127	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12.-15. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12.-15. miesiącu życia.	DTP-Hib-IPV podawana w 2.; 4.; 6. miesiącu życia i H b podawana w 12.-15. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5
Diez-Domingo 2013 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 2 miesiącu życia (42-98 dni), które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=619 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=315 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=304	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia.	TaP, Hib, HBV i IPV podawane w 2., 4. i 6. miesiącu życia; MenC podawana w 2., 4. i 15. miesiącu życia; MMR podawana w 12. miesiącu życia oraz DTaP, IPV i Hib podawana w 15. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5
Esposito 2010 Źródło finansowania	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,	Dzieci zdrowe w 3 miesiącu życia, urodzone po 32 tyg. z masą > 2000g, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5.,	DTaP-HBV-IPV/Hib podawane w 3., 5. i 11. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki.	4

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Wyeth/Pfizer	podtyp IIA	<i>Zrandomizowani:</i> N=606 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=303 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=303	6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 3., 5. i 11. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 5. i 11. miesiącu życia		<u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	
Grimpel 2011 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 2 miesiącu życia (42-98 dni), które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=613 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=303 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=309, a następnie PCV-7 (N=155) lub PCV-13 (N=144) w 12. miesiącu życia	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 12. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia a następnie PCV-7 (N=155) lub PCV-13 (N=144) w 12. miesiącu życia	DTaP-Hib-IPV podawane w 2., 3., 4., i 12. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5
Huang 2012 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=168 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=84 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=84	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia	DTaP, IPV, H b podawane w 2. i 4. miesiącu życia; DTaP-IPV-Hib, HBV podawane w 6. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	3
Kieninger 2010 Źródło finansowania Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku 2 miesięcy (56-112 dni), które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=605 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=302	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 11-12. miesiącu życia	DTaP- IPV-H b-Hep B podawane w 2., 3., 4., 11.-12. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=303	<u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 11-12. miesiącu życia			
Kim 2013 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku 12 miesięcy, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=180 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® + DTaP jednocześnie N=91 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® + DTaP jednocześnie N=89	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia	IPV, H b podane 7-21 dni po pierwszej dawce PCV; HBV podane 7-21 dni po 3 dawce PCV	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	4
Martinón-Torres 2012 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=449 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=223 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=226	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia	MnCC. podawana 2., 4. i 15. miesiącu życia; DTaP-HBV-IPV/Hib. Podawana u 2., 4., 6. i 15. miesiącu życia; MMR: podawana w 12. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	4
NCT01200368 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku od 3. do 6. miesiąca życia, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=551 <u>Grupa badana:</u> 1. grupa: dzieci immunizowane szczepionką PCV-13+ DTaP N=183 2. grupa: dzieci immunizowane szczepionką DTaP (catch-up PCV-7) N=184 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV-7+ DTaP	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13® - 1 grupa: szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) + DTaP trzy dawki, pierwsza dawka podawana w 3.-6. miesiącu życia, kolejne dwie co 4-8 tygodni; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. 2 grupa: DTaP (catch-up PCV-7) trzy dawki, pierwsza dawka podawana w 3.-6.	-	-	4

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		N=184	miesiącu życia., kolejne dwie co 4-8 tygodni; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca następująca po pojedynczym podaniu dawki PCV-7 <u>Grupa kontrolna: Prevenar®</u> - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + DTaP, trzy dawki, pierwsza dawka podawana w 3.-6. miesiącu życia, kolejne dwie do 4-8 tygodni; w 12.-15. m.ż dawka uzupełniająca			
Payton 2013 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 2 miesiącu życia, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=1712 <u>Grupa badana:</u> 1 grupa: PCV-13 z serii 1 N=489 2 grupa: PCV-13 z serii 2 N=488 3 grupa: PCV-13 z serii przemysłowej N=489 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=246	<u>Grupa badana: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w każdym z ramion w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna: Prevenar®</u> - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia	DTaP-HBV-IPV, Hib podawane w 2., 4. i 6. miesiącu życia; MMR, ospa wietrzna, HAV podawane w 12.-15. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5
Snapc 2010 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku 6-14 tygodni, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=286 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=141 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=145	<u>Grupa badana: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w w 2., 4. i 12. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna: Prevenar®</u> - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4. i 12. miesiącu życia	MenC podawana w 2., 4. miesiącu życia, DtaP-IPV-H b podawana w 2., 3. i 4. miesiącu życia; Hib-MenC podawana w 12. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5
Vanderkooi 2012 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 2 miesiącu życia, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=603 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=300	<u>Grupa badana: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia	Hib podawana w 2., 4., i 6. miesiącu życia, MnCC podawana w 2., 6. i 12. miesiącu życia; MMR, ospa wietrzna	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	4

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=303	<u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia	podawana w 12. miesiącu życia		
Weckx 2012 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 1 miesiącu życia (wiek 28-54 dni), które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=354 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=177 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=177	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia	DTwP-Hib, OPV podawane w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia, Rotavirus podawana w 2. i 4. miesiącu życia; HBV podawana w 6. miesiącu życia	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	4
Yeh 2010 Źródło finansowania Wyeth/Pfizer	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w 2 miesiącu życia (wiek 42-98 dni), które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=666 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13 [®] N=334 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar [®] N=332	<u>Grupa badana:</u> Prevenar 13 [®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12-15. miesiącu życia <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar [®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12-15. miesiącu życia	DTaP-HBV-IPV podawane w 2., 4. i 6. miesiącu życia, H b, MMR + ospa wietrzna, Hib, HAV podawana w 12.-15. miesiącu życia;	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	5

Tabela 13. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Bermal 2009 Źródło finansowania GSK	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku między 6.-12. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=761 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=606 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=203	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo u dzieci z Filipin w 6., 10., i 14. m.ż. a u dzieci z Polski z 2., 4., i 6. m.ż. Dawka uzupełniająca w: 12-18 m.ż. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo u dzieci z Filipin w 6., 10., i 14. m.ż. a u dzieci z Polski z 2., 4., i 6. m.ż. Dawka uzupełniająca w: 12-18 m.ż.	DTaP-HBV/Hib, IPV (Polska) lub OBV (Filipiny); podawana w 6., 10., i 14. tyg. ż. u dzieci z Filipin, 2., 4., i 6. m.ż. u dzieci z Polski ;	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu III dawki.	4
Kim 2011 Źródło finansowania GSK	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku między 6.-12. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=503 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=374 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=129	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6 i 12-18 tyg.ż. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6 i 12-18 tyg.ż.	Hib podawana w 2., 4., 6. m.ż.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu III dawki.	2
Knuf 2012 Źródło finansowania GSK	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku między 8.-16. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=134 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® i szczepionką 23vPS N=70 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® i szczepionką 23vPS N=64	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3. i 4. m.ż i 23vPS w 11.-14. m.ż <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3. i 4. m.ż i 23vPS w 11.-14. m.ż	DTaP-HBV-IPV/Hib, podawana w 2., 3., 4. m.ż.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu III dawki.	2
Van den Bergh 2011	RCT, jednośrodkowe, przeprowadzone metodą	Dzieci zdrowe w wieku między 6.-12. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom	-	<u>Okres leczenia:</u> podanie	3

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Źródło finansowania GSK	pojedyńczej ślepej próby, podtyp IIA	szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=780 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® oraz DTPa-HBV-IPV/Hib, N=260 <i>i Synflorix® oraz DTPa-IPV-Hib, N=260</i> <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® i DTPa-IPV-Hib N=260	(antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) i DTPa-HBV-IPV/Hib, podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 11.-13. m.ż oraz Synflorix® oraz DTPa-IPV-Hib podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 11.-13. m.ż <i>Grupa kontrolna:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) i DTPa-IPV-H b, podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 11.-13. m.ż		szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu III dawki.	
Vesikari 2009 Źródło finansowania GSK	RCT, wielośrodkowe, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku między 6.-12. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=1650 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=1235 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=698	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - 1.grupa: PHiD-CV z serii 1, N=413 2.grupa: PHiD-CV z serii 2, N=409 3.grupa: PHiD-CV z serii 3, N=413 podawana domięśniowo w 2., 3., 4. i 12.-18. m.ż <i>Grupa kontrolna:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3., 4. m.ż (N=415) a następnie w 12.-18. m.ż. PCV-7 (N=283) lub PHiD-CV (N=92)	DTaP-HBV-IPV/Hib, podawana w 2., 3., 4. i 12.-18 m.ż.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu III dawki i dawki przypominającej	2
Wysocki 2009 Źródło finansowania GSK	RCT, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne, podtyp IIA	Dzieci zdrowe w wieku między 6.-16. tygodniem życia które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=1584 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=1158 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=390	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - 1.grupa: PHiD-CV+MenC-CRM, N=385 2.grupa: PHiD-CV+MenC-TT MenC-CMR, N=387 3.grupa: PHiD-CV z serii 3, N=386 podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż + MenC podawana w 2. i 4. m.ż. <i>Grupa kontrolna:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + Hib-MenC w podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż	grupa 1. i grupa 2. PHiD-CV.: DTaP-HBV-IPV/Hib lub DTaP-IPV/Hib, grupa 3. PHiD-CV i PCV-7: DTaP-HBV-IPV lub DTPa-IPV	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	2

Tabela 14. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących skuteczności szczepionki PCV-7

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Szczepionki podawane równolegle	Okres leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
Skuteczność szczepionki PCV-7 po 3 dawkach cyklu podstawowego						
Nothern California Kaiser Permanente (NCKP) Źródło finansowania: Wyeth	RCT, wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podtyp IIA	Dzieci zdrowe do 2 miesiąca życia, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=37 868 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=18 927 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-N=18 941	<i>Grupa badana:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w w 2., 4., 6. i 12.-15. miesiącu życia <i>Grupa kontrolna:</i> Szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM	DTwP-Hib OPV później: DtaP IPV ponadto: HBV MMR ospa	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	-Inwazyjna choroba pneumokokowa; -Zapalenie ucha środkowego
FinOM (Eskola 2001) Źródło finansowania: Merck Pasteur Mérieux Connaught Wyeth	RCT, wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, faza III	Dzieci zdrowe do 2 miesiąca życia, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=1662 <i>Grupa badana:</i> 1 grupa: Prevenar® N=831 2 grupa: PncOMPC N=835 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką przeciwko WZW typu B, N=831	<i>Grupa badana:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia <i>Grupa kontrolna:</i> Szczepionka przeciwko WZW typu B, 4 dawki podawana w 2., 4., 6. i 12 miesiącu życia	DTwP Hib IPV MMR	Do 12 miesięcy od ostatniej dawki szczepionki. Kontrola w 2., 4., 6., 7., 12., 13. i 24. m.ż. Dodatkowa kontrola w 4.-5. r.ż. (otwarta faza badania); opis w publikacji Palmu 2004	-Inwazyjna choroba pneumokokowa; -Zapalenie płuc; -Zapalenie ucha środkowego.
O'Brien 2003 Źródło finansowania: Wyeth	RCT, wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, faza III	Dzieci zdrowe w wieku od 6 tyg. do 24 miesiąca życia, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki <i>Zrandomizowani:</i> N=8 292 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=4 165 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-N=3 926	<i>Grupa badana:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana u dzieci < 7 m.ż. w momencie rozpoczęcia szczepienia – 4 dawki; u dzieci w 7.-11. m.ż. – 3 dawki; u dzieci w 12.-23. m.ż. – 2 dawki. <i>Grupa kontrolna:</i> Szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM	HBV Hib DtaP IPV lub OPV MMR ospa	-	-Inwazyjna choroba pneumokokowa

Badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu medycznych baz badanych zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej szczepionki PCV-13 w krajach takich jak: Francja (Angoulvant 2014) i Norwegia (Steens 2013), które przekazano Agencji w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych dnia 25.04.2014 r.

Tabela 15. Efektywność praktyczna szczepionki PCV-13, badania obserwacyjne

Akronim badania [referencja]	Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia
Badania obserwacyjne prospektywne z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PCV-13 vs PCV-7			
Angoulvant 2014	Badanie obserwacyjne, prospektywne przeprowadzone w 8 ośrodkach pediatrycznych we Francji z okresu od 2009 do 2012 roku., oceniające efektywność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc. Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Sponsor: brak danych.	Populacja wszystkich dzieci od 1 miesiąca do 15 roku życia z potwierdzonym pozaszpitalnym zapaleniem płuc Populacja, N=5 645	We Francji szczepionkę PCV-7 zastąpiono szczepionką PCV-13 w 2010 roku. Analizowano 3 okresy: przed podaniem szczepionki PCV13, przejściowy oraz po podaniu szczepionki PCV13. <u>Grupa badana:</u> Dzieci szczepione wyłącznie szczepionką PCV-13 w okresie od czerwca 2011 do maja 2012 (po wprowadzeniu szczepionki) <u>Historyczna grupa kontrolna</u> Dzieci nieszczepione za pomocą szczepionki PCV-13 w okresie od czerwca 2009 do maja 2010 (przed wprowadzeniem szczepionki).
Steens 2014	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Norwegii, oceniające efektywność praktyczną PCV-13 podawanej w schemacie 2+1 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP). Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Sponsor: brak danych.	Populacja pacjentów w przedziale wiekowym od <1 mc do 102 roku życia z IChP Populacja, N=7 937	Badanie dotyczy danych z okresu od stycznia 2004 do grudnia 2012. Dane o przypadkach IChP pochodzą z narodowego programu monitorowania chorób zakaźnych. <u>Grupa badana:</u> Dzieci szczepione PCV-13 w schemacie 2+1 <u>Historyczna grupa kontrolna</u> Dzieci szczepione szczepionką PCV-7

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Jakość wybranych RCT uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Podtyp badania	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Hipoteza badawcza	Opublikowane
Randomizowane badanie kliniczne: Bezpieczeństwo oraz immunogenność stosowania szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 – porównanie bezpośrenie*							
Amdekar 2013	IIA	lipiec 2007- grudzień 2007	4	12 ośrodków w Indiach	Wyeth/Pfizer	-	Tak
Bryant 2010	IIA	wrzesień 2004- kwiecień 2006	5	26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth/Pfizer	-	Tak
Diez-Domingo 2013	IIA	październik 2006-grudzień 2006	5	25 ośrodków w Hiszpanii	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Esposito 2010	IIA	-	4	9 ośrodków we Włoszech	Wyeth/Pfizer	-	Tak
Grimpel 2011	IIA	październik 2006-listopad 2007	5	39 ośrodków we Francji	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Huang 2012	IIA	-	3	2 ośrodki w Tajwanie	Wyeth/Pfizer	-	Tak
Kieninger 2010	IIA	Wrzesień 2010- listopad 2011	5	56 ośrodków w Niemczech	Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Kim 2013	IIA	Lipiec 2008- grudzień 2009	4	6 ośrodków w Korei	Wyeth/Pfizer	-	Tak
Martinon-Torres 2012	IIA	Lipiec 2007- Marzec 2009	4	23 ośrodki w Hiszpanii	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
NCT01200368	IIA	Wrzesień 2010-Listopad 2011	4	32 ośrodki w Japonii	Wyeth/Pfizer	-	Nie
Payton 2013	IIA	Sierpień 2007- Grudzień 2007	5	80 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Snape 2010	IIA	Październik 2006- Październik 2008	5	9 ośrodków w Wielkiej Brytanii	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Vanderkooi 2012	IIA	Lipiec 2007- Maj 2009	4	11 ośrodków w Kanadzie	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Weckx 2012	IIA	Kwiecień 2008- wrzesień 2009	4	4 ośrodki w Brazylii	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak
Yeh 2010	IIA	Wrzesień 2006-Czerwiec 2008	5	38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth/Pfizer	<i>Non inferiority**</i>	Tak

Badanie	Podtyp badania	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Hipoteza badawcza	Opublikowane
Randomizowane badanie kliniczne: Bezpieczeństwo stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 – porównanie bezpośrenie**							
Bermal 2009	IIA	Sierpień 2006- Kwiecień 2007	4	7 ośrodków w Polsce i na Filipinach	GlaxoSmithKline	<i>bd</i>	Tak
Kim 2011	IIA	Czerwiec 2008-Styczeń 2010	2	14 ośrodków w Korei	GlaxoSmithKline	<i>Non inferiority</i>	Tak
Knuf 2012	IIA	<i>bd</i>	2	32 ośrodki w Niemczech	GlaxoSmithKline	<i>bd</i>	Tak
Van den Bergh 2011	IIA	Kwiecień 2008- Styczeń 2009	3	1 ośrodek w Holandii	GlaxoSmithKline	<i>Non inferiority</i>	Tak
Vesikari 2009	IIA	Listopad 2005- Czerwiec 2007	2	35 ośrodków w Finlandii, Francji i w Polsce	GlaxoSmithKline	<i>Non inferiority</i>	Tak
Wysocki 2009	IIA	Czerwiec 2006-Styczeń 2008	2	65 ośrodków w Niemczech, Polsce i w Hiszpanii	GlaxoSmithKline	<i>Non inferiority</i>	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: Skuteczność stosowania szczepionki PCV-7							
NCKP 2010	IIA	Październik 1995- Sierpień 1998	5	23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kalifornii	Wyeth	<i>bd</i>	Tak
FinOM 2001	IIA	Grudzień 1995- Kwiecień 1997	4	8 ośrodków w Finlandii	Merck Pasteur Mérieux Connaught Wyeth	<i>bd</i>	Tak
O'Brien 2003	IIA	Kwiecień 1997- Grudzień 1999	5	30 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth	<i>bd</i>	Tak
Obserwacyjne badania kliniczne: efektywność rzeczywista szczepionki PCV-13 vs PCV-7							
Angoulvant 2014	IIIB	2009-2012	-	8 ośrodków pediatrycznych we Francji	<i>bd</i>	<i>nd</i>	Tak
Steens 2014	IIIB	styczeń 2004 – grudzień 2012	-	Dane pochodzące z Narodowego Programu Szczepień Ochronnych w Norwegii	<i>bd</i>	<i>nd</i>	Tak

Podtyp IIA – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Podtyp IIIB - przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.

*Według wnioskodawcy w badaniach włączonych do przeglądu dotyczących oceny immunogenności i bezpieczeństwa PCV13 nie określano hipotezy zerowej.

**Dane o hipotezie badawczej zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji do badania przez analityka AOTM.

nd – nie dotyczy

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę

- „Brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej trzynastowalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Odnaleziono doniesienia z badań nieeksperymentalnych dotyczą zbyt krótkiego okresu obserwacji po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-13 (zwykle od 0,5 roku do 1,5 roku), dlatego mogą nie odzwierciedlać jeszcze pełnych rzeczywistych efektów szczepienia”.
- „Ograniczenia związane z przeglądem skuteczności PCV-7 dotyczą lokalizacji badań klinicznych. Tylko jedno z trzech badań – badanie FinOM (Eskola 2001), zostało przeprowadzone w Europie. Lokalizacja geograficzna badań jest istotna ze względu na różny rozkład geograficzny serotypów *S. pneumoniae*. Skuteczność szczepionki jest w dużej mierze zależna od udziału serotypów szczepionkowych w lokalnym rozkładzie serotypów pneumokoka”.
- „Badanie O'Brien 2003 dotyczy populacji Indian, która charakteryzuje się jedną z najwyższych na świecie wartości zapadalności na inwazyjne choroby pneumokokowe”
- „Konstrukcja badania O'Brien (klasterowe, z randomizacją nie pojedynczych pacjentów, a całych grup zamieszkujących dany obszar) jest bardzo wymagająca pod względem metodologicznym, m.in. sposobu osiągnięcia zbliżonej charakterystyki grup badanej i kontrolnej oraz metod zachowania zaślepienia”
- „Wśród innych ograniczeń dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 należy wymienić fakt, że wyniki dotyczące skuteczności w odniesieniu do zapalenia ucha środkowego w badaniu O'Brien 2003 zostały przeanalizowane tylko w formie analizy post-hoc (O'Brien 2008), w wybranej grupie ok. 10% pacjentów”.
- „Brak badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki dziesięciowalentnej (PHiD-CV) w porównaniu ze szczepionką trzynastowalentną lub siedmiowalentną”.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zaprojektowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie i selekcja abstraktów były prowadzone przez dwóch niezależnych badaczy. Strategie zostały opracowane tak, aby osiągnąć maksymalną czułość. Nie stosowano filtrów specyficznych dla randomizowanych badań klinicznych z uwagi na znaczne ograniczenie liczby rekordów otrzymywanych po zastosowaniu filtrów na RCT.

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna oraz przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych były przeprowadzane przez dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat metodologii badania, charakterystyki populacji, wyników zdrowotnych oraz działań niepożądanych. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu.

Metodykę badań które włączono do opracowania oceniono przy użyciu skali Jadad pod kątem: wielkości badanej populacji, liczby ośrodków biorących udział w badaniu, czasu obserwacji, populacji której analizowane były badania, odsetka pacjentów którzy nie ukończyli badania, hipotezy badawczej oraz udziału sponsora.

W analizie cech dychotomicznych, wyniki dotyczące podawania szczepionki przedstawiono w formie ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. Jeżeli stwierdzono istotność statystyczną wyniku, obliczano parametry bezwzględne: – różnicę ryzyka (RD – ang. risk difference) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT – ang. number needed to treat). W badaniach klinicznych szczepionek i poniższym raporcie stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną skutecznością szczepionki, która jest równa redukcji ryzyka względnego (RRR - ang. relative risk reduction).

Wskaźnikiem współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej IRR - ang. incidence rate ratio) posługiwano się w sytuacji, gdy dane z badania dotyczyły zapadalności (liczby epizodów na dziecko na rok), a nie liczby pacjentów u których wystąpiły epizody. W tej sytuacji metaanalizę przeprowadzono stosując odpowiednią funkcję programu StatsDirect. W metaanalizie nie stosowano miar bezwzględnych z uwagi na niewielką częstość występowania większości punktów końcowych (<1%; szczepienia dotyczyły dzieci pierwotnie zdrowych).

W wyniku braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio PCV-13 z PHiD-CV wykonano porównanie pośrednie w oparciu o metodę Buchera. Ze względu na metodykę porównania pośredniego ograniczono się do punktów końcowych, które raportowano zarówno dla PCV-13 jak i PHiD-CV.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki Prevenar 13. Wszystkie odnalezione badania dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13. Analizę immunogenności szczepionki, przytoczono w oparciu o raporty oraz dokumentację rejestracyjną Prevenar 13 opublikowaną przez EMA i FDA.

Wszystkie zakwalifikowane badania dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 miały charakter badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

Według wnioskodawcy, zgodnie z zaleceniami WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom opiera się na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7. Szczepionka PCV-13 zawiera siedem serotypów ujętych uprzednio w szczepionce PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F I 23F) oraz sześć nowych (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 19A) a więc jest kontynuacją szczepionki PCV-7. Na podstawie badań, potwierdzających skuteczność szczepionki PCV-7, założono, że PCV-13 będzie równie skuteczną formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych powodowanych przez siedem serotypów zawartych zarówno w PCV-13 jak i PCV-7. W konsekwencji wnioskodawca poszerzył przegląd systematyczny o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7 w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV.

IMMUNOGENNOŚĆ SZCZEPIONKI PREVENAR 13

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 po 3 dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień pierwotnych 3+1

Immunogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 oceniano w badaniach klinicznych zgodnie z wytycznymi WHO. W poniższej tabeli przedstawiono pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące immunogenności PCV-13.

Tabela 17. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych immunogenności PCV-13

Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none">- co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego wobec każdego serotypu,- średnia geometryczna stężenia (GMC – ang. <i>Geometric mean concentrations</i>) swoistych przeciwciał w surowicy miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego i uzupełniającego wobec każdego serotypu.	<ul style="list-style-type: none">- co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy miesiąc po podaniu dawki przypominającej dla każdego serotypu,- średnia geometryczna mian aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT – ang. <i>Geometric mean titer</i>) po zakończeniu szczepienia podstawowego i uzupełniającego dla każdego serotypu,- miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$.

Wnioskodawca przedstawił również definicje punktów końcowych, zgodnie z wytycznymi WHO:

- *minimalne stężenie ochronne przeciwciał* – stężenie swoistych przeciwciał w surowicy $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ wobec każdego serotypu mierzone standardową metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) opracowaną przez WHO. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał, uznane za chroniące przed IChP określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i PCV-9,
- *dodatni wynik testu opsonofagocytozy oznaczany w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ (OPA – ang. opsonophagocytic assay)* – test pozwalający na jakościową ocenę przeciwciał tzn. aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy.

Wyniki i wnioski dotyczące immunogenności szczepionki PCV-13 przedstawiono w oparciu o dokumentację rejestracyjną opublikowaną przez EMA i FDA. W badaniach klinicznych dotyczących immunogenności szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 przyjęto określone kryteria non-inferiority. Szczepionka PCV-13 była mniej immunogenna niż PCV-7 jeżeli:

- dolna granica 95%CI dla różnicy pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-7 w odsetkach dzieci, które uzyskały co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał wobec siedmiu wspólnych serotypów

większa niż -0,10; odpowiedź na sześć dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, porównano z serotypem PCV-7, dla którego po szczepieniu odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi;

- dolna granica 95%CI dla wskaźnika stanowiącego iloraz średniej geometrycznej stężenia (GMC) lub średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, wobec 7 wspólnych serotypów była > 0,5 a wobec serotypów zawartych tylko w PCV-13 > 1.

Tabela 18. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 006 (na podstawie EMA)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PCV-13 3 dawki [n/N (%)]	[CI 95%] PCV-13	Grupa kontrolna PCV-7 3 dawki [n/N (%)]	[CI 95%] PCV7	Różnica % [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)					
4	280/285 (98,2)	96,0; 99,4	274/279 (98,2)	95,9; 99,4	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	220/284 (77,5)	72,2; 82,2	242/278 (87,1)	82,5; 90,8	-9,6 (-16,0; -3,3)*
9V	281/285 (98,6)	96,4; 99,6	269/279 (96,4)	93,5; 98,3	2,2 (-0,4; 5,2)
14C	281/284 (98,9)	96,9; 99,8	272/279 (97,5)	94,9; 99,0	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	277/285 (97,2)	94,5; 98,8	273/277 (98,6)	96,3; 99,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	272/284 (95,8)	92,7; 97,8	266/277 (96,0)	93,0; 98,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	252/284 (88,7)	84,5; 92,2	248/277 (89,5)	85,3; 92,9	-0,8 (-6,0; 4,5)
Serotypy zawarte tylko w szczepionce PCV-13					
1	274/285 (96,1)	93,2; 98,1	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	9,1 (4,5; 13,9)
3	277/282 (98,2)	95,9; 99,4	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	11,2 (7,0; 15,8)
5	264/284 (93,0)	89,3; 95,6	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	5,9 (0,8; 11,1)
6A	260/283 (91,9)	88,1; 94,8	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	281/285 (98,6)	96,4; 99,6	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	11,5 (7,4; 16,1)
19A	283/285 (99,3)	97,5; 99,9	242/278(87,1)**	82,5; 90,8	12,2 (8,3; 16,8)

*niespełniony warunek noninferiority (dolna granica 95%CI $\geq -10\%$)

**serotyp w szczepionce PCV-7, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B

Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 wyniósł od 63,5% do 99,3% w zakresie wszystkich 13 serotypów (tab. 18. i 19.). Odsetek dzieci u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał był istotnie mniejszy wobec dwóch serotypów wspólnych (6B i 9V) w grupie osób przyjmujących PCV-13 w porównaniu z grupą osób przyjmujących PCV-7 [odpowiednio 6B: -5,5% (95%CI: -10,9; -0,1) oraz 9V: -7,9% (95%CI: -12,4; -4,0)]. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla trzeciego [-29,3% (95%CI: -36,2; -22,4)] z 6 serotypów zawartych tylko w PCV-13 w porównaniu do PCV-7. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi wobec pozostałych serotypów.

Tabela 19. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 004 (na podstawie EMA)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PCV-13 3 dawki [n/N (%)]	[CI 95%] PCV-13	Grupa kontrolna PCV-7 3 dawki [n/N (%)]	[CI 95%] PCV7	Różnica % [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)					
4	238/252 (94,4)	90,9; 96,9	246/251 (98,0)	95,4; 99,4	-3,6 (-7,3; -0,1)
6B	220/252 (87,3)	82,5; 91,1	232/250 (92,8)	88,9; 95,7	-5,5 (-10,9; -0,1)*
9V	228/252 (90,5)	86,2; 93,8	248/252 (98,4)	96,0; 99,6	-7,9 (-12,4; -4,0)*
14C	245/251 (97,6)	94,9; 99,1	245/252 (97,2)	94,4; 98,9	0,4 (-2,7; 3,5)
18C	244/252 (96,8)	93,8; 98,6	248/252 (98,4)	96,0; 99,6	-1,6 (-4,7; 1,2)
19F	247/252 (98,0)	95,4; 99,4	245/251 (97,6)	94,9; 99,1	0,4 (-2,4; 3,4)
23F	228/252 (90,5)	86,2; 93,8	237/252 (94,0)	90,4; 96,6	-3,6 (-8,5; 1,2)
Serotypy zawarte tylko w szczepionce PCV-13					
1	241/252 (95,6)	92,3; 97,8	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	2,8 (-1,3; 7,2)
3	158/249 (63,5)	57,1; 69,4	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	-29,3 (-36,2; -22,4)*
5	226/252 (89,7)	85,2; 93,1	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	-3,1 (-8,3; 1,9)
6A	242/252 (96,0)	92,8; 98,1	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	3,2 (-0,8; 7,6)
7F	248/252 (98,4)	96,0; 99,6	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	5,6 (1,9; 9,7)
19A	247/251 (98,4)	96,0; 99,6	232/250 (92,8)**	88,9; 95,7	5,6 (1,9; 9,7)

*niespełniony warunek noninferiority (dolna granica 95%CI $\geq -10\%$)

**serotyp w szczepionce PCV-7, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B

Poniżej przedstawiono wyniki porównaniu średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniach 006 oraz 004 (na podstawie EMA).

Tabela 20. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 006 (na podstawie EMA)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PCV-13 3 dawki [n]	[CI 95%] GMT	Grupa kontrolna PCV-7 3 dawki [n]	[CI 95%] GMT	[CI 95%] GMT PCV-13/GMT PCV-7
Serotypy zawarte w szczepionce PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)					
4	100	1573,5 (1283,0; 1929,2)	94	442,48 (360,5; 543,1)	0,85 (0,64; 1,11)
6B	89	744,43 (556,9; 995,1)	94	1160,76 (921,5; 1462,2)	0,64 (0,44; 0,93)*
9V	95	4973,84 (3614,8; 6745,1)	89	5379,5 (3935,5; 7353,3)	0,92 (0,59; 1,42)
14C	100	2139,65 (1570,1; 2915,8)	89	3345,19 (2473,3; 4524,5)	0,64 (0,42; 0,98)*
18C	100	1509,65 (1243,7; 1832,6)	94	1780,26 (1382,4; 2292,6)	0,85 (0,62; 1,16)
19F	100	150,12 (116,9; 192,8)	94	165,69 (122,9; 223,2)	0,91 (0,62; 1,33)
23F	100	1089,92 (795,2; 1493,9)	93	1070,83 (785,59; 1457,8)	1,02 (0,66; 1,58)
Serotypy zawarte tylko w szczepionce PCV-13					
1	100	50,21 (39,39; 64,02)	92	4,15 (3,99; 4,32)	12,09 (9,37; 15,59)
3	100	250,73 (205,5; 305,9)	94	6,13 (5,17; 7,28)	40,87 (31,46; 53,10)
5	100	162,02 (126,3; 207,8)	94	4,64 (3,96; 5,43)	34,95 (25,96; 47,05)
6A	99	1228,45 (883,5; 1708,1)	93	122,40 (74,09; 202,21)	10,04 (5,57; 18,10)
7F	99	11544,75 (9364,0; 14233,3)	94	115,45 (75,16; 177,32)	100,0 (62,69; 159,5)
19A	95	442,48 (360,5; 543,1)	94	6,70 (5,19; 8,66)	66,02 (47,69; 91,39)

*niespełniony warunek noninferiority (dolna granica 95%CI dla wskaźnika średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT), stanowiącego iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, > 0,5 dla 7 serotypów zawartych w obu szczepionkach a dla serotypów zawartych tylko w PCV-13) > 1.

W badaniach dotyczących porównania średnich geometrycznych mian przeciwciał po 3 dawce szczepionki (tab. 20 i 21), wykazano istotną różnicę w grupie PCV-13 w porównaniu do PCV-7. W grupie przyjmującej szczepionkę PCV-13 wykazano istotnie mniejsze GMT w zakresie 3 wspólnych serotypów, 4: 0,67% (95%CI: 0,47; 0,96), dla serotypu 6B: 0,64% (95%CI: 0,44; 0,93) oraz dla serotypu 14C: 0,64% (95%CI: 0,42; 0,98). Dla pozostałych serotypów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami. W obu badaniach najwyższą średnią geometryczną miana przeciwciał odnotowano dla serotypów 9V i 14C, natomiast najniższą dla 19F. Najniższą średnią geometryczną GMT wobec serotypów zawartych w PCV-13 zaobserwowano dla serotypów 1,3 i 5.

Tabela 21. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 004 (na podstawie EMA)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PCV-13 3 dawki [n]	[CI 95%] GMT	Grupa kontrolna PCV-7 3 dawki [n]	[CI 95%] GMT	[CI 95%] GMT PCV-13/GMT PCV-7
Serotypy zawarte w szczepionce PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)					
4	92	359,32 (276,04; 467,72)	92	535,68 (421,13; 681,37)	0,67 (0,47; 0,96)*
6B	94	1054,65 (817,34; 1360,87)	94	1513,66 (1206,64; 1898,81)	0,7 (0,50; 0,98)
9V	93	4035,4 (2932,68; 5552,75)	94	3259,01 (2288,43; 4641,25)	1,24 (0,77; 1,99)
14C	94	1240,41 (934,93; 1645,69)	94	1480,55 (1133,40; 1934,02)	0,84 (0,57; 1,23)
18C	94	275,59 (210,33; 361,10)	94	375,64 (291,68; 483,75)	0,73 (0,51; 1,06)
19F	94	54,42 (40,20; 73,65)	94	44,92 (33,90; 59,52)	1,21 (0,80; 1,83)
23F	94	791,07 (604,96; 1034,44)	94	923,56 (708,59; 1203,74)	0,86 (0,59; 1,25)
Serotypy zawarte tylko w szczepionce PCV-13					
1	92	51,83 (38,84; 69,16)	92	4,41 (4,06; 4,80)	11,75 (8,72; 15,83)
3	94	120,67 (92,38; 157,62)	94	6,7 (5,27; 8,52)	18 (12,60; 25,72)
5	91	90,86 (67,10; 123,02)	93	4,15 (3,94; 4,38)	21,88 (16,17; 29,61)
6A	94	979,68 (783,04; 1225,71)	94	100,35 (66,22; 152,08)	9,76 (6,11; 15,61)
7F	94	9493,77 (7339,13; 12280,98)	89	128 (79,55; 205,97)	74,17 (43,68; 125,93)
19A	93	151,94 (105,16; 219,52)	92	6,53 (5,01; 8,50)	23,28 (14,83; 36,52)

*niespełniony warunek noninferiority (dolna granica 95%CI dla wskaźnika średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT), stanowiącego iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, > 0,5 dla 7 serotypów zawartych w obu szczepionkach a dla serotypów zawartych tylko w PCV-13 > 1.)

Poniższa analiza wnioskodawcy, dotycząca immunogenności szczepionki Prevenar 13 w schemacie szczepień pierwotnych 2+1, immunogenności przed podaniem dawki uzupełniającej oraz po podaniu dawki uzupełniającej, nie została przedstawiono w formie tabelarycznej.

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 po dwóch dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień pierwotnych 2+1

Immunogenność szczepionki PCV-13 podawanej w schemacie 2+1 oceniano na podstawie dwóch badań klinicznych. W żadnym z tych badań nie wykonano porównania PCV-13 z PCV-7. Porównanie PCV-7 z PCV-13 wykonano jedynie dla dawki uzupełniającej. Immunogenność PCV-13 porównano z PCV-7 po 2. i 3 dawce szczepionek.

Ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 odnotowano u 79,6% do 98,5% dzieci wobec 10 z 13 serotypów. Niższy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał odnotowano dla 3 serotypów (6B, 23F i 3) – od 27,9% dla serotypu 6B do 73,8% dla serotypu 3. Wyższe stężenie przeciwciał odnotowano podczas szczepienia PCV-13 w 3. i 5. miesiącu życia w porównaniu ze szczepieniem w 2. i 4. miesiącu życia. Wzrost średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3 odnotowano po podaniu 3 dawki szczepionki.

Zarówno po cyklu podstawowym szczepienia jak i dawce uzupełniającej odnotowano wysoki odsetek dzieci u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał (ponad 90%). Najniższe średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) dla serotypów 1,3, 5 i 19A zaobserwowano po szczepieniu podstawowym, natomiast po dawce uzupełniającej średnie geometryczne mian przeciwciał aktywnych biologicznie były najniższe dla serotypów 1, 3 i 19F.

Utrzymywanie się przeciwciał do dawki przypominającej

Podczas badań, odpowiednio dla 4 serotypów (4, 9V, 18C i 23F), zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych przed podaniem dawki uzupełniającej.

Dla serotypu 19A odnotowano najwyższy odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów dodatkowych przed podaniem dawki uzupełniającej a najniższy natomiast dla serotypu 3 (od 14% do 34%). Dla wszystkich dodatkowych serotypów zaobserwowano spadek średnich geometrycznych stężeń, który najniższy był dla serotypu 3.

Przejęciowy spadek odsetka dzieci, u których utrzymane było ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 zaobserwowano przed podaniem dawki uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wobec serotypów było porównywalne pomiędzy grupami jednak nadal najniższe odnotowano dla serotypu 3.

Dla wszystkich wspólnych serotypów w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 odnotowano porównywalny odsetek dzieci u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej. Jeżeli chodzi o dodatkowe serotypy najniższe miano aktywnych biologicznie przeciwciał odnotowano dla serotypów 1, 3, i 5 oraz 19A. Średnie geometryczne mian przeciwciał miesiąc po otrzymaniu dawki uzupełniającej były wysokie dla wszystkich wspólnych serotypów i niższe dla kilku serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 (1, 3 i 5)

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 po podaniu dawki uzupełniającej

Silną odpowiedź immunologiczną zaobserwowano po dawce uzupełniającej szczepionki PCV-13 – odnotowano wyższe stężenie przeciwciał niż po podstawowym cyklu szczepienia dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem 2+1 a 3+1.

Indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał wobec wspólnych serotypów była podobna w obu grupach dzieci przyjmujących szczepionkę i wyniosła co najmniej 95%. U 98% dzieci wystąpiła odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów. W grupie osób przyjmujących szczepionkę PCV-13 w porównaniu do grupy PCV-7 zaobserwowano istotnie mniejszą średnią geometryczną mian przeciwciał aktywnych biologicznie dla wspólnych serotypów 9v, 14, 18C i 23F. Pod względem dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, zaobserwowano silną odpowiedź po dawce uzupełniającej dla serotypów 7F i 6A, podczas gdy najniższą dla serotypów 1, 3 i 5.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA SZCZEPIONKI PCV-7

Inwazyjna choroba pneumokokowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki immunogenności szczepionki PCV-7 w porównaniu ze szczepionką kontrolną (szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-197/ szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej. Wykazano wysoką skuteczność szczepionki PCV-7 na poziomie 93,9% (93,9% (79,6; 98,5); $p < 0,001$) w ITT oraz 97,4% (82,7; 99,9); $p < 0,001$) w zakresie populacji *per protocol*.

Tabela 22. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe

Badanie	PCV-7 [n/N (%)]	Kontrola [n/N (%)]	Skuteczność ochronna (95%CI)	p
Populacja ITT				
NCKP (Black 2000)	3/18927 (0,016)	49/1894 (0,259)	93,9% (79,6; 98,5)	<0,001
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,000)	2/831 (0,241)	bd*	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	2/2974 (0,067)	11/2818 (0,390)	82,6% (21,4; 96,1)	bd
Populacja per protocol				
NCKP (Black 2000)	1/10940 (0,009)	39/10995 (0,355)	97,4% (82,7; 99,9)	<0,001
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	2/2472 (0,081)	8/2283 (0,350)	76,8% (-9,4; 95,1)	bd

Inwazyjna choroba pneumokokowa w zależności od stereotypu chorobotwórczego

Skuteczność ochronną szczepionki PCV-7 vs szczepionka kontrolna (przeciw meningokom) obliczano tylko w badaniu NKCP. Dla serotypów 14., 18., 23D, 9V wykazano 100% skuteczność szczepionki PCV-7, natomiast w przypadku serotypu 19F oraz 6B około 85%, przy czym w przypadku dwóch ostatnich serotypów wynik nie był istotny statystycznie. W przedstawionych badaniach nie odnotowano żadnego przypadku inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej przez serotyp szczepionkowy 4.

Tabela 23. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu chorobotwórczego

Badanie	PCV-7 [n/N (%)]	Kontrola [n/N (%)]	Skuteczność ochronna (95%CI)
19F			
NCKP (Black 2000)	2/18927 (0,0106)	13/18941 (0,0686)	84,6% (32,0; 98,4)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	1/831 (0,1203)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	0/2974 (0,0000)	1/2818 (0,0355)	bd
14			
NCKP (Black 2000)	0/18927 (0,000)	11/18941 (0,0581)	100% (60,2; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	0/831 (0,0000)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	1/2974 (0,0336)	3/2818 (0,1065)	bd
18C			
NCKP (Black 2000)	0/18927 (0,0000)	9/18941 (0,0475)	100% (49,3; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	0/831 (0,0000)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	0/2974 (0,0000)	0/2818 (0,0000)	bd
23F			
NCKP (Black 2000)	0/18927 (0,0000)	6/18941 (0,0317)	100% (15,1; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	1/831 (0,1203)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	0/2974 (0,0000)	1/2818 (0,0355)	bd
6B			
NCKP (Black 2000)	1/18927 (0,0053)	7/18941 (0,0370)	85,7% (-11,2; 99,7)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	0/831 (0,0000)	nd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	0/2974 (0,0000)	5/2818 (0,1774)	bd
9V			
NCKP (Black 2000)	0/18927 (0,0000)	3/18941 (0,0158)	100% (-142; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	0/831 (0,0000)	nd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	1/2974 (0,0336)	1/2818 (0,0355)	bd
4			
NCKP (Black 2000)	0/18927 (0,0000)	0/18941 (0,0000)	nd
FinOM (Eskola 2001)	0/831 (0,0000)	0/831 (0,0000)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	0/2974 (0,0000)	0/2818 (0,0000)	bd

Zapalenie płuc

Dane dotyczące zapalenia płuc w odniesieniu do skuteczności szczepionki PCV-7 oceniano w jednym badaniu klinicznym – NCKP (Black 2002). Wyróżniono 4 różne definicje zapalenia płuc różniące się poziomem swoistości rozpoznania: jakiegokolwiek rozpoznania zapalenia płuc (najczęściej tylko na podstawie objawów klinicznych; najmniej swoiste), rozpoznania zapalenia płuc, które skłoniło lekarza prowadzącego do zlecenia wykonania zdjęcia RTG, rozpoznania kliniczne ze zmianami okołownękowymi w RTG, rozpoznania kliniczne potwierdzone radiologicznie (najbardziej swoiste). Badanie wykazało, że im bardziej swoiste rozpoznanie tym większa skuteczność szczepionki PCV-7. W populacji ITT zaobserwowano 6% skuteczność szczepionki PCV-7 w zakresie wszystkich rozpoznań zapalenia płuc. W przypadku rozpoznania klinicznego i radiologicznego odnotowano 17,7% skuteczność (95%CI: 4,8; 28,9; p=0,01). Zgodnie z wytycznymi WHO, wykluczono rozpoznania które nie spełniały kryteriów radiologicznych zapalenia płuc i zaobserwowano zwiększoną skuteczność szczepionki PCV-7 - 25,5% (95%CI: 6,5; 40,7; p=0,011).

Tabela 24. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc

Punkt końcowy	Populacja ITT			Populacja per protocol		
	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna (95%CI) p	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna (95%CI) p
	PCV-7 n	Kontrola n		PCV-7 n	Kontrola n	
Wszystkie rozpoznania	43,5	45,8	6,0% (-1,5; 11,0) p=0,13	53,4	55,9	4,3% (-3,5; 11,5) p=0,27
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	26,3	28,9	8,9% (0,9; 16,3) p=0,03	30,9	34,2	9,8% (0,1; 18,5) p=0,05
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołownękowe w RTG	3	3,4	11,1% (-13,8; 30,6) p=0,35	2,8	3,2	11,9% (-23,3; 37,0) p=0,46
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	8,3	10,1	17,7% (4,8; 28,9) p=0,01	8,7	11	20,5% (4,4; 34,0) p=0,02
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO*	bd	bd	25,5% (6,5; 40,7) p=0,011	bd	bd	30,3% (10,7; 45,7) p=0,043

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc zależne od wieku dziecka w populacji per protocol. Wyniki badania NCKP wykazały, że szczepionka PCV-7 najbardziej skuteczna jest w 1 roku życia dziecka 32,2% (95%CI: 3,3; 52,5, p=0,03) oraz w dwóch pierwszych latach dziecka - 23,4% (95%CI: 5,2; 38; p=0,01).

Tabela 25. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, w zależności od wieku dziecka; populacja per protocol

Wiek	Przypadków/1000 osobolat			
	PCV-7 n	Kontrola n	Skuteczność ochronna (95%CI)	p
< 12 m. ż.	7,4	10,9	32,2% (3,3; 52,5)	0,03
< 24 m.ż.	8,4	11	23,4% (5,2; 38,1)	0,01
≥ 24 m.ż.	10,4	11,3	9,1% (-30,9; 36,8)	0,61

Zapalenie ucha środkowego

Ostre zapalenie ucha środkowego

Wpływ szczepionki PCV-7 na ostre zapalenie ucha środkowego oceniano w 2 badaniach : FinOM oraz NCKP. Skuteczność szczepionki PCV-7 mierzona po 1 dawce cyklu podstawowego wyniosła 6,4% w badaniu NCKP (95%CI: 3,9; 8,7) oraz 4% w badaniu FinOM (95%CI: -7; 14). Po zakończeniu trójdawkowego cyklu szczepień skuteczność szczepionki PCV-7 wyniosła 7% w badaniu NCKP (95%CI: 4,1; 9,7) oraz 6% w badaniu FinOM (95%CI: -4; 16). Nie odnotowano IS pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 26. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, bez względu na patogen

Badanie	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	n/N	Osobolata obserwacji Zapadalność/dziecko/rok	n/N	Osobolata obserwacji Zapadalność/dziecko/rok	
Populacja ITT					
NCKP (Black 2000)	25 590 /18 927	19 837,2* 1,29	27199/18941	19 853,3* 1,37	6,4% (3,9; 8,7)
FinOM (Eskola 2001)	1 474/ 831	1 364,8* 1,08	1532/831	1 355,8* 1,13	4% (-7; 14)
Populacja per protocol					
NCKP (Black 2000)	16 124/10940	10 075,5* 1,60	17 405/10995	10 119,2* 1,71	7,0% (4,1; 9,7)
FinOM (Eskola 2001)	1 251/786	1 078,4* 1,16	1 345/794	1 084,7* 1,24	6% (-4; 16)

*Oszacowane na podstawie danych pierwotnych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania FinOM (Eskola 2001) gdzie przedstawiono punkty końcowe związane z epizodami zapalenia ucha środkowego. Skuteczność szczepionki PCV-7 mierzona względem pierwszorzędowego punktu końcowego (epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowymi) po podaniu 1 dawki wyniosła 54% (95%CI: (41; 64), natomiast po podaniu całego trójdawkowego cyklu szczepienia 57% (95%CI: 44; 67). W przypadku drugorzędowych punktów końcowych skuteczność szczepionki PCV-7 po całym trójdawkowym cyklu szczepień odnotowano na poziomie 52% (95%CI: 39; 63) odpowiednio dla pierwszego epizodu ZUS spowodowanego serotypami szczepionkowymi i 45% (95%CI: 5; 69) dla kolejnych epizodów ZUS spowodowanych serotypami szczepionkowymi. Odnotowano również skuteczność szczepionki PCV-7 w zakresie serotypów reagujących krzyżowo z serotypami szczepionkowymi – 44% (95%CI: 20; 62) oraz nieznamienny statystycznie wzrost ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy inne niż szczepionkowe bądź reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

Tabela 27. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego – punkty końcowe

Punkt końcowy	Populacja ITT			Populacja per protocol		
	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*		PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*	
epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowymi**	135/0,09	292/0,20	54% (41; 64)	107/0,09	250/0,21	57% (44; 67)
pierwszy epizod ZUS spowodowany serotypami szczepionkowymi***	109/0,079	109/0,152	48% (34; 59)	89/0,081	177/0,171	52% (39; 63)
kolejne epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowymi***	26/0,250	96/0,491	49% (20; 67)	18/0,249	73/0,467	45% (5; 69)
epizody ZUS spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	50/0,034	90/0,061	44% (20; 62)	41/0,035	84/0,070	51% (27; 67)
epizody ZUS spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	140/0,094	101/0,068	-39% (-86; 3)	126/0,107	95/0,080	-34% (-81; 0)

Punkt końcowy	Populacja ITT			Populacja per protocol		
	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*		PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*	
epizody ZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i> (potwierdzone dodatnim posiewem)	322/0,22	467/0,32	32% (19; 42)	271/0,23	414/0,36	34% (21; 45)
epizody ZUŚ z wysiękiem w uchu środkowym	1390/1,01	1445/1,06	4% (-7; 14)	1177/1,09	1267/1,16	7% (-5; 17)
epizody ZUŚ bez względu na etiologię	1470/1,08	1532/1,13	4% (-7; 14)	1251/1,16	1345/1,24	6% (-4; 16)
epizody ZUŚ spowodowane <i>H. influenzae</i>	-	-	-	315/0,29	287/0,26	-11% (-34; 8)
epizody ZUŚ spowodowane <i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	379/0,35	381/0,35	-1% (-19; 15)

*zapadalność na 100 osobolat

**pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu FinOM (Eskola 2001)

***drugorzędowe punkty końcowe w badaniu FinOM (Eskola 2001)

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* w populacji ITT w zależności od liczby przyjętych dawek/wieku dziecka przedstawiono w tabeli poniżej. Skuteczność PCV-7 wzrastała z każdą przyjmowaną dawką szczepionki. Największa skuteczność zaobserwowano pomiędzy zakończeniem cyklu podstawowego szczepień, a dawką przypominającą – 57% (95%ci: 36,71%).

Tabela 28. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego w zależności od wieku/dawki szczepionki

Badanie	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	n	Zapadalność/100 osobolat	n	Zapadalność/100 osobolat	
od 2. Do 4. M.ż. (okres od 1. Do 2. Dawki)	11	0,11	14	0,09	22% (-74; 65)
od 4. Do 6. M.ż. (okres od 2. Do 3. Dawki)	13	0,10	24	0,19	46% (-4; 72)
od 6. Do 12. M.ż. (okres od 3. Do 4. Dawki)	40	0,10	93	0,24	57% (36; 71)
od 12. Do 24. M.ż. (od 4. Dawki do końca badania)	71	0,09	159	0,20	55% (39; 67)

Nawracające zapalenie ucha środkowego

Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego analizowano w dwóch badaniach: NCKP oraz FinOM. Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 po podaniu 1 dawki szczepionki wyniosła 9,2% w badaniu NCKP (95%CI: 4,3; 13,9) oraz 9% w badaniu Eskola 2001 (95%CI: -12; 27). Po podaniu całego trój dawkowego cyklu szczepienia odnotowano 9,5% skuteczność ochronną szczepionki PCV-7 w badaniu NCKP (95%CI: 3,2; 15,3) oraz 16% skuteczność w badaniu FinOM (95%CI: -6; 35). Nie wykazano IS pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 29. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen

Badanie	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	n/N	Zapadalność/100 osobolat	n/N	Zapadalność/100 osobolat	
Populacja ITT					
NCKP (Black 2000)	2 612/18 927	12,3	1839/18941	13,3	9,2% (4,3; 13,9)
FinOM (Eskola 2001)	158 /831	10,6	174/831	11,7	9% (-12; 27)
Populacja per protocol					
NCKP (Black 2000)	1 647/10940	16,4	1809/10995	17,9	9,5% (3,2; 15,3)
FinOM (Eskola 2001)	123 /786	10,4	149/794	12,5	16% (-6; 35)

Zapalenie ucha środkowego w zależności od serotypu Streptococcus pneumoniae

Skuteczność PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego zależnego od serotypu Streptococcus pneumoniae szacowano na podstawie badania FinOM (Eskola 2001). Istotność statystyczną odnotowano względem 4 serotypów szczepionkowych: 6B – 80% (95%CI: 69; 90), 14 – 74% (95%CI: 34; 90), 23F – 62% (95%CI: 41; 75) oraz 18C – 61% (95%CI: 2; 85) oraz względem jednego serotypu reagującego krzyżowo z serotypami szczepionkowymi – 52% (95%CI: 17; 72). W przypadku pozostałych serotypów nie odnotowano istotności statystycznej.

Tabela 30. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe S. pneumoniae oraz serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi

Serotyp	Populacja ITT			Populacja per protocol		
	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*		PCV-7 n/zapadalność*	Kontrola n/zapadalność*	
Razem				107	250	57% (44;67)
4	2/0,13	4/0,27	50% (-172; 91)	2/0,17	4/0,34	49% (-176; 91)
6B	12/0,81	61/4,12	80% (69; 90)	9/0,76	56/4,71	84% (62; 93)
9V	6/0,40	11/0,74	45% (-66; 82)	5/0,42	11/0,92	54% (-48; 86)
145	8/9,54	31/2,09	74% (34; 90)	8/0,68	26/2,18	69% (20; 88)
18C	7/0,47	18/1,21	61% (2; 85)	7/0,59	17/1,43	58% (-4; 83)
19F	60/4,06	67/4,53	10% (-32; 39)	43/3,66	58/4,88	25% (-14; 51)
23F	40/2,70	104/7,04	62% (41; 75)	33/2,81	82/6,91	59% (35; 75)
Serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi S. Pneumoniae						
6A	23/48	1,55/3,24	52% (17; 72)	19/1,61	45/3,78	57% (24; 76)
9N	2/9	0,13/0,61	78% (-6; 95)	2/0,17	8/0,67	75% (-24; 95)
18B	2/1	0,13/0,07	-101% (-2108; 82)	2/0,17	1/0,08	-103% (-2130; 82)
19A	22/28	1,48/1,89	21% (-40; 56)	17/1,44	26/2,18	34% (-26; 65)
23A	1/4	0,07/0,27	75% (-149; 97)	1/0,08	4/0,34	75% (-151; 97)

*zapadalność na 100 osobolat

Implantacja dreniku tympanostomijnego

Wyniki dla skuteczności szczepionki w ograniczaniu liczby zapaleń ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego analizowano w dwóch badaniach: NCKP oraz FinOM. W badaniu NCKP zarówno po podaniu 1 dawki szczepionki jak i po całym trójdawkowym cyklu szczepień wykazano skuteczność szczepionki PCV-7 odpowiednio 23,2% (95%CI: 11,3; 33,5) oraz 24,2% (95%CI: 11,7; 35,0).

Tabela 31. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego

Badanie	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna %(95%CI)
	n/N	Zapadalność/100 osobolat	n/N	Zapadalność/100 osobolat	
Populacja ITT					
NCKP (Black 2000)	325/18927	-	426/18941	-	23,2% (11,3; 33,5)
FinOM (Eskola 2001)	153/831	11	161/831	12	bd
Populacja per protocol					
NCKP (Black 2000)	288/10940	-	380/10995	-	24,2% (11,7; 35,0)

ZESTAWIENIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PCV-7 i PHiD-CV

Inwazyjna choroba pneumokokowa

Z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki PCV-13, poniżej zestawiono skuteczność kliniczną szczepionki siedmiowalentnej i dziesięciowalentnej w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki immunogenności szczepionki PCV-7 w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). Wykazano wysoką skuteczność ochronną obu szczepionek w zapobieganiu IChP. Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 wyniosła 90% natomiast szczepionki PHiD-CV do 100% zarówno po pierwszej dawce jak i po podstawowym cyklu szczepienia. Podsumowując, szczepionki PCV-7 jak i PHiD-CV skutecznie zapobiegają występowaniu IChP bez względu na stereotyp *S. pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce jak i po otrzymaniu pełnego podstawowego cyklu szczepień.

Tabela 32. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, dane z badań RCT

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola Skuteczność ochronna (95% CI)	p	PHiD-CV vs kontrola Skuteczność ochronna (95% CI)	p
Skuteczność szczepionek w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej				
Inwazyjna choroba pneumokokowa powodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	91% (79; 96)	<0,0001	100% (83; 100)	<0,0001
Inwazyjna choroba pneumoko-kowa powodowana przez seroty-py szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja per-protocol)	92% (22; 99)	0,04	100% (74; 100)	bd
Inwazyjna choroba pneumoko-kowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	76% (22; 92)	0,02	100% (86; 100)	bd
Inwazyjna choroba pneumoko-kowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja per-protocol)	83% (6; 97)	0,04	64,95% (11; 86)	bd

Zapalenie płuc

W tabeli poniżej przedstawione wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PCV-7 i PHiD-CV w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc u dzieci szczepionych w schemacie 3+1. Należy zaznaczyć, że im bardziej precyzyjne rozpoznanie choroby, tym większa skuteczność zarówno szczepionki PCV-7 jak i PCV-13. Wykazano 4% skuteczność szczepionki PCV-7 w zakresie wszystkich rozpoznań i aż 30% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO. Skuteczność PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61) w przypadku podejrzenia zapalenia płuc do 22% (95%CI: 5,71; 36,10) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG.

Tabela 33. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc

Skuteczność ochronna PCV-7 vs kontrola		Skuteczność ochronna PHiD-CV vs kontrola	
Punkt końcowy*	% (95% CI) p	Punkt końcowy*	% (95% CI) p
Wszystkie rozpoznania	4,3% (-3,5; 11,5) p = 0,27	Podjęzanie zapalenia płuc	7,25% (1,57; 12,61) p = bd
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	9,8% (0,1; 18,5) p = 0,05	Zapalenie płuc z jakimikolwiek zmianami w obrazie RTG	11,89% (2,30; 20,53) p = bd
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołounękowe w RTG	11,9% (-23,3; 37,0) p = 0,46	Zapalenie płuc ze stężeniem białka C-reaktywnego \geq 40 mg/l bez względu na zmiany w obrazie RTG	15,74% (4,11; 25,97) p = bd
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	20,5% (4,4; 34,0) p = 0,02	Bakteryjne zapalenie płuc (potwierdzone radiologicznie lub ze stężeniem we krwi białka C-reaktywnego \geq 40 mg/l i bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym)	22,03% (7,66; 34,17) p = 0,002
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO	30,3% (10,7; 45,7) p = 0,0043	Zapalenie płuc z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/płynem wysiękowym w obrazie RTG	22,38% (5,71; 36,10) p = bd

*W badaniach skuteczności PCV-7 i PHiD-CV odmiennie zdefiniowano punkty końcowe dotyczące skuteczności w zapobieganiu zapaleniu płuc. Punkty końcowe dla obu szczepionek uszeregowano od najmniej do najbardziej swoistego rozpoznania.

Zapalenie ucha środkowego

Tabela poniżej przedstawia wyniki porównania skuteczności szczepionki PCV-7 i PHiD-CV w zakresie zapobiegania ostremu zapaleniu ucha środkowego u dzieci szczepionych w schemacie 3+1. Badanie wykazało, że szczepionka PCV-7 w 48% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 6% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 51% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 34% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego.

Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PHiD-CV kształtowały się nieco lepiej: PHiD-CV w 52,6% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 10% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 59% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 58% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Nie wykazano skuteczności klinicznej szczepionek PCV-7 i PHiD-CV w przypadku zapobiegania epizodom ZUŚ spowodowanym przez serotypy inne niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

Tabela 34. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola Skuteczność ochronna %(95% CI)	p	PHiD-CV (lub prototypowa 11Pn-PD†) vs kontrola Skuteczność ochronna % (95% CI)	p
Pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> *	48% (34; 59)	bd	52,6% (36,1; 64,9)	0,0104
Epizod OZUŚ, niezależnie od patogenu chorobotwórczego*	6% (4; 7)	0,0001	10,0% (1,6; 17,7)	bd
Nawracające epizody ZUŚ*	8% (4; 12)	0,0006	-0,8% (-21,8; 16,4)	bd
Epizody ZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi**	51% (27; 67)	bd	59% (18,0; 80,0)	0,01
Epizody ZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi**	-34% (-81; 0)	bd	11% (-52,0; 47,0)	0,68
Epizody ZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i> (potwierdzone dodatnim posiewem)**	34% (21; 45)	bd	58% (45,0; 69,0)	<0,0000 1

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola Skuteczność ochronna %(95% CI)	p	PHiD-CV (lub prototypowa 11Pn-PD†) vs kontrola Skuteczność ochronna % (95% CI)	p
Epizody ZUŚ bez względu na etiologię**	6% (-4; 16)	bd	26% (6,0; 41,0)	0,01
Epizody ZUŚ spowodowane <i>H. influenzae</i> **	-11% (-34; 8)	bd	32% (5,0; 41,0)	0,03

* mierzony po 1. dawce cyklu podstawowego

**mierzony po zakończeniu podstawowego cyklu szczepienia † szczepionka prototypowa 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych w szczepionce Synflorix oraz dodatkowo serotyp 3. Wszystkie serotypy w szczepionce 11Pn-PD skoniugowane były z białkiem nośnikowym D *H. influenzae*.

Wyniki badań o niższej wiarygodności

Tabela 35. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki PCV-13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc oraz inwazyjnej chorobie pneumokokowej, wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Wyniki	Wnioski
Angoulvant 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>W analizowanym okresie od 2009 do 2012 roku u 5 645 pacjentów stwierdzono pozaszpitalne zapalenie płuc. Badanie wykazało że szczepionka PCV-13 zmniejsza liczbę przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc o 16% u dzieci w wieku do 15 lat oraz o 32% ($p < 0,001$) u dzieci poniżej 2 roku życia w okresie szczepienia wyłącznie PCV-13 (od czerwca 2011 do maja 2012) w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (od czerwca 2009 do maja 2010). Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 zredukowane zostało występowanie dodatkowych serotypów o 74% (27 do 7). U dzieci z zapaleniem płuc w wieku do ukończenia 2 roku życia, zaobserwowano redukcję serotypu 19A (drugi co do częstości występowania) na poziomie 88% po zastąpieniu PCV-7 przez PCV-13.</p>	<p>Badanie wykazało, że szczepionka PCV-13 istotnie wpływa na redukcję występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, w tym redukcję zachorowań wywołanych dodatkowymi serotypami zawartymi w 13-walentnej szczepionce. Wraz ze wzrostem wszczepialności spodziewana jest dalsza redukcja zachorowań oraz wzmocnienie efektu pośredniego w grupie osób niezaszczepionych.</p>
Steens 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Wprowadzenie 7-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) w ramach programu szczepień ochronnych u dzieci w Norwegii w 2006 roku znacznie zmniejszyło częstość występowania IChP we wszystkich grupach wiekowych. U dzieci redukcja częstości występowania IChP spadła z poziomu 77/100 tys. w 2005 r. do 20/100 tys. w 2010 r. oraz do 8,1/100 tys. w roku 2012. Występowanie IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe PCV-13 zostało całkowicie wyeliminowane z 10/100 tys. w 2010 do 0/100 tys. w 2012 u dzieci w wieku do 2 roku życia. Po 1,5 roku od wprowadzenia szczepionki PCV-13 odnotowano redukcję częstości przypadków IChP spowodowanych przez serotypy szczepionkowe [25% (IRR=0,75; 95%CI: 0,60; 0,90)]. Po zmianie szczepionki 7-walentnej na 13-walentną w 2011 roku, występowanie serotypu 19A zostało zredukowane do zera.</p>	<p>Od momentu wprowadzenia szczepionek pneumokokowych w ramach narodowego programu szczepień wykazano redukcję występowania IChP w populacji < 5 r.ż., jak również w grupie pacjentów ≥ 5 r.ż. Zamiana szczepionki PCV-7 przez PCV-13 wiąże się ze zmniejszeniem zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych. Wskazuje to na wysoką efektywność szczepionek 7- i 13-walentnej również w grupie osób niezaszczepionych w ramach efektu pośredniego.</p>

Dodatkowe informacje dotyczące efektywności praktycznej

Poniżej przedstawione najważniejsze wnioski z badań obserwacyjnych dotyczące efektywności praktycznej szczepionki pneumokokowej Prevenar 13. Badania te nie zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ze względu na zbyt krótki okres obserwacji po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 (0,5 do 1,5

roku) i/lub brak analizy w populacji dzieci szczepionych PCV-13 oraz badania dotyczące nosicielstwa nosogardłowego u dzieci z zapaleniem ucha środkowego.

Hortal i wsp. (2012) przeanalizowali wyniki dotyczące wpływu szczepienia PCV-7 i PCV-13 na częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc. Po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 i PCV-13 częstość hospitalizacji spadła najbardziej w grupie dzieci w wieku 1-2 lat (redukcja o 44,9%; $p < 0,001$). Nie odnotowano różnic w częstości hospitalizacji w grupie dzieci powyżej 2 lat pomiędzy okresem przed i po wprowadzeniu szczepionki PCV. Nie objęto badaniem dzieci które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki zatem wpływ szczepienia PCV-13 na częstość hospitalizacji nie może być w pełni oszacowany.

Miller i wsp. (2011) szacowali efektywność szczepionki PCV-13 (schemat 2+1) w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionki. W grupie dzieci do 1 roku życia efektywność szczepionki PCV-13 wyniosła 78% (95%CI: -18; 96). Skuteczność jednej i dwóch dawek szczepionki u dzieci w wieku powyżej 1 roku wyniosła odpowiednio 73% (95%CI: 29; 90) i 77% (95%CI: 38; 91). Względem serotypu 7F i 19A wykazano istotność statystyczną po co najmniej jednej dawce. Odnotowano 50% spadek liczby zachorowań na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe.

Singleton i wsp. (2012) przeprowadzili badanie dotyczące wpływu szczepienia PCV-13 na IChP w Alasce w porównaniu z okresem, gdy stosowano PCV-7. Autor podaje, że wśród dzieci w wieku poniżej 5 lat zaszczepionych PCV nie odnotowano przypadków IChP, w porównaniu do 7 przypadków wśród niezaszczepionych PCV-13 ($p=0,021$) w analizowanym okresie (marzec 2010-sierpień 2011). Bezwzględna redukcja zapadalności na IChP spowodowana przez serotypy szczepionkowe PCV-13 u dzieci w wieku do 5 lat wyniosła 155 przypadków/100 000 ($p=0,007$). Obniżenie zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy inne niż szczepionkowe wyniosło 119/100 000.

Cohen i wsp. (2012) przedstawili wyniki dotyczące nosicielstwa nosogardłowego, zapoczątkowanego po wprowadzeniu do powszechnego stosowania PCV-7 w porównaniu do okresu po wprowadzeniu szczepionki PCV-13. W grupie dzieci w pełni zaszczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą zaszczepionych PCV-7 nastąpiła istotna redukcja nosicielstwa wszystkich dodatkowych 6 serotypów – z 21% do 10% ($P < 0,001$), w tym dla serotypu 19A o 7% ($p=0,001$), a dla serotypu 7F o 2,5% ($p=0,005$). Spośród serotypów szczepionkowych, stwierdzono istotnie mniejszy udział serotypu 6C w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (redukcja bezwzględna o 5%; $p=0,003$).

Kaplan i wsp. (2013) analizowali wyniki skuteczności praktycznej od wprowadzenia szczepionki PCV-13 do powszechnego programu szczepień. Wykazano zarówno redukcję liczby przypadków IChP o 53% u dzieci < 2 roku życia jak i redukcję IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe (o 57%). Najwyższą redukcję odnotowano do przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 19A (58%), 7F (54%) i 3 (68%).

Picazo i wsp. (2013) oszacowali wpływ szczepionki PCV-13 na IChP w porównaniu do okresu gdy podawano szczepionkę PCV-7. Wykazano, że po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 zapadalność na IChP istotnie spadła z 17,1 do 7,7/100 000 u dzieci w wieku < 5 lat ($p < 0,0001$). Spadek zapadalności był wynikiem głównie spadku liczby przypadków IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV13 – 1, 5 i 19A. Zapadalność na IChP u dzieci w przedziale wiekowym < 12 . m.ż. i 12.-24. m.ż. uległa względnej redukcji o odpowiednio 42% ($p=0,026$) i 63% ($p=0,0014$).

Dagan i wsp. (2013) w randomizowanym badaniu klinicznym porównywali skuteczność szczepionki PCV-13 w stosunku do PCV-7 w zakresie nosicielstwa nosogardłowego oraz odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że miesiąc po podstawowym cyku szczepienia, nastąpiło zmniejszenie odsetka nowych kolonizacji w zakresie serotypów zawartych wyłącznie w szczepionce 13-walentnej (różnica względna=0,57; 95%CI: 0,49; 0,66), serotypem 6A/C (0,52; 95%CI: 0,40; 0,67) oraz serotypem 19F (0,65; 95%CI: 0,48; 0,87) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7. Odsetek nowych kolonizacji nie różnił się istotnie dla serotypu 3 (0,99; 95%CI: 0,48; 2,06) oraz dla pozostałych serotypów zawartych w obu szczepionkach nie różnił się pomiędzy grupami (0,86; 95%CI: 0,73; 1,01).

Odporność zbiorowiskowa po wprowadzeniu PCV-13

Dane dotyczące efektu odporności zbiorowiskowej szczepionki PCV-13 są bardzo wstępne z uwagi na bardzo krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-13 do powszechnych programów szczepień. Doniesienia konferencyjne (Cox 2013) wskazują na redukcję występowania IChP, we wszystkich grupach wiekowych > 18 roku życia, spowodowaną przez wszystkie serotypy. Częstość występowania IChP spowodowana serotypem 19A była istotnie mniejsza w IV kwartale 2011 w porównaniu z latami 2006-2008, a serotypem 7F była IS mniejsza u dorosłych w wieku 50-64 lata i > 65 lat w porównaniu z okresem kontrolnym. **Kim i wsp. (2013)** przeprowadzili analizę danych dotyczących częstości występowania pneumokokowego zapalenia płuc u osób w wieku > 18 lat przed i po wprowadzeniu szczepionki PCV-13. Wykazano, że po wprowadzeniu szczepień PCV-13 częstość występowania przypadków zapalenia płuc

powodowanego przez 6 serotypów dodatkowych, uległa istotnej redukcji ($p < 0,002$) we wszystkich grupach wiekowych populacji dorosłych osób (od 36% w gr. >80 lat do 53% gr. 18-49 lat).

Wnioskodawca przytoczył również dane dotyczące odporności zbiorowskiej szczepionki PCV-7. W Polsce przeprowadzono badanie obserwacyjne, w którym analizowano wpływ szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę (*Patrzalek i wsp. 2012*). Po wprowadzeniu szczepień PCV-7 odnotowano 83% redukcję zachorowań w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat. W podgrupach wiekowych: 30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 lat odnotowano nieco mniejszy spadek zachorowań (odpowiednio 17%, 40% i 44%).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa PCV-13 vs. PC7 w schemacie szczepień 2+1 oraz 3+1, metaanaliza wyników.

Odnaleziono 15 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu do PCV-7. Jeżeli istniała taka konieczność, dane z czasopism uzupełniano informacjami opublikowanymi na stronie *clinicaltrials.gov*. Wykonana metaanaliza danych, zawierała skumulowane wyniki niezależnie od stosowanego schematu szczepienia tzn. 3+1 oraz 2+1. Dawki przypominające potraktowano jako równorzędne, z uwagi na ten sam czas podania dawki (po 12 m.ż.). Analiza dostępnych danych wykazała że szczepionka PCV-13 w porównaniu do PCV-7 istotnie:

- częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72),
- częściej (po 1. dawce) występował obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66),
- rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81),
- rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólo-wych/przeciwgorączkowych w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; $p=0,03$).

W zakresie wystąpienia pozostałych zdarzeń nie-pożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 nie wykazano różnic.

Analiza profilu bezpieczeństwa PCV-13 vs PHiD-CV poprzez wspólny komparator PCV7 zarówno po podstawowym cyklu szczepienia i po dawce uzupełniającej (porównanie pośrednie)

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki PCV-13 w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dotyczących porównania PCV-13 z PCV-7 pochodziły z 15 badań RCT, porównanie PCV-7 z PHiD-CV z 6 publikacji (Bernal 2009, Kim 2011, Knuf 2012, van den Bergh 2011, Vesicari 2009, Wysocki 2009). Odnalezione badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa PHiD-CV i PCV-7 pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego z PCV-13 poprzez wspólny komparator. Za miarę wyników w przedmiotowej analizie przyjęto ryzyko względne.

Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Wyniki porównania pośredniego szczepionek PCV-13 i PHiD-CV dotyczącego występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie okołoszczepionkowym przedstawiono w tabeli poniżej. Nie wykazano IS różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w obu schematach szczepienia. Wyniki dotyczące ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, również kształtowały się podobnie w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane: raportowano najczęściej w okresach:

- w trakcie podstawowego cyklu szczepienia,
- w okresie od 1 miesiąca po podstawowym cyklu szczepień od otrzymania dawki uzupełniającej,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 1 miesiąca,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 6 miesięcy.

Tabela 36. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
SAE w trakcie podstawowego cyklu szczepień	0,91 (0,71; 1,16)	1,29 (0,98; 1,69)	0,71 (0,49; 1,02)

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
SAE po otrzymaniu dawki przypominającej (do 1 mies.)	0,91 (0,54; 1,51)	1,14 (0,55; 2,38)	0,80 (0,33; 1,95)
AE w trakcie podstawowego cyklu szczepień	0,98 (0,95; 1,00)	1,02 (0,96; 1,08)	0,96 (0,90; 1,02)
AE po otrzymaniu dawki przypominającej (do 1 mies.)	1,02 (0,97; 1,08)	0,92 (0,82; 1,03)	1,11 (0,98; 1,26)
Niemowlęta wycofane z badania w trakcie podstawowego cyklu szczepień	0,67 (0,31; 1,47)	0,96 (0,38; 2,44)	0,70 (0,21; 2,35)

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane
 AE – zdarzenie niepożądane

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia nasilenia nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 i 4 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia w analizowanym okresie [odpowiednio RR=0,88 (0,81; 0,97); i 0,86 (0,79; 0,94)].

Tabela 37. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zaczerwienienie, obrzęk, tkliwość/ból w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia nasilenia

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1 dawce	0,95 (0,88; 1,03)	1,02 (0,96; 1,09)	0,93 (0,84; 1,03)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2 dawce	0,96 (0,89; 1,03)	1,00 (0,94; 1,06)	0,96 (0,87; 1,06)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3 dawce	0,96 (0,89; 1,05)	1,03 (0,96; 1,09)	0,93 (0,84; 1,03)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	0,99 (0,92; 1,06)	0,97 (0,92; 1,04)	1,02 (0,93; 1,12)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,07 (0,97; 1,17)	1,12 (1,03; 1,21)	0,96 (0,84; 1,08)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 2 dawce	1,00 (0,92; 1,09)	1,09 (1,01; 1,18)	0,92 (0,82; 1,03)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,02 (0,93; 1,13)	1,06 (0,98; 1,14)	0,96 (0,85; 1,09)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	1,97 (0,88; 1,06)	1,05 (0,97; 1,14)	1,88 (1,66; 2,12)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,01 (0,96; 1,06)	1,17 (1,09; 1,25)	0,86 (0,79; 0,94)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 2 dawce	0,99 (0,94; 1,05)	1,08 (1,00; 1,16)	0,92 (0,84; 1,01)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,01 (0,94; 1,08)	1,07 (0,98; 1,17)	0,94 (0,84; 1,06)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	1,00 (0,94; 1,06)	1,13 (1,06; 1,21)	0,88 (0,81; 0,97)

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia, obrzęku i tkliwości/bólu w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej.

Tabela 38. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zaczerwienienie, obrzęk, tkliwość/ból w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,34 (1,05; 1,72)	1,03 (0,74; 1,44)	1,30 (0,86; 1,97)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2 dawce	0,97 (0,76; 1,23)	1,29 (0,78; 2,14)	0,75 (0,43; 1,32)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3 dawce	0,89 (0,70; 1,12)	0,85 (0,54; 1,35)	1,05 (0,63; 1,75)
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	0,92 (0,77; 1,11)	1,14 (0,89; 1,45)	0,81 (0,59; 1,09)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,32 (1,05; 1,66)	1,35 (1,02; 1,80)	0,98 (0,68; 1,41)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 2 dawce	1,10 (0,87; 1,38)	1,2 (0,85; 1,69)	0,92 (0,61; 1,39)

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
Obrzęk w miejscu iniekcji po 3 dawce	0,99 (0,78; 1,27)	0,81 (0,58; 1,14)	1,22 (0,81; 1,85)
Obrzęk w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	0,93 (0,76; 1,14)	1,16 (0,88; 1,54)	0,8 (0,57; 1,13)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,02 (0,89; 1,17)	1,28 (1,02; 1,61)	0,8 (0,61; 1,04)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 2 dawce	0,84 (0,70; 1,01)	0,97 (0,70; 1,34)	0,87 (0,60; 1,26)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,14 (0,90; 1,43)	1,30 (0,82; 2,06)	0,88 (0,52; 1,47)
Tkliwość/ból w miejscu iniekcji po 4 dawce (uzup.)	1,13 (0,90; 1,41)	1,62 (0,90; 2,90)	0,70 (0,37; 1,31)

Uogólnione zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $> 39^{\circ}\text{C}$ oraz utracie apetytu nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia senności w analizowanym okresie [odpowiednio RR=0,89 (0,81; 0,99)]. Ponadto po podaniu 1. i 2. wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia drażliwości [odpowiednio RR=0,94 (0,90; 0,99) i 0,93 (0,88; 0,99)]. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic statystycznych.

Tabela 39. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): uogólnione zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PCV13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	PCV-13 vs PCV-7	PHiD-CV vs PCV-7	
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ po 1 dawce	1,08 (0,99; 1,18)	Wyników nie metaanalizowano (I ² =85%)	-
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ po 2 dawce	0,96 (0,89; 1,03)	1,03 (0,95; 1,12)	0,93 (0,83; 1,04)
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ po 3 dawce	1,01 (0,91; 1,11)	0,96 (0,79; 1,17)	1,05 (0,84; 1,31)
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ po 4 dawce (uzup.)	1,01 (0,93; 1,09)	0,98 (0,89; 1,08)	1,03 (0,91; 1,17)
Gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ po 1 dawce	1,27 (0,86; 1,89)	1,93 (1,14; 3,27)	0,66 (0,34; 1,27)
Gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ po 2 dawce	1,22 (0,88; 1,68)	1,00 (0,68; 1,46)	1,22 (0,74; 2,01)
Gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ po 3 dawce	1,04 (0,74; 1,46)	1,13 (0,76; 1,68)	0,92 (0,55; 1,55)
Gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ po 4 dawce (uzup.)	1,00 (0,78; 1,29)	0,92 (0,48; 1,78)	1,09 (0,54; 2,19)
Utrata apetytu po 1 dawce	1,05 (0,99; 1,12)	1,15 (1,05; 1,26)	0,91 (0,82; 1,02)
Utrata apetytu po 2 dawce	0,99 (0,93; 1,05)	1,01 (0,92; 1,12)	0,98 (0,87; 1,1)
Utrata apetytu po 3 dawce	1,03 (0,95; 1,11)	0,96 (0,77; 1,19)	1,07 (0,85; 1,35)
Utrata apetytu po 4 dawce (uzup.)	0,95 (0,89; 1,02)	0,96 (0,82; 1,13)	0,99 (0,83; 1,18)
Senność po 1 dawce	1,02 (0,98; 1,06)	1,14 (1,04; 1,26)	0,89 (0,81; 0,99)
Senność po 2 dawce	1,00 (0,95; 1,06)	1,07 (1,00; 1,14)	0,93 (0,86; 1,02)
Senność po 3 dawce	0,98 (0,91; 1,05)	1,04 (0,95; 1,13)	0,94 (0,84; 1,05)
Senność po 4 dawce (uzup.)	0,99 (0,92; 1,06)	1,01 (0,85; 1,20)	0,98 (0,81; 1,18)
Drażliwość po 1 dawce	1,02 (0,99; 1,05)	1,08 (1,04; 1,13)	0,94 (0,90; 0,99)
Drażliwość po 2 dawce	0,99 (0,96; 1,03)	1,06 (1,01; 1,12)	0,93 (0,88; 0,99)
Drażliwość po 3 dawce	0,98 (0,94; 1,02)	1,05 (0,93; 1,18)	0,93 (0,82; 1,06)
Drażliwość po 4 dawce (uzup.)	0,99 (0,95; 1,03)	1,05 (0,99; 1,12)	0,94 (0,88; 1,02)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia analizy bezpieczeństwa zastosowania szczepionek pneumokokowych przedstawiono wyniki dotyczące występowania DN, które są zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Według danych ze streszczeń EPAR najczęściej występujące DN to: zaczerwienie oraz inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszony apetyt, drażliwość oraz niespokojny sen. Obie szczepionki mają podobny profil bezpieczeństwa.

Tabela 40. Podsumowanie najczęstszych DN związanych z zastosowaniem preparatów Prevenar 13 i Synflorix

Dane	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu	
	Prevenar 13®	Synflorix®
EPAR (EMA)	Zmniejszony apetyt, gorączka, drażliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie lub stwardnienie skóry, obrzęk, ból lub przeczulica), senność i niespokojny sen. Leku nie wolno stosować u osób, u których występuje alergia na substancje czynne. Osoby z wysoką gorączką również nie powinny przyjmować szczepionki do czasu wyzdrowienia.	Ból, zaczerwienienie i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, senność i utrata apetytu. Większość tych jest łagodna lub umiarkowana i nie trwa długo. Leku nie wolno stosować u dzieci z wysoką gorączką
FDA	bd	bd

Analicy AOTM analizy odnaleźli również australijski raport dotyczący DN występujących po immunizacji 33 szczepionkami (AEFI, ang. *Adverse Events Following Immunisation*) opracowany przez australijską Agencję Oceny Technologii Medycznych (TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration*) w 2009 roku.

Autorzy uwzględnili 33 szczepionki, w tym również stosowanie szczepionek pneumokokowych. Według autorów szczepionka pneumokokowa jest podejrzana o wywołanie 1% DN, oraz 17% ciężkich DN (badana grupa: 212 osób, 99% stanowią dzieci <7lat). Większość DN, zgłoszonych przez TGA ma łagodny i przemijający charakter.

Informacje z ChPL dla produktu leczniczego Prevenar 13

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13 wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowaniem samej szczepionki Prevenar 13.

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

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność. W badaniu klinicznym u niemowląt zaszczepionych w 2., 3. i 4. miesiącu życia, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zgłaszano częściej wśród niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) jednocześnie z Infanrix hexa (28,3% do 42,3%), niż u niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa (15,6% do 23,1%). Po szczepieniu przypominającym w 12.-15. miesiącu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ występowała u 50,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar (7-walentną) oraz Infanrix hexa w tym samym czasie, w porównaniu do 33,6% niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa. Reakcje te miały w większości umiarkowane nasilenie (gorączka $\leq 39^{\circ}\text{C}$) oraz były przemijające.

U dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy obserwowano większą częstość reakcji w miejscu szczepienia, niż u niemowląt po podstawowym cyklu szczepień produktem Prevenar 13.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa produktu Prevenar 13 był podobny do produktu Prevenar. Obserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 działania niepożądane zostały podzielone z uwzględnieniem częstości występowania:

Do bardzo **częstych** ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Prevenar 13 zalicza się zmniejszenie apetytu, gorączkę; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat]).

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) odnotowuje się: wymioty, biegunkę, wysypkę, gorączkę $> 39^{\circ}\text{C}$; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt).

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się drgawki (w tym drgawki gorączkowe), pokrzywkę lub wysypkę o charakterze pokrzywki, rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm oraz płacz. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne.

Działania niepożądane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13 do obrotu

Podane poniżej działania niepożądane nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13 u niemowląt i dzieci, jednak uznane są jako działania niepożądane produktu Prevenar 13, ponieważ pochodzą z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane pochodzą z raportowania spontanicznego, więc ich częstość występowania nie może być określona i dlatego uznawana jest jako częstość nieznaną. Podczas stosowania szczepionki Prevenar 13 zaobserwowano:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia),
- Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy,
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy,
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: pokrzywka w miejscu szczepienia; zapalenie skóry w miejscu szczepienia; świąd w miejscu szczepienia; zaczerwienienie.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (na przykład pacjenci z niedokrwistością sierpowatą lub zakażeni wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13.

U dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem bólu głowy, wymiotów, biegunki i gorączki, zmęczenia oraz bólu stawów i mięśni, które występowały bardzo często.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

SKUTECZNOŚĆ

IMMUNOGENNOŚĆ SZCZEPIONKI PREVENAR 13

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki Prevenar 13. Wszystkie odnalezione badania dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13. Analizę immunogenności szczepionki, przytoczono w oparciu o dokumentację rejestracyjną Prevenar 13 opublikowaną przez EMA i FDA.

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 po 3 dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień pierwotnych 3+1

Odsetek dzieci u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 wyniósł od 63,5% do 99,3% w zakresie wszystkich 13 serotypów. Odsetek dzieci u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał był istotnie mniejszy wobec dwóch serotypów wspólnych (6B i 9V) w grupie osób przyjmujących PCV-13 w porównaniu z grupą osób przyjmujących PCV-7. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla trzeciego [-29,3% (95%CI: -36,2; -22,4)] z 6 serotypów zawartych tylko w PCV-13 w porównaniu do PCV-7. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi wobec pozostałych serotypów.

W badaniach dotyczących porównania średnich geometrycznych mian przeciwciał po 3 dawce szczepionki, wykazano istotną różnicę w grupie PCV-13 w porównaniu do PCV-7. W grupie przyjmującej szczepionkę PCV-13 wykazano istotnie mniejsze GMT w zakresie 3 wspólnych serotypów, 4: 0,67% (95%CI: 0,47; 0,96), dla serotypu 6B: 0,64% (95%CI: 0,44; 0,93) oraz dla serotypu 14C: 0,64% (95%CI: 0,42; 0,98) Dla pozostałych serotypów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami. W obu badaniach najwyższą średnią geometryczną miana przeciwciał odnotowano dla serotypów 9V i 14C, natomiast najniższą dla 19F. Najniższą średnią geometryczną GMT wobec serotypów zawartych w PCV-13 zaobserwowano dla serotypów 1,3 i 5.

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 po dwóch dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień pierwotnych 2+1

Ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 odnotowano u 79,6% do 98,5% dzieci wobec 10 z 13 serotypów. Niższy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał odnotowano dla 3 serotypów (6B, 23F i 3) – od 27,9% dla serotypu 6B do 73,8% dla serotypu 3. Wyższe stężenie przeciwciał odnotowano podczas szczepienia PCV-13 w 3. i 5. miesiącu życia w porównaniu ze szczepieniem w 2. i 4. miesiącu życia. Wzrost średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3 odnotowano po podaniu 3 dawki szczepionki.

Zarówno po cyklu podstawowym szczepienia jak i dawce uzupełniającej odnotowano wysoki odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał (ponad 90%). Najniższe średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) dla serotypów 1,3, 5 i 19A zaobserwowano po szczepieniu podstawowym, natomiast po dawce uzupełniającej średnie geometryczne miana przeciwciał aktywnych biologicznie były najniższe dla serotypów 1, 3 i 19F.

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 przed podaniem dawki uzupełniającej

Podczas badań, odpowiednio dla 4 (4, 9V, 18C i 23F) zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych przed podaniem dawki uzupełniającej w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7.

Dla serotypu 19A odnotowano najwyższy odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów dodatkowych przed podaniem dawki uzupełniającej a najniższy natomiast dla serotypu 3 (od 14% do 34%). Dla wszystkich dodatkowych serotypów zaobserwowano spadek średnich geometrycznych stężeń, który najniższy był dla serotypu 3.

Przejęciowy spadek odsetka dzieci, u których utrzymane było ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 zaobserwowano przed podaniem dawki uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wobec serotypów było porównywalne pomiędzy grupami jednak nadal najniższe odnotowano dla serotypu 3. Dla wszystkich wspólnych serotypów w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 odnotowano porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej. Jeżeli chodzi o dodatkowe serotypy najniższe miano aktywnych biologicznie przeciwciał odnotowano dla serotypów 1, 3, i 5 oraz 19A. Średnie geometryczne miana przeciwciał miesiąc po otrzymaniu dawki uzupełniającej były wysokie dla wszystkich wspólnych serotypów i niższe dla kilku serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 (1, 3 i 5).

Immunogenność szczepionki Prevenar 13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 po podaniu dawki uzupełniającej

Silną odpowiedź immunologiczną zaobserwowano po dawce uzupełniającej szczepionki PCV-13 – odnotowano wyższe stężenie przeciwciał niż po podstawowym cyklu szczepienia dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem 2+1 a 3+1.

Indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał wobec wspólnych serotypów była podobna w obu grupach dzieci przyjmujących szczepionkę i wyniosła co najmniej 95%. U 98% dzieci wystąpiła odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów. W grupie osób przyjmujących szczepionkę PCV-13 w porównaniu do grupy PCV-7 zaobserwowano istotnie mniejszą średnią geometryczną mian przeciwciał aktywnych biologicznie dla czterech wspólnych serotypów 9V, 14, 18C i 23F. Pod względem dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, zaobserwowano silną odpowiedź po dawce uzupełniającej dla serotypów 7F i 6A, podczas gdy najslabszą dla serotypów 1, 3 i 5.

ZESTAWIENIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PCV-7

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja szczepionek przeciw pneumokokom oparta jest na odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność niezbicie potwierdzono. Z uwagi na to, że nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej, poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7.

Skuteczność klicznina szczepionki PCV-7.

Metaanaliza badań wykazała że u dzieci które szczepiono w pierwszym półroczu życia szczepionką PCV-7 potwierdziła skuteczność szczepionki w zakresie: inwazyjnej choroby pneumokokowej (ZOMR, posocznicy, bakteriemii) spowodowanej przez serotypy szczepionkowe w 91% (95%CI: 79,96; p<0,00001), inwazyjnej choroby pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego w 76% (95%CI: 22,92; P=0,02), zapalenia płuc (rozpoznanie kliniczne, potwierdzone radiologiczne) - 20,5% (95%CI: 4,4; 34,0; p=0,02); epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy szczepionkowe S.

pneumoniae w 57% (95%CI: 44; 67; $p < 0,00001$) oraz epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego - 6% (95%CI: 4; 7; $p < 0,0001$).

Skuteczność kliniczna PCV-7w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1.

W odniesieniu do skuteczności klinicznej PCV7 vs. PCV 10 w zakresie inwazyjnej choroby pneumokokowej wykazano wysoką skuteczność obu szczepionek. Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 wyniosła 90% natomiast szczepionki PHiD-CV do 100% bez względu na serotyp *S.pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce jak i po otrzymaniu pełnego podstawowego cyklu szczepień. W zakresie zapalenia płuc wykazano 4% skuteczność szczepionki PCV-7 we wszystkich rozpoznaniach zapalenia płuc i aż 30% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO. Skuteczność PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61) w przypadku podejrzenia zapalenia płuc do 22% (95%CI: 5,71; 36,10) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG. Szczepionka PCV-7 w 48% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 6% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 51% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 34% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do OZUŚ kształtowały się nieco lepiej: PHiD-CV w 52,6% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 10% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 59% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 58% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Nie wykazano skuteczności klinicznej szczepionek PCV-7 i PHiD-CV w przypadku zapobiegania epizodom ZUŚ spowodowanym przez serotypy inne niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

Wyniki badań o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne) dotyczące skuteczności praktycznej Prevenar13

Badanie Angoulvant 2014 wykazało że szczepionka PCV-13 zmniejsza liczbę przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc o 16% u dzieci w wieku do 15 lat oraz o 32% ($p < 0,001$) u dzieci poniżej 2 roku życia w okresie szczepienia wyłącznie PCV-13 (od czerwca 2011 do maja 2012) w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki (od czerwca 2009 do maja 2010). Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 zredukowane zostało występowanie dodatkowych serotypów o 74% (27 do 7). U dzieci z zapaleniem płuc w wieku do ukończenia 2 roku życia, zaobserwowano redukcję serotypu 19A (drugi co do częstości występowania) na poziomie 88% po zastąpieniu PCV-7 przez PCV-13. Podsumowując, wykazano, że szczepionka PCV-13 istotnie wpływa na redukcję występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, w tym redukcję zachorowań wywołanych dodatkowymi serotypami zawartymi w 13-walentnej szczepionce. Wraz ze wzrostem wszczepialności spodziewana jest dalsza redukcja zachorowań oraz wzmocnienie efektu pośredniego w grupie osób niezaszczepionych.

W badaniu Steens 2014 przedstawiono wyniki dotyczące efektywności klinicznej szczepionek pneumokokowych w Norwegii. Wprowadzenie 7-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) w ramach programu szczepień ochronnych u dzieci w Norwegii w 2006 roku znacznie zmniejszyło częstość występowania IChP we wszystkich grupach wiekowych. U dzieci redukcja częstości występowania IChP spadła z poziomu 77/100 tys. w 2005 r. do 20/100 tys. w 2010 r. oraz do do 8,1/100 tys. w roku 2012. Występowanie IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe PCV-13 zostało całkowicie wyeliminowane z 10/100 tys. w 2010 do 0/100 tys. w 2012 u dzieci w wieku do 2 roku życia. Po 1,5 roku od wprowadzenia szczepionki PCV-13 odnotowano redukcję częstości przypadków IChP spowodowanych przez serotypy szczepionkowe [25% (IRR=0,75; 95%CI: 0,60; 0,90)]. Po zmianie szczepionki 7-walentnej na 13-walentną w 2011 roku, występowanie serotypu 19A zostało zredukowane do zera. Od momentu wprowadzenia szczepionek pneumokokowych w ramach narodowego programu szczepień wykazano redukcję występowania IChP w populacji < 5 r.ż., jak również w grupie pacjentów ≥ 5 r.ż. Zamiana szczepionki PCV-7 przez PCV-13 wiąże się ze zmniejszeniem zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych. Wskazuje to na wysoką efektywność szczepionek 7- i 13-walentnej również w grupie osób niezaszczepionych w ramach efektu pośredniego.

Dodatkowe informacje dotyczące efektywności praktycznej

Z uwagi na zbyt krótki czas obserwacji który minął od wprowadzenia szczepionki PCV-13 (od 0,5 do 1,5) dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 mogą jeszcze nie odzwierciedlać rzeczywistego wpływu szczepionki na IChP. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z badań w których opisano pierwsze doniesienia o wpływie szczepionki PCV-13 na zachorowalność na IChP:

- Po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 i PCV-13 częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc spadła najbardziej w grupie dzieci w wieku 1-2 lat (redukcja o 44,9%; $p < 0,001$) Hortal i wsp. (2012).
- W grupie dzieci do 1 roku życia efektywność szczepionki PCV-13 (schemat 2+1) wyniosła 78% (95%CI: -18; 96). Skuteczność jednej i dwóch dawek szczepionki u dzieci w wieku powyżej 1 roku wyniosła odpowiednio 73% (95%CI: 29; 90) i 77% (95%CI: 38; 91). Względem serotypu 7F i 19A wykazano istotność statystyczną po co najmniej jednej dawce. Odnotowano 50% spadek liczby zachorowań na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe. Miller i wsp. (2011).
- Po zastąpieniu szczepionki PCV-7 szczepionką PCV-13 bezwzględna redukcja zapadalności na IChP spowodowana przez serotypy szczepionkowe PCV-13 u dzieci w wieku do 5 lat wyniosła 155 przypadków/100 000 ($p=0,007$), a obniżenie zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy inne niż szczepionkowe wyniosło 119/100 000. Singleton i wsp. (2012).
- W grupie dzieci w pełni zaszczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą zaszczepionych PCV-7 nastąpiła istotna redukcja nosicielstwa wszystkich dodatkowych 6 serotypów – z 21% do 10% ($P < 0,001$), w tym dla serotypu 19A o 7% ($p=0,001$), a dla serotypu 7F o 2,5% ($p=0,005$). Spośród serotypów szczepionkowych, stwierdzono istotnie mniejszy udział serotypu 6C w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (redukcja bezwzględna o 5%; $p=0,003$). Cohen i wsp. (2012).
- Wprowadzenie szczepionki PCV-13 do powszechnego programu szczepień skutkowało zarówno redukcją liczby przypadków IChP o 53% u dzieci < 2 roku życia jak i redukcją IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe (o 57%). Najwyższą spadek odnotowano do przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 19A (58%), 7F (54%) i 3 (68%). Kaplan i wsp. (2013).
- Wprowadzenie szczepionki PCV-13 spowodowało spadek zapadalności na IChP z 17,1 do 7,7/100 000 u dzieci w wieku < 5 lat ($p < 0,0001$). Redukcja zapadalności była wynikiem głównie spadku liczby przypadków IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV13 – 1, 5 i 19A. Zapadalność na IChP u dzieci w przedziale wiekowym < 12 . m.ż. i 12.-24. m.ż. uległa względnej redukcji o odpowiednio 42% ($p=0,026$) i 63% ($p=0,0014$). Picazo i wsp. (2013).
- Wykazano, że miesiąc po podstawowym cyku szczepienia PCV-13, nastąpiło zmniejszenie odsetka nowych kolonizacji w zakresie serotypów zawartych wyłącznie w szczepionce 13-walentnej (różnica względna=0,57; 95%CI: 0,49; 0,66), serotypem 6A/C (0,52; 95%CI: 0,40; 0,67) oraz serotypem 19F (0,65; 95%CI: 0,48; 0,87) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7. Odsetek nowych kolonizacji nie różnił się istotnie dla serotypu 3 (0,99; 95%CI: 0,48; 2,06) oraz dla pozostałych serotypów zawartych w obu szczepionkach nie różnił się pomiędzy grupami (0,86; 95%CI: 0,73; 1,01) Dagan i wsp. (2013).

Odporność zbiorowiskowa po wprowadzeniu PCV-13

Dane dotyczące efektu odporności zbiorowiskowej szczepionki PCV-13 są bardzo wstępne z uwagi na bardzo krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-13 do powszechnych programów szczepień. Doniesienia konferencyjne wskazują na redukcję występowania IChP, we wszystkich grupach wiekowych > 18 roku życia, spowodowaną przez wszystkie serotypy. Częstość występowania IChP spowodowana serotypem 19A była istotnie mniejsza w IV kwartale 2011 w porównaniu z latami 2006-2008, a serotypem 7F była IS mniejsza u dorosłych w wieku 50-64 lata i > 65 lat w porównaniu z okresem kontrolnym. Analiza dotycząca częstości występowania pneumokokowego zapalenia płuc u osób w wieku > 18 lat przed i po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 wykazała, że po wprowadzeniu szczepień PCV-13 częstość występowania przypadków zapalenia płuc powodowanego przez 6 serotypów dodatkowych, uległa istotnej redukcji ($p < 0,002$) we wszystkich grupach wiekowych populacji dorosłych osób (od 36% w gr. > 80 lat do 53% gr. 18-49 lat).

W Polsce przeprowadzono badanie obserwacyjne, w którym analizowano wpływ szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę (Patrzalek i wsp. 2012). Po wprowadzeniu szczepień PCV-7 odnotowano 83% redukcję zachorowań w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat. W podgrupach wiekowych: 30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 lat odnotowano nieco mniejszy spadek zachorowań (odpowiednio 17%, 40% i 44%).

BEZPIECZEŃSTWO

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowych znajduje się w poniższej tabeli. Najczęstsze DN występujące w przypadku zastosowania przedmiotowych szczepionek to reakcje miejscowe (zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu iniekcji) oraz uogólnione (gorączka, drażliwość, senność lub utrata apetytu). Większość DN zgłaszanych po iniekcji miało łagodny i przemijający charakter.

Podsumowując, szczepionki przeciw pneumokokowe cechuje dobry profil bezpieczeństwa, dodatkowo są dobrze tolerowane przez dzieci. Najczęstsze DN występujące w przypadku ich zastosowania to typowe dla szczepionek DN o łagodnym i przemijającym charakterze.

Tabela 41. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowych

Porównywane szczepionki	Posumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokom
Analiza profilu bezpieczeństwa PCV-13 vs. PCV7 w schemacie szczepień 2+1 oraz 3+1, metaanaliza wyników.	
	Analiza dostępnych danych wykazała że szczepionka PCV-13 w porównaniu do PCV-7 istotnie: •częściej (po 1. dawce) występowało zacerwienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72), •częściej (po 1. dawce) występował obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66), •rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81), •rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03). W zakresie wystąpienia pozostałych zdarzeń nie-pożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 nie wykazano różnic.
Analiza profilu bezpieczeństwa PCV-13 vs PHiD-CV poprzez wspólny komparator PCV7 zarówno po podstawowym cyklu szczepienia i po dawce uzupełniającej (porównanie pośrednie)	
Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym	Nie wykazano IS różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w obu schematach szczepienia. Wyniki dotyczące ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, również kształtowały się podobnie w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane: raportowano najczęściej w okresach: •w trakcie podstawowego cyklu szczepienia, •w okresie od 1 miesiąca po podstawowym cyklu szczepień od otrzymania dawki uzupełniającej, •w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 1 miesiąca, •w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 6 miesięcy.
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia	W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zacerwienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia nasilenia nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 i 4 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,88 (0,81; 0,97); i 0,86 (0,79; 0,94).
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego	W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zacerwienia, obrzęku i tkliwości/bólu w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej.
Uogólnione zdarzenia niepożądane	W odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $> 39^{\circ}\text{C}$ oraz utracie apetytu nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia senności w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,89 (0,81; 0,99). Ponadto po podaniu 1. i 2. Wykazano że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia drażliwości [odpowiednio RR=0,94 (0,90; 0,99) i 0,93 (0,88; 0,99)]. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic statystycznych.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej zidentyfikowano 25 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania szczepionki PCV-13 u dzieci do 2. r.ż. w profilaktyce zakażeń pneumokokowych spełniających kryteria selekcji: W analizach farmakoekonomicznych wykorzystywano trzy typy modeli: model populacyjny (10 analiz), model kohortowy (14 analiz), model dynamiczny (1 analiza).

Wszystkie analizy poza Kulpeng 2013 wskazywały na przewagę PCV-13 nad brakiem szczepień. Wyniki analizy Kulpeng 2013 dla drugiej ocenianej szczepionki – PHiD-CV wskazywały również na brak efektywności kosztowej szczepionki względem braku szczepień.

W 22 badaniach oceniono jednocześnie PCV-13 i PHiD-CV. Dziesięć z 22 analiz wskazywało na przewagę PCV-13. Na przewagę PHiD-CV wskazywało 8 analiz. Na wynik porównania PCV-13 z PHiD-CV w głównej mierze wpływały założenia dotyczące profilaktyki ZUS.

Tabela 42. Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych

Autor analizy, rok	Finansowanie	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Wyniki
Chuck 2010	Wyeth Canada	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	bd	PHID-CV oraz PCV-13 zdominowały PCV-7; PCV-13 zdominowało PHID-CV (bez uwzględnienia dodatkowego efektu NTHi), PHID-CV zdominowało PCV-13 po uwzględnieniu dodatkowego efektu NTHi dla szczepionki PHID-CV
Bakir 2012	GSK	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+1	Dominacja PHID-CV nad PCV-7 i PCV-13.
Klok 2013	Pfizer	PCV-13, PHID-CV	2+1	Dominacja PCV-13 nad PHID-CV.
Newall 2011	GSK	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0 lub 3+1	Uwzględniono dodatkowy efekt szczepionki PHID-CV w profilaktyce ZUS (spowodowanego NTHi). Szczepionki PHID-CV i PCV-13 uznano za efektywne kosztowo w porównaniu ze szczepionką PCV-7. ICER dla porównania braku szczepienia ze szczepionką PCV-13 i PHID-CV wyniósł odpowiednio 55 300\$ i 50 200\$.
Strutton 2012	Pfizer	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+1	Stosowanie szczepionki PCV-13 powodowało oszczędności lub było efektywne kosztowo w porównaniu ze szczepionką PHID-CV oraz PCV-7 dla wszystkich wykonanych analiz przy założeniu występowania efektu pośredniego.
Mucino-Ortega 2011	Pfizer	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	PCV-7, PCV-13: 2+1; PHID-CV: 3+1	Zastosowanie którejkolwiek szczepionki zdominowało scenariusz braku szczepień. Wyniki analizy wskazują, że szczepienie PCV-13 wiąże się z mniejszymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu ze szczepieniem PHID-CV.
Urena 2011	bd	Brak szczepień, PHID-CV, PCV-13	3+1	Obie szczepionki uznane za efektywne kosztowo w porównaniu z brakiem szczepień (<3xPKB na mieszkańca). ICER dla porównania PCV-13 z PHID-CV wyniósł 28 147\$/DALY. Różnice w kosztach ogólnych wynikały z większej skuteczności szczepionki PHID-CV w profilaktyce AOM. Różnice dotyczące efektów zdrowotnych wynikały z większej skuteczności szczepionki PCV-13 w profilaktyce IChP oraz zapalenia płuc.
Earnshaw 2012	Pfizer	PCV-13, PHID-CV	2+1	Szczepionka PCV-13 zdominowała szczepionkę PCV-7 zarówno dla analizy z uwzględnieniem efektu pośredniego jak i bez.
Nakamura 2011	GAVI Alliance	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0	Zgodnie z wytycznymi WHO szczepienie szczepionką PCV-13 i PHID-CV będzie efektywne kosztowo dla wszystkich krajów objętych analizą oraz wysoce efektywne kosztowo (<1xPKB/mieszkańca) odpowiednio dla 71 i 68 krajów. ICER dla grupy krajów, do której włączono również Polskę wyniósł 1 900\$, 1 300\$ i 1 100\$ odpowiednio dla PCV-7, PHID-CV i PCV-13.
Tasslimi 2011	GAVI Alliance	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	3+0	Szczepionki PCV-13 oraz PHID-CV oceniono jako kosztowo-efektywne w 72 krajach a PCV-7 w 71 krajach (<progu 3xPKB na mieszkańca), natomiast PCV-13 i PHID-CV wysoce kosztowo-efektywne w 69 krajach.
Ayieko 2013	GAVI Alliance	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV	3 dawki	PHID-CV oraz PCV-13 efektywne kosztowo względem braku szczepień odpowiednio 59 dolarów za DALY i 47 dolarów za DALY.
Beutels 2011	Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	PHID-CV, PCV13	2+1, 3+1	Wyniki w zależności od przyjętych założeń. PCV-13 (2+1) bardziej efektywna kosztowo niż PHID-CV (3+1) gdy najważniejszym efektem szczepionki ma być profilaktyka ciężkich infekcji S. pneumoniae. Uwzględnienie dodatkowego efektu względem ZUS

Autor analizy, rok	Finansowanie	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Wyniki
				dla szczepionki PHID-CV powoduje większą efektywność kosztową tej szczepionki względem PCV-13. Największy wpływ na wyniki analizy miały: koszt szczepionek, założenia dotyczące dodatkowego efektu skuteczności szczepionki PHID-CV względem ZUS i serotypu 19A.
Hoshi 2013	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan	Brak szczepień, PCV-7, PCV13	3+1	Efektywność kosztowa szczepienia PCV-13 względem braku szczepień poniżej progu 3xPKB na mieszkańca.
Kulpeng 2013	Thai Health Promotion Foundation and the Thailand Research Fund	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV	2+1	Obie szczepionki nie są efektywne kosztowo przy obecnie obowiązujących cenach preparatów.
Lee 2013	GSK	PCV-13, PHID-CV	3+1	Dominacja szczepionki PHID-CV nad PCV-13 wynikająca z większej skuteczności PHID-CV względem ZUS.
Turel 2013	bd	Brak szczepień, PCV-13, PHID-CV, PCV-7	3+1	Wszystkie oceniane szczepionki uznano za efektywne kosztowo względem braku szczepień, tj. ICUR < 3xPKB na mieszkańca. Nie przedstawiono wyników porównania szczepionek między sobą.
Robberstad 2011	GSK	Brak szczepień, PCV-7, PHID-CV, PCV-13	bd	Szczepionka PCV-13 i PHID-CV pozwalają na zmniejszenie 66tality a także zwiększenie efektów zdrowotnych w porównaniu ze szczepieniem PCV-7. Wyniki analizy wskazują na większą efektywność kosztową szczepionki PHID-CV w porównaniu ze szczepionką PCV-13. Wynika to z dodatkowego efektu profilaktycznego PHID-CV względem ZUS spowodowanych NTHi, mimo większej skuteczności PCV-13 względem ZOMR, bakteriemii.
Knerer 2012	GSK	PHID-CV, PCV-13	3+1	Wyniki analizy wskazują na większą efektywność kosztową szczepionki PHID-CV w porównaniu z PCV-13, ze względu na skuteczność szczepionki PHID-CV względem NTHi.
Rozenbaum 2010	Wyeth (obecnie Pfizer)	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	2+1	Szczepionki określono jako efektywne kosztowo. ICER względem braku szczepień wyniósł 37 891€ dla szczepionki PHID-CV oraz 35 743 dla PCV-13 dla schematu 2+1. Schemat 3+1 był mniej efektywny kosztowo.
Kim 2010	Fundacja Billa i Melindy Gates	Brak szczepień, PCV-7, PCV9, PHID-CV, PCV-13	3+0	Wyniki analizy wskazują szczepionkę PCV-13 za najbardziej efektywną kosztowo. ICER dla porównania braku szczepień ze szczepionką PHID-CV oraz z PCV-13 wyniósł odpowiednio 670\$/DALY (190% PKB/mieszkańca) i 570\$/DALY (160% PKB/mieszkańca).
Tyo 2011	Ministerstwo Zdrowia Singapuru, Szkoła Helle-ra w Brande-is	PCV-7, PHID-CV, PCV-13	2+1	ICER względem braku szczepień wyniósł 37 644\$ dla szczepionki PCV-13 oraz 45 100\$ dla PHID-CV. W modelu nie uwzględniono skuteczności szczepionki PHID-CV przeciwko ZUS wywołanym H. influenzae. Założono, że efekt pośredni stanowi 20% efektu bezpośredniego.
Diez-Domingo 2011	Pfizer	Brak szczepień, PCV-13	2+1	Oszacowany ICER dla scenariusza podstawowego 10 407€/QALY. Zmiana założeń co do skuteczności pośredniej oraz zmiany pokrycia serotypów spowodowały zmiany wartości ICER w zakresie 2 391-37 638€/QALY.
By 2012	GSK	Brak szczepień, PHID-CV, PCV-13	2+1	Szczepionka PHID-CV zdominowała PCV-13.
Castaneda-Orjuela 2012	Ministerstwo Zdrowia	Brak szczepień,	bd	Zarówno szczepionka PCV-13 jak i PHID-CV zdominowały szczepionkę PCV-7. ICER dla

Autor analizy, rok	Finansowanie	Oceniane szczepionki	Schemat szczepień	Wyniki
	Kolumbii	PCV-7, PHID-CV, PCV-13		porównania szczepionki PCV-13 z PHID-CV był wyższy niż 1xPKB na mieszkańca, ale mniejszy niż 3xPKB na mieszkańca.
Bin-Chia Wu 2012	bd	Brak szczepień, PCV-13	3+1	Szczepionka PCV-13 jest kosztowo-efektywna zgodnie z wytycznymi WHO. ICER z perspektywy płatnika to 38 045\$, natomiast z perspektywy społecznej 18 299\$.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej szczepionki Prevenar 13 przeciwko pneumokokom u dzieci w porównaniu do 10-walentnej szczepionki Synflorix lub braku szczepień.

Technika analityczna/ Porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności – w ramach analiz porównano szczepionkę Prevenar 13 vs szczepionkę Synflorix oraz szczepionkę Prevenar 13 vs brak szczepień przeciw pneumokokom.

Ze względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących Prevenar 13 vs Synflorix oraz Prevenar 13 vs brak szczepień przeciw pneumokokom, założono oszacowanie parametrów skuteczności szczepionek PCV-13 i PHiD-CV w oparciu o udowodnioną w badaniach klinicznych skuteczność szczepionki PCV-7.

Założono, że skuteczność szczepionek PCV-13 i PHiD-CV będzie taka sama jak szczepionki PCV-7 dla chorób spowodowanych zakażeniem pneumokokami, tj. posocznicy oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Skuteczność bezpośrednią szczepionki PCV-13 dla chorób o jakiegokolwiek etiologii, tj. zapalenia płuc i ZUS oszacowano z uwzględnieniem danych na temat pokrycia serotypów przez odpowiednie szczepionki.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Horyzont analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 1 roku.

Dyskontowanie

Nie stosowano dyskontowania kosztów z uwagi na brak szacowania kosztów wykraczających poza roczny horyzont czasowy.

Zastosowano dyskontowanie wyników zdrowotnych (utracone lata życia, powikłania) na poziomie 3,5%.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego:

- koszty leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Prevenar 13, Synflorix),
- koszty pneumokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
- koszty leczenia sepsy pneumokokowej,
- koszt leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego zapalenia płuc,
- koszty leczenia ambulatoryjnego zapalenia ucha środkowego,
- koszt leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy pacjenta:

- koszty leczenia szpitalnego zapalenia płuc,
- koszty leczenia zapalenia ucha środkowego.

Tabela 43. Koszt jednej dawki szczepionki PCV 13 i PHiD-CV

				118,75 PLN	
				118,75 PLN	

..., cena zbytu netto PHiD-CV 92,59 PLN, odrębna grupa limitowa dla PCV13 i PHiD-CV ze względu na różnice w pokryciu szczepionkowym przekładającym się na ogólną skuteczność szczepień;

Model

Przyjęto

1-roczy horyzont czasowy, wyszczepialność na poziomie 90% i schemat szczepienia 3+1. Analizowano zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie efekty szczepień. Skuteczność szczepionek PCV-13 i PHiD-CV szacowano w oparciu o dane dla skuteczności szczepionki 7-walentnej (PCV-7), uwzględniając różnice w pokryciu serotypów szczepionkowych.

Model uwzględniał możliwość wystąpienia: posocznicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), zapalenia płuc z hospitalizacją, zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie, łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego zapalenia ucha środkowego (ZUŚ).

Dopuszczono możliwość wystąpienia powikłań po ZOMR, tj. głuchoty i powikłań neurologicznych. Założono, że zdarzenia związane z chorobą pneumokokową nie wykluczają się wzajemnie, w związku z czym pacjenci mogą mieć więcej niż jedno zachorowanie na chorobę pneumokokową w ciągu rocznego cyklu modelu. Jeżeli osoby mają więcej niż jedno zdarzenie chorobowe w ciągu roku, ponoszą koszty i doświadczają utraty QALY związanej ze wszystkimi zdarzeniami. U pacjentów z ZOMR, posocnicą oraz szpitalnym zapaleniem płuc obserwowano zwiększoną śmiertelność. Założono, że wystąpienie ZUŚ i ambulatoryjnego ZP nie prowadzi do zgonu – Rysunek 7.



Rysunek 7. Schemat modelu wykorzystanego w opracowaniu [Źródło: AE str. 15].

Ponadto model śledzi zdarzenia związane z chorobą pneumokokową u osób w jednym z dwóch stanów szczepienia: nieszczepionych lub zaszczepionych. W oszacowaniu kosztów i efektów zdrowotnych uwzględniono występowanie skuteczności bezpośredniej i pośredniej szczepionki.

W modelu uwzględniono następujące grupy pacjentów, u których dopuszczone jest stosowanie szczepień: 0-<2, 2-4, 5-17, 18-34, 35-49, 50-64, >65 lat. Jednocześnie przyjęto, że szczepione mogą być wszystkie dzieci od 0 do 2 lat jedną z trzech sprzężonych szczepionek pneumokokowych oraz brak szczepienia osób w wieku powyżej 2 lat.

Dodatkowo założono, że koszty i efekty szczepienia będą analizowane w całej populacji Polski, przy założeniu, że u dzieci poniżej 5. r.ż. będzie obserwowana skuteczność bezpośrednia oraz pośrednia szczepień, natomiast w populacji powyżej 5. roku życia obserwowana będzie tylko skuteczność pośrednia szczepień.

Zyskane lata życia oszacowano na podstawie danych dotyczących przewidywanej długości życia dla poszczególnych roczników (76,4 lata dla populacji w wieku 0-<2 lat). Uznano, że wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc lub ZUS nie wiąże się z utratą jakości życia ze względu na krótki okres trwania choroby. Zmniejszanie użyteczności stanu zdrowia zastosowano jedynie w przypadku wystąpienia powikłania po ZOMR.

Koszty bezpośrednie medyczne zostały oszacowane poprzez przemnożenie liczby zachorowań przez koszt jednostkowy terapii.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany następujących parametrów: stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych; braku efektu pośredniego szczepionki oraz brak wyszczepienia dzieci powyżej 2. r.ż. (wyszczepiona tylko grupa poniżej 2.r.ż.); braku efektu pośredniego szczepionki (zaszczepiona grupa jak w scenariuszu podstawowym: dzieci poniżej 5. r.ż.); brak efektu pośredniego dla szczepionki PHiD-CV; zmiany schematu szczepienia z 3+1 na 2+1; zmiany odpłatności szczepionki

uwzględnienia kosztu konsultacji na izbie przyjęć; zmiana kosztu leczenia ambulatoryjnego zapalenia płuc w grupie powyżej 50. r.ż.; pokrycie serotypów z 2010 roku; zmiana rozpowszechnienia chorób pneumokokowych: ZOMR i posocznicy; zmiana zapadalności na zapalenie płuc leczone szpitalnie na dane z 2012 roku; zmiana śmiertelności inwazyjnej choroby pneumokokowej; dane o zapadalności na ZUS - zakres minimalny; dane o zapadalności na ZUS - zakres maksymalny; zapadalność na ZP leczone ambulatoryjne zmniejszone na podstawie zmiany zapadalności na ZP leczone szpitalnie.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- „Brak danych o skuteczności szczepionki PHiD-CV i PCV-13. Obie szczepionki zostały zarejestrowane przez EMA na podstawie porównania immunogenności szczepionek ze szczepionką PCV-7, zgodnie z zaleceniami WHO. Uznano, że skuteczność szczepionek względem IChP jest taka sama.
- Trudna do przewidzenia wielkość efektu herd immunity dla szczepionki PCV-13 i PHiD-CV. Niepewność ta została ograniczona przez przyjęcie konserwatywnych założeń. Zwiększenie skuteczności pośredniej wynikające ze zwiększenia pokrycia serotypów dla szczepionek PCV-13 i PHiD-CV zmniejszono o połowę.
- Typ modelu, tj. stabilny w horyzoncie 1-rocznym zakładał wykonanie analizy użyteczności kosztów dla stanu przy pełnym ujawnieniu się efektu pośredniego. Wykorzystano ten typ modelu ze względu na możliwość oszacowania korzyści zdrowotnych dla pozostałych grup wiekowych niż kohorta urodzeniowa (skuteczność pośrednia), w przeciwieństwie do modelu kohortowego, w którym szacuje się wyniki zdrowotne dla kohorty urodzeniowej w horyzoncie dożywoć. W wykorzystanym modelu ze względu na horyzont 1-roczny nie była możliwa symulacja zakładająca stopniowe ujawnienie efektu, co odpowiadałoby mniejszemu efektowi pośredniemu w pierwszym roku powszechnych szczepień.
- Brak polskich danych o zapadalności na zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie dla grupy poniżej <50. r.ż. oraz na zapalenie ucha środkowego.
- Pokrycie serotypów dla PCV-13, PCV-7 i PHiD-CV w scenariuszu podstawowym określono na podstawie danych z publikacji Skoczyńska 2011. Dane te dotyczyły okresu 2006-2009. Pokrycie szczepionkowe w 2011 dla PCV-13 i PHiD-CV raportowano na stronie KOROUN. Ze względu na brak pokrycia szczepionkowego dla PCV-7 w tej publikacji niezbędnego do oszacowania skuteczności bezpośredniej i pośredniej PCV-13 i PHiD-CV. Pokrycie serotypów dla tych szczepionek jest zbliżone do tego z publikacji Skoczyńska 2011. Dane z 2011 wpłynęłyby na zwiększenie efektywności kosztowej szczepionki PCV-13 względem szczepionki PHiD-CV ze względu na większą różnicę w pokryciu szczepionkowym w 2011 roku.
- Brak uwzględnienia kosztów powikłań ZOMR wpływa na zmniejszenie efektywności szczepionki PCV-13, jednak ze względu na małą liczbę zdarzeń, wpływ ten nie powinien być znaczący.
- Model nie uwzględniał zmiany skuteczności szczepienia ze względu na zastosowany schemat szczepień. Dane empiryczne wskazują na zbliżoną skuteczność schematu 2+1 i 3+1. Ewentualne różnice w skuteczności są trudne do oszacowania.

- Model umożliwiał oszacowanie dodatkowych kosztów wynikających z oporności szczepu 19A na penicylinę. Tylko szczepionka PCV-13 zawiera w swoim składzie serotyp 19A. Ze względu na brak danych epidemiologicznych zrezygnowano z oszacowań.”

Komentarz AOTM:

W badaniu FinIP, w którym porównywano Synflorix vs Engerix-B (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w populacji dzieci zdrowych w wieku od 6. tygodnia życia szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom (uwzględniono tu populację dzieci poniżej 7. miesiąca życia) wśród ocenianych punktów końcowych znalazły się: ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego, ryzyko wystąpienia zapalenia płuc.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Wniosek ref.: nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. AE: nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. m.ż. do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	<ul style="list-style-type: none"> • Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom: PHID-CV (Synflorix). • Brak szczepienia.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie	W AKL nie wykazano wyższości jednej z porównywalnych szczepionek – brak bezpośredniego / pośredniego porównania skuteczności PCV-13 i PHID-CV. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego: „Brak danych o skuteczności szczepionki PHID-CV i PCV-13. Obie szczepionki zostały zarejestrowane przez EMA na podstawie porównania immunogenności szczepionek ze szczepionką PCV-7, zgodnie z zaleceniami WHO. Uznano, że skuteczność szczepionek względem IChP jest taka sama.”
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak/Nie	W AE przyjęto 1-roczy horyzont – niniejszy horyzont wydaje się nie umożliwiać odzwierciedlenia w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywalnymi technologiami. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego: „Przyjęty horyzont analizy wynikał z typu zastosowanego modelu. Model ma charakter typowy dla modeli ekonomicznych dt. szczepień, tzn. jest modelem populacyjnym (przekrojowym). Analizowany jest wpływ szczepień na zdrowie całej populacji Polski w horyzoncie czasowym 1 roku. Ogólnie odpowiada to sytuacji modelowania 1 pacjenta w horyzoncie dożywotnym (tak

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>konstruowane są modele chorób przewlekłych).</p> <p>W odniesieniu do szczepień stosuje się modele populacyjne (przekrojowe), aby możliwe było: (1) uwzględnienie aktualnej epidemiologii choroby zakaźnej (np. udział poszczególnych serotypów pneumokoków. W perspektywie kilkudziesięciu lat – jak ma to miejsce w modelach chorób przewlekłych - na pewno ulegnie znacznym zmianom.); (2) uwzględnienie efektu pośredniego szczepień (tzw. herd immunity) na populację nie zaszczepioną.</p> <p>Efekty zdrowotne i koszty w modelu zliczane są dla wszystkich grup wiekowych Polaków od momentu urodzenia. Dopiero zastosowanie modelu populacyjnego daje możliwość odzwierciedlenia w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywalnymi technologiami, w tym efektu pośredniego szczepień.</p> <p>Warto podkreślić, iż niniejszy model ekonomiczny został wykorzystany m.in. w ocenie efektywności ekonomicznej szczepionki PCV-13 w narodowych programach szczepień w Grecji, Niemczech, Holandii, Dani oraz Szwecji."</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak/Nie	<p>Nie przedstawiono metodyki szacowania kosztów z perspektywy pacjenta.</p> <p>Brak uwzględnienia kosztów powikłań ZOMR.</p> <p>Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego dla kosztów ZOMR: „Brak uwzględnienia kosztów powikłań ZOMR wpływa na zmniejszenie efektywności szczepionki PCV-13, jednak ze względu na małą liczbę zdarzeń, wpływ ten nie powinien być znaczący.”</p>
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie	Brak uzasadnienia do wyboru użyteczności stanów zdrowia
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak/Nie	<p>Założenia, które wnioskodawca przyjął w analizie podstawowej – tj. poziomną odpłatności szczepionki Prevenar 13 [redacted] oraz wyszczepialność na poziomie 90% jest mało prawdopodobne do realizacji, w przypadku wejścia na listę leków refundowanych preparatu Prevenar 13. Bardziej prawdopodobne wydają się założenia przedstawione w analizie wrażliwości – tj. zmiana odpłatności szczepionki [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

* parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)
 ** nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidacje modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Uwagi AOTM:

W Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w załączniku 1a zmianie uległa wycena punktowa oraz sposób określenia „A87 Inne choroby układu nerwowego” z 31 pkt na: „A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.” 31 pkt; „A87B Inne choroby układu nerwowego < 18 r.ż.” 36 pkt.

W modelu wnioskodawcy do obliczeń kosztów szczepionek wykorzystano odsetek pacjentów spośród całkowitej ludności Polski (dane GUS za 2012 rok), w wieku >1 r.ż. tj. 0,98%. Odsetek pacjentów w wieku <2 lat (wiek zgodny z wnioskiem refundacyjnym) wynosi 2,01%.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

[Redacted text block]

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

*zaoszczędzone QALY / LY dzięki szczepieniu Prevenar 13

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

*Cena zbytu netto za dawkę

Cena progowa to cena zbytu netto przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Zgodnie z zapisami art. 13 ust 3 ustawy o refundacji Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm) cena progowa powinna być liczona w odniesieniu do technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 1-rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki **Prevenar 13** z **brakiem szczepienia** oraz z szczepionką **Synflorix** wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. m.ż. do 2 lat – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), decyzji o wprowadzeniu finansowania szczepionki PCV-13 (Prevenar 13) w ramach refundacji aptecznej. Refundacją apteczną miałyby zostać objęte nowonarodzone dzieci w wieku do ukończenia 2 roku życia, niekwalifikujące się do programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka (dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku spełniające określone warunki). Szczepienia w ramach refundacji aptecznej nie miałyby charakteru obowiązkowego, a podstawowym zalecanym schematem szczepień byłby schemat 3 + 1 (cykl szczepień rozpoczynany do 6. miesiąca życia).

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Prevenar 13 jest wskazany w:

- czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia;
- czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej wywołanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Populacja docelowa wskazana we wniosku dla ocenianej technologii obejmuje nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku do ukończenia 2. roku życia, nie kwalifikujące się do programu szczepień w grupach ryzyka. Zakłada się, że dzieci będą rozpoczynały szczepienie do 6. miesiąca życia.

Wielkość populacji docelowej obejmującej wszystkie osoby w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano w oparciu o skorygowane prognozy GUS dot. liczby urodzeń w Polsce w latach 2014 – 2028 (ok. 380 tys. dzieci w 2014 roku, do ok. 269 tys. dzieci w 2028 roku.).

Według wnioskodawcy w 1. roku funkcjonowania refundacji preparatu Prevenar 13, ze szczepień w ramach refundacji aptecznej mogłoby skorzystać ok. 252 tys. dzieci. W kolejnych latach, liczba szczepionych dzieci będzie maleć – do ok. 302 tys. w 2015 roku i ok. 208 tys. w 2028 roku. Dalsze 37,6 tys. dzieci będzie korzystało ze szczepionki w ramach szczepień w grupach ryzyka, finansowanych bezpośrednio z budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Tabela 51. Schemat dawkowania szczepionki Prevenar 13 u dzieci do ukończenia 2. roku życia, w zależności od wieku rozpoczęcia szczepień – dane wnioskodawcy w oparciu o ChPL

Wiek rozpoczęcia szczepień	Dawkowanie	Całkowita liczba dawek
Niemowlęta 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. a 15. miesiącem życia.	4 (3 + 1)
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.	3 (2 + 1)
Dzieci w wieku 12-23 miesięcy	Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesiące pomiędzy dawkami	2

Komentarz AOTM

Zgodnie z ChPL Prevenar 13 w populacji niemowląt w wieku do 6. miesiąca życia również stosuje się dwudawkowy cykl szczepienia. „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 trzeciej (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia”.

W analizie wpływu na budżet przyjęto ograniczenie dotyczące rozpoczęcia szczepień dzieci w populacji ogólnej do 6. miesiąca życia, natomiast populacja z wniosku refundacyjnego to nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Konsekwencją braku zapisu „rozpoczęcia szczepień dzieci w populacji ogólnej do 6. miesiąca życia” we wniosku refundacyjnym, może być niedoszacowanie populacji docelowej (nieuwzględniono populacji dzieci >6 miesiąca życia).

Tabela 52. Wielkość sprzedaży dawek PCV-13 w 2013 i 2014 roku

Rok	2013*	2014**
Liczba dawek PCV-13	68 780	169 391
Łączny koszt zakupu PCV-13 [PLN]	9 552 777	-

*Liczba oraz koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych dzieci narażonych w sposób szczególny na zakażenie w roku 2013. Źródło: Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia; stan na dzień 31.12.2013 r.) ** Na podstawie planu zamówień publicznych na rok 2014 Źródło: Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 15-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2014 – 2028.

Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad niemowlętami w wieku do ukończenia 2 roku życia w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz nowy”).

W ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono następujące parametry medyczne związane z zapobieganiem zakażeniom *S. pneumoniae*:

- stosowanie produktu Prevenar 13 (PCV13) w schemacie dawkowania 3+1,
- wyszczepialność docelowa,
- wyszczepialność w 1. roku refundacji,
- dynamika pojawiania się efektu odporności zbiorowiskowej.

W scenariuszu istniejącym przyjęto założenie o utrzymaniu obecnego stanu, tj. finansowania z budżetu NFZ szczepień PCV-13 w grupach wysokiego ryzyka, bez wprowadzenia refundacji aptecznej szczepionki PCV 13. Liczbę zaszczepionych obliczono na podstawie danych producenta o zużyciu szczepionek w grupach wysokiego ryzyka w latach 2008 - 2013. Zakładano, że w latach 2014 - 2028 Ministerstwo Zdrowia będzie kupowało liczbę szczepionek na poziomie z roku 2013, to jest 112 700 dawek szczepionek

przeciwpneumokokowych rocznie (w tym 68 780 dawek szczepionki Prevenar 13), co będzie równoznaczne z zaszczepieniem ok. 37 567 dzieci (w tym ok. 22 927 szczepionką Prevenar 13; przy założeniu średniej liczby 3 dawek szczepionki na dziecko).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

a) scenariusz najbardziej prawdopodobny, zakładający:

- wprowadzenie refundacji aptecznej szczepionki PCV-13 dla dzieci w wieku do 2 r.ż. nie kwalifikujących się do obowiązkowych szczepień dzieci z grup ryzyka ([REDACTED]),
- pozostawienie programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka w obecnej postaci (na poziomie z roku 2013),
- określenie wielkości populacji w kolejnych latach na podstawie zmodyfikowanych danych GUS,
- uwzględnienie odsetka dzieci zaszczepionych do 2013 roku,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

b) scenariusz minimalny, zakładający:

- pozostawienie programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka w obecnej postaci, ale wielkość w oparciu o „Plan zamówień publicznych na rok 2014” Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

c) scenariusz maksymalny, zakładający:

- pozostawienie programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka w obecnej postaci (na poziomie z roku 2013),
- wzrost wielkości populacji w kolejnych latach na podstawie zmodyfikowanych danych GUS,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono:

- wyniki analizy przy uwzględnieniu alternatywnego sposobu finansowania wnioskowanej technologii – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego:

- Koszty szczepionki PCV-13 w refundacji powszechnej
- Koszty zakupu szczepionki PCV-13 w programie szczepień w grupach ryzyka
- Koszty zakupu szczepionki PHiD-CV w programie szczepień w grupach ryzyka
- Wydatki na podanie szczepionki
- Koszty medyczne związane z zakażeniami pneumokokowymi

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

Koszt zakupu szczepionki Prevenar 13 na potrzeby realizacji programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka określono na podstawie wyników przetargów organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Przyjęto cenę zaakceptowaną przez Ministra Zdrowia w ostatnim udzielonym zamówieniu (ZZP-46/13). Zamówienie ZZP-46/13 opiewało na dostawę 10 000 dawek szczepionki skoniugowanej przeciwko pneumokokom dla dzieci, kompatybilnej ze szczepionką 13 walentną – PCV13 do kontynuacji szczepień. Wartość udzielonego zamówienia wyniosła 1 388 888,89 zł netto, co odpowiada cenie zbytu netto za dawkę 138,89 zł oraz cenie z VAT (8%) – 150,00 zł za dawkę.

Koszt zakupu szczepionki Synflorix na potrzeby realizacji programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka określono na podstawie wyników przetargów organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Przyjęto cenę zaakceptowaną przez Ministra Zdrowia w ostatnim udzielonym zamówieniu (ZZP-16/13). Zamówienie ZZP-16/13 opiewało na dostawę 40 490 dawek szczepionki skoniugowanej przeciwko pneumokokom dla dzieci. Wartość udzielonego zamówienia wyniosła 3 749 074,07zł netto, co odpowiada cenie zbytu netto za dawkę 92,59 zł oraz cenie z VAT (8%) – 100,00 zł za dawkę.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Zakładaliśmy, że przy tak sformułowanym wskazaniu refundacyjnym, rodzice dzieci będą wybierali możliwość jak najszybszego rozpoczęcia szczepień (w 1. półroczu życia dziecka), co wiąże się z: (A) największymi korzyściami medycznymi, (B) założeniem największej z możliwych potrzebnej liczby dawek – 4. Założenie to jest założeniem konserwatywnym – szacujemy największe możliwe wydatki NFZ (w kontekście zastosowania liczby dawek)”.

„Nieodłącznym źródłem niepewności w niniejszej analizie jest prognoza urodzeń. Jak dokładnie omówiono, w ostatnich latach liczba empiryczna liczba urodzeń jest mniejsza od szacowanej przez GUS w prognozie ludności na lata 2008 – 2035 (o ok. 5%). W długim horyzoncie czasowym te liczby również mogą się różnić. Należy podkreślić, że ogólna tendencja nie powinna się zmienić, a wskazuje na znaczną stopniową redukcję liczby urodzeń: od ok. 400 tys. rocznie, do poniżej 300 tys. rocznie. Wpłyne to na stopniową, ale znaczną, redukcję wydatków płatnika na refundację szczepionki”.

„Jest bardzo prawdopodobne, że w analizowanym okresie czasu zostaną zarejestrowane i staną się dostępne nowe szczepionki przeciwko pneumokokom. Konkurencja cenowa między producentami powinna doprowadzić do redukcji ceny szczepionki i w konsekwencji – mniejszych wydatków budżetowych na zakup szczepionki. Jednocześnie, większe pokrycie serotypów oferowane przez nowe szczepionki, powinno doprowadzić do dalszego wzrostu oszczędności. Efekty te są wysoce prawdopodobne, ale ich wielkość i czas wystąpienia skrajnie trudne do oszacowania.”



„Jednym ze znaczących ograniczeń analiz ekonomicznej i wpływu na budżet jest uproszczone potraktowanie analizy kosztów. Ze względu na brak polskich doniesień o kosztach powikłań inwazyjnej choroby pneumokokowej, pominięto wiele istotnych pozycji kosztowych: koszty rehabilitacji po wszczęciu implantu ślimakowego, koszty reimplantacji lub wymiany procesora mowy, koszty aparatów słuchowych, terapii logopedycznej, specjalnych programów rehabilitacyjnych i edukacyjnych dla dzieci z powikłaniami neurologicznymi, upośledzeniem umysłowym, utratą słuchu, koszty leków przeciwpadaczkowych. Wszystkie powyższe pominięcia kosztów są ograniczeniem istotnym, ale stanowią założenia konserwatywne”.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy uwzględnić ograniczenia prognozy GUS dot. liczby urodzeń w Polsce w latach 2014 – 2028, na podstawie której szacowano populację docelową. Należy przypuszczać, że faktyczna liczba urodzeń będzie mniejsza od szacowanej przez GUS.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 15-letni horyzont czasowy. Wnioskodawca przyjął długi horyzont czasowy analizy, ze względu na: stopniowe osiąganie docelowej wyszczepialności, stopniowe ujawnianie się bezpośrednich efektów medycznych, stopniowe ujawnianie się efektu odporności pośredniej, zmiany liczby urodzeń w kolejnych latach.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	W zależności od interpretacji częstości dawkowania wnioskowanej technologii lekowej (4 dawki w okresie 13 miesięcy) wnioskowaną technologię lekową można zakwalifikować do kategorii dostępności dla świadczeniobiorcy na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> • 30% wysokości limitu finansowania w przypadku rozważenia 13-sto miesięcznego podawania wnioskowanej technologii (dłuższego niż 30 dni), • 50% wysokości limitu finansowania w przypadku rozważenia 4- dniowego podawania wnioskowanej technologii (nie dłuższego niż 30 dni). Podmiot odpowiedzialny założył kwalifikację szczepionki Prevenar do odpłatności – [redacted] Według Wnioskodawcy: [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny dla produktu Prevenar 13 wnioskuje o refundację szczepionki z utworzeniem odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/NIE	Pominięto koszty inwazyjnej choroby pneumokokowej i jej powikłań. Według Wnioskodawcy brak polskich doniesień o kosztach powikłań inwazyjnej choroby pneumokokowej.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

Walidacje modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Komentarz AOTM

W Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w załączniku 1a zmianie uległa wycena punktowa oraz sposób określenia „A87 Inne choroby układu nerwowego” z 31 pkt na: „A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.” 31 pkt; „A87B Inne choroby układu nerwowego < 18 r.ż.” 36 pkt.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	38 511 824 (w tym dzieci od 6. tygodnia do 17. roku życia -7 202 273)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 379 731 dzieci w 2014 roku Rok 2: 373 056 dzieci w 2015 roku Rok 15: 268 774 dzieci w 2028 roku
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Ok. 33 000 dzieci w ramach szczepień w grupach ryzyka oraz w ramach samorządowych programów zdrowotnych (w oparciu o dane za 2013 rok).
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	Rok 1: 37 567 Rok 2: 37 567

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

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

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Prevenar 13 stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku do ukończenia 2 roku życia, niekwalifikujące się do programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa, [Redacted]) wyniosą ok.:

[Redacted text block]

[Redacted] wydatki z budżetu NFZ ponoszone tytułem finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa, [Redacted]) wyniosą ok.:

[Redacted text block]

Natomiast [redacted] wydatki z perspektywy pacjenta na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, osobna grupa limitowa, [redacted]) wyniosą ok. [redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

1. Oszczędności wynikające z wprowadzenia [redacted]

[redacted]. Wymienione leki stosowane są w ramach programu lekowego (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). Wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Tabela 63. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 65. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>KOROUN 2011 - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego 2011</p>	<p>Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego</p>	<p>PCV13 (Prevenar13) PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywoływanych przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt i dzieci od 6 tygodnia do 5. r.ż. Podstawowy, zalecany przez producenta, ACIP (Komitet Doradczy ds. Programu Szczepień Ochronnych) i Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) schemat szczepienia przedstawiono poniżej. Zalecany schemat szczepienia PCV13: 6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. 24 – 59 m.ż. (5 lat) Jedna dawka szczepionki PCV13. W przypadku, gdy PCV13 jest podawana w ramach powszechnych szczepień wszystkich niemowląt, czyli populacyjnych, można alternatywnie rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia (2+1). Pierwsza dawka może być podana od 2 m.ż., druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki przypominającej zaleca się pomiędzy 11 i 15 m.ż. Ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z PCV10 na PCV13 nie zaleca się zmiany szczepionki PCV10 na PCV13, na żadnym etapie realizacji cyklu szczepień. Trzydawkowy schemat szczepienia przeciw pneumokokowemu. W związku z wysokim kosztem szczepienia w zalecanym dotychczas schemacie czterodawkowym PCV7 oraz pojawiającymi się niekiedy trudnościami w dostępie do szczepionki, w niektórych krajach zostały przeprowadzone badania nad zmodyfikowanym schematem obejmującym jedynie 3 dawki (w 3, 5 i >12 m.ż.). Istnieją dowody naukowe, że schemat trzydawkowy zapewnia równie skuteczną ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym, jak czterodawkowy. Podsumowując można stwierdzić, że szczepienie szczepionkami PCV10 i PCV13 w schemacie trzydawkowym u dzieci, które rozpoczynają</p>
<p>Polska</p>	<p>Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia 2010</p>	<p>Pediatriczny zespół ekspertów przy Ministrze Zdrowia zaleca stosowanie szczepionki PCV-13 w okresie wycofywania szczepionki PCV-7. Zalecane schematy szczepień: a) dzieci od 6 tyg. do 6 m.ż.: schemat 3+1 lub schemat 2+1 w ramach powszechnym szczepień wszystkich dzieci b) schemat przejścia ze szczepionki PCV-7 na PCV13: dzieci w wieku 12-23 miesięcy, które nie otrzymały dwóch dawek szczepionki Prevenar 13 jako niemowlęta, powinny otrzymać jedną dawkę szczepionki, aby zakończyć cykl szczepienia dla 6 dodatkowych serotypów. c) dzieci z grup ryzyka: dzieci z grup ryzyka, które otrzymały pełny cykl szczepień PCV7 po upływie co najmniej 2 miesięcy od ostatniej dawki PCV7, powinny otrzymać jedną dawkę uzupełniającą PCV13. d) zastosowanie PCV13 u dzieci przyjmujących PHiD-CV: nie zaleca się zmiany szczepionki PHiD-CV na PCV13 w żadnym momencie realizacji podstawowego cyklu szczepień.</p> <p>PZE: Priorytetowe zmiany w programie szczepień ochronnych na lata 2011-2012 Konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.. Do czasu ich wprowadzenia Zespół proponuje ustalić wskazania do szczepień obowiązkowych, skoniugowaną 10- lub 13-walentną szczepionką dostępną aktualnie na rynku, u dzieci: 1) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. a) po urazach i z wadami OUN przebiegającymi z wyciekami płynu m-r b) zakażone HIV c) po przeszczepieniu szpiku, przed lub po przeszczepieniu narządów wewn. lub wszczepieniu implantu ślimakowego 2) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. chorujące na: a) przewlekłe choroby serca b) schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną c) asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		immunosupresyjnym d) przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy e) pierwotne zaburzenia odporności f) choroby metaboliczne, w tym cukrzycę g) przewlekłe choroby płuc 3) dzieci od 2 mies. ż. do ukończenia 1. r.ż. urodzone przed ukończeniem 37 tyg. ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g
Polska	Stowarzyszenie Parasol dla życia 2014	-Grupa ekspertów rekomenduje wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom u wszystkich dzieci poniżej 2. roku życia. -W przypadku ewentualnej decyzji Ministra Zdrowia o objęciu refundacją szczepionek przeciwko pneumokokom, utworzenie dla szczepionki 10-walentnej i 13-walentnej oddzielnych grup limitowych. -Zalecenie dotyczące stosowania szczepionki 13-walentnej: „Wyniki badań potwierdzają wyższą skuteczność terapeutyczną szczepionki 13-walentnej nad 10-walentną. Rozwiązanie takie zapewni zwiększenie dostępności do skutecznej profilaktyki, szczególnie dla szczepionki o wyższej skuteczności terapeutycznej”.
Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	Australijski informator o szczepieniach	Rekomenduje się zaszczepienie wszystkich dzieci w pełnym schemacie. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, jednak dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.
World Health Organization (WHO), 2012	Stanowisko WHO odnośnie szczepień przeciwko pneumokokom	Zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczepienia i terminowości dawek.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 66. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC 2013 Nowa Zelandia	Krajowy schemat szczepień Nowa Zelandia	Z dniem 1 lipca 2014 r. 10 walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13. Od 1 października szczepionka Synflorix zostaje wycofana z refundacji.
Australian Government, Department of Health and Ageing 2011	Childhood Pneumococcal Immunisation	Australijski rząd rekomenduje stosowanie szczepionki Prevenar 13 u dzieci < 5 roku życia. Dawki szczepionki podawane są w 2,4 i 6 miesiącu życia. Dawka uzupełniająca podawana w 12 miesiącu życia. Dzieci, które otrzymały pierwszą lub drugą dawkę szczepionek PCV7/PCV13 zakończą leczenie szczepionką PCV13.
HAS 2010 Komitet Przejrzystości	Prevenar 13	Komitet zaleca Prevenar 13 do włączenia na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem harmonogramów szczepień w populacji rekomendowanych przez <i>Haut Conseil de la santé publique</i> . Rekomendowane jest stosowanie szczepienia Prevenar 13 w schemacie 2+1 u dzieci zdrowych i w schemacie 3+1 u dzieci urodzonych przedwcześnie i dzieci z grup wysokiego ryzyka.
PBAC 2010 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	Prevenar 13	PBAC rekomenduje włączenie szczepionki PCV13 do narodowego programu szczepień w celu zapobiegania IChP. Szczepionka ma zastąpić dotychczas stosowaną szczepionkę PCV7. U dzieci zdrowych zaleca się podawanie szczepionki w schemacie 3+0 natomiast u dzieci z grup wysokiego ryzyka w schemacie 3+1.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Prevenar 13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	KORUN 2011	+			-
	Polska	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia 2010	+			-
	Polska	Komentarz ekspertów do PSO na 2014	+			
	Polska	Stowarzyszenie Parasol dla życia 2014	+			
	Australia	ATAGI 2013	+			-
	World Health Organization	WHO 2012	+			Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczenia i terminowości dawek.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2013		+		Z dniem 1 lipca 2014 r. 10 walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień.
	Australia	Australian Government, Department of Health and Ageing 2011	+			Australijski rząd rekomenduje stosowanie szczepionki Prevenar 13 u dzieci < 5 roku życia. Dawki szczepionki podawane są w 2, 4 i 6 miesiącu życia. Dawka uzupełniająca podawana w 12 miesiącu życia. Dzieci, które otrzymały pierwszą lub drugą dawkę szczepionki PCV7/PCV13 zakończą leczenie szczepionką PCV13.
	Francja	HAS 2010	+			Komitet zaleca Prevenar 13 do włączenia na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem harmonogramów szczepień w populacji rekomendowanych przez Haut Conseil de la santé publique
	Australia	PBAC 2010		+		PBAC zaleca stosowanie szczepionki Prevenar 13 w ramach rozszerzenia cyklu szczepień PCV7. Po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia PCV7 rekomenduje się podanie PCV13 jako dawki uzupełniającej między 12-23 m.ż.




11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 69. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu Prevenar 13 we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej</p>	<p>Kluczowymi aspektami w podejmowaniu decyzji o finansowaniu szczepionki ze środków publicznych powinny być: sytuacja epidemiologiczna oraz właściwości szczepionki. W przypadku szczepionek przeciwko pneumokokom, zgodnie z dyrektywą WHO z 2012 r., przy prowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom należy się kierować m.in. aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju, w tym wypadku w Polsce. Analizując polską sytuację epidemiologiczną kluczowe są dane odnoszące się do grupy wiekowej poniżej 2 r.ż., gdyż ta grupa najmłodszych dzieci jest najbardziej narażona na zachorowanie na IChP i jej powikłania. Wg najnowszych danych KOROUN (2013) szczepionka 13-walentna pokrywa 81,6% przypadków IChP w tej grupie wiekowej, natomiast PHiD-CV 61,3%. Oznacza to, w praktyce, że stosując szczepionkę PCV13 można zapobiec aż 20% przypadków IChP więcej niż przy zastosowaniu PHiD-CV. Szczepionka PCV13 pokrywa aż 95% szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci < 5. r.ż., natomiast PHiD-CV jedynie 53%, a więc prawie o połowę mniej. Jak wykazały analizy epidemiologiczne przeprowadzone przez zespół KOROUN już w 2010 r. (w porównaniu z latami 2006-2009) obserwowaliśmy w Polsce narastającą liczbę izolatów niewrażliwych na penicylinę, czemu towarzyszył bardzo często brak wrażliwości na inne antybiotyki, co w znacznym stopniu utrudnia terapię zakażeń pneumokokowych. Najwięcej zakażeń tymi wielolekoopornymi izolatami występuje właśnie u dzieci < 2. r.ż. (Polskie Merkurium Lekarski, 2011). PCV13 pokrywa także 100% szczepów pneumokoków niewrażliwych na erytromycynę w grupie < 5 r.ż., natomiast PHiD-CV jedynie 55%. Warto również podkreślić, że wnioskowana technologia jako jedyna zabezpiecza przed zachorowaniami wywołanymi przez inwazyjny i wielolekooporny serotyp 19A. PCV13 jest szczepionką o udowodnionej skuteczności we wszystkich, zarejestrowanych wskazaniach (IChP), nieinwazyjne zapalenie płuc, OZUŚ), zarówno w schemacie 3+1, jak i 2+1. Jest to również szczepionka wpływająca na redukcję nosicielstwa (jest to kluczowy etap w patofizjologii IChP). Warto tu wspomnieć o polskich doświadczeniach. Jest to również niezbędny element, tzw. efektu populacyjnego, czyli ochrony osób nieszczepionych. Dane na temat skuteczności PCV13 pochodzą również z Polski. W Kielcach, gdzie od 2006 r. decyzją Rady Miasta, wszystkie dzieci</p>	<p>-</p>	<p>Ze względu na konieczność zapewnienia dzieciom (0-2 r. ż.) możliwie szerokiego zabezpieczenia przed IChP, istnieje pilna potrzeba finansowania szczepień przeciw pneumokokom ze środków publicznych. Jednocześnie mając na uwadze istotną różnicę pomiędzy dostępnymi na rynku szczepionkami, rekomenduję finansowanie szczepionki trzynastowalentnej, która jako jedyna gwarantuje najszersze z dostępnych pokrycie serotypowe, ma udowodniony efekt populacyjny, a zatem finansowanie tego produktu będzie miało pozytywny wpływ nie tylko na zaszczepioną populację dzieci od 0 do 2 roku życia, ale także na całą populację, w tym osoby po 50 roku życia oraz noworodki poniżej 6 tygodnia życia szczególnie narażone na zakażenia pneumokokowe. PCV13, która jest kontynuacją stosowanej od 2000 r. PCV7 (ten sam kod ATC), ma rekomendacje światowych agencji rządowych oraz gremiów eksperckich (CDC, ACIP, AAP) a także PZE ds. PSO - zespołu doradczego przy Ministrze Zdrowia. W mojej opinii wprowadzenie finansowania szczepionek pneumokokowych powinno być równoznaczne z zapewnieniem równego dostępu do refundowanych produktów. Biorąc zatem pod uwagę wyższą skuteczność szczepionki 13-walentnej w porównaniu do szczepionki 10-walentnej, produkty te powinny być traktowane odrębnie i finansowane w ramach osobnych grup limitowych. Podkreślenia wymaga również kwestia całkowitej refundacji szczepionek. Brak współpłacenia pacjenta za lek ma w tym wypadku kluczowe znaczenie w występowaniu efektu populacyjnego, który przyczyni się nie tylko do redukcji zachorowań na IChP w całej populacji naszego kraju, lecz również przyniesie znaczące oszczędności dla budżetu państwa.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>szczepione były PCV7, a od 2010 r. szczepionka 13-walentną, obserwujemy efekty tych szczepień. W 2012 r, a więc w dwa lata po wprowadzeniu tam powszechnych szczepień PCV13, odnotowano 96,5% spadek zapadalności na zapalenie płuc w grupie dzieci < 2. r.ż. Istotną statystycznie redukcję zapadalności na zapalenie płuc odnotowano także w grupach wiekowych nie szczepionych PCV13 (efekt populacyjny): 66,5% w grupie 65+, 30,8% w grupie 30-49 lat i 56,8% w grupie wiekowej 50-64 lata. W tym samym czasie, w Ostrowcu Świętokrzyskim, gdzie nie prowadzi się powszechnych szczepień przeciw pneumokokom, zapadalności na zapalenie płuc w analizowanych grupach była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do Kielc (dr Patrzalek, doc. Albrecht, wykład podczas konferencji PTW, Lublin, 2013 r.). Na podstawie doświadczeń z Kielc wiemy także, że PCV13 ma istotny wpływ na nosicielstwo. W grupie dzieci zaszczepionych PCV13 jedynie 6,5% było nosicielami serotypów charakteryzujących się brakiem wrażliwości na penicylinę, podczas gdy grupa dzieci nieszczepionych, w Ostrowcu Świętokrzyskim, była skolonizowana aż 50% tymi izolatami (różnica jest istotna statystycznie). Ponadto, w praktyce oznacza to, że dzieci nieszczepione, w Ostrowcu Świętokrzyskim, mają istotnie statystycznie wyższe ryzyko zachorowania na IChP wywołana przez taki izolat. Mało tego, dzieci zaszczepione pełnym schematem PCV13 w Kielcach jedynie w 5% były nosicielami serotypów szczepionkowych, natomiast w Ostrowcu Świętokrzyskim u 57% wyhodowano izolat o serotypie szczepionkowym z jamy nosowogardłowej.</p>		

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) ma charakter uogólniony, będący najczęściej następstwem rozsiewu krwiopochodnego, stanowi zagrożenie życia i może mieć trudne do leczenia postacie posocznicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, inwazyjnego zapalenia płuc z bakteriami, zapalenia stawów, kości, wsierdza lub otrzewnej.</p> <p>Pneumokokowe zakażenia inwazyjne charakteryzują się występowaniem poważnych powikłań i wysoką śmiertelnością. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 14,5 mln dzieci poniżej 5 r.ż. choruje rocznie na świecie na IChP, a blisko 1 mln dzieci w wieku od 1 do 59 m.ż. rocznie umiera z ich powodu.</p> <p>Największa zapadalność na IChP u dzieci występuje w wieku 0-2 r.ż. i w Polsce wynosi ona 19/100 000, a w przedziale wiekowym od 0 do 5 r.ż. wynosi 17,6/100 000.</p> <p>Zakażenia wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> są także wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 r.ż. wśród infekcji, którym można zapobiegać przez szczepienia.</p> <p>Serotyp 19A bardzo często wywołuje ciężką IChP, jest także odpowiedzialny za ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) i nosicielstwo.</p> <p>Wg danych publikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny w Warszawie w roku 2012 odnotowano na terenie Polski 436 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej, z czego hospitalizowano 433 pacjentów (99,3%). Zapadalność na tę chorobę wynosiła w roku 2012 1,13/100 000. W roku 2011 zarejestrowano w naszym kraju 430 przypadków IChP, a zapadalność na nią kształtowała się na poziomie 1,12/100 000. Wskaźnik śmiertelności IChP w roku 2012 w grupie < 2 roku życia wyniósł 3,5, a w grupie 2-4 lat wyniósł 5,3.</p> <p>W 2010 roku zarejestrowano w 26 krajach Europy 21 565 potwierdzonych przypadków IChP, co odpowiada średniemu wskaźnikowi zachorowań 5,227/100 000. Największe zagrożenie występowało w grupie dzieci do 5 lat (9,6/100 000) oraz w grupie seniorów powyżej 65. roku życia (14,4/100 000).</p> <p>We wszystkich krajach, które prowadzą powszechne szczepienia niemowląt przeciwko zakażeniom pneumokokowym zaobserwowano korzystny wpływ tej profilaktyki na obniżenie kosztów opieki zdrowotnej, związanych z leczeniem przypadków IChP.</p> <p>Pokrycie szczepionkowe przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w Polsce u dzieci w wieku < 2 lata - grupa ryzyka IChP ze względu na wiek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka PCV13 pokrywa 81,5% przypadków IChP. • serotyp 19A (zawarty jedynie w PCV13) jest jednym z 3 serotypów 	<p>Jako lekarz prowadzący od blisko 20 lat codziennie czynną profilaktykę chorób zakaźnych nie znajduję podstaw do braku współfinansowanie przez Państwo kosztów zakupu szczepionki przeciwko chorobie stanowiącej realne zagrożenie dla zdrowia i życia dzieci, szczególnie z najmłodszych grup wiekowych. Bardzo pilną potrzebą jest wprowadzenie w jak najszerzej formie efektywnych i dostępnych szczepień przeciwko chorobom zakaźnym w tym zwłaszcza przeciwko pneumokokom.</p>	<p>Podtrzymując w pełni argumentację zamieszczoną w pkt. dotyczącym argumentów za finansowaniem, uważam za zasadne wprowadzenie współfinansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym w grupie dzieci do 2. roku życia.</p> <p>Jako argument przemawiający za finansowaniem profilaktyki zakażeń pneumokokowych ze środków publicznych warto przytoczyć dane z programu aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami bakteryjnymi (Active Bacterial Core Surveillance) prowadzonego przez CDC w Stanach Zjednoczonych, którym objęto 42 miliony osób w 10 stanach (PCV7 w PSO od 2000 r. do 2010 r., a od 2010 PCV13). Analiza tych danych pozwoliła wykazać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotny spadek przypadków IChP wywołanych przez nowe serotypy zawarte w szczepionce PCV13, zwłaszcza w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat, w której odnotowano istotną redukcję specyficzną dla serotypu w zakresie IChP wywołanej przez serotypy 7F (84%) i 19A (72%). • istotny spadek częstości występowania IChP wywołanej przez wszystkie serotypy w czwartym kwartale 2011 r. w porównaniu z czwartym kwartałem lata 2006-2008 (przed wprowadzeniem powszechnych szczepień PCV13) u dzieci w wieku < 5 lat - dzieci szczepione jedną dawką PCV13 po pełnym schemacie szczepienia PCV7. <p>Wg innych danych ze Stanów Zjednoczonych (Cleveland, Ohio) zebranych w badaniu, w którym porównano 3-letni okres przed wprowadzeniem szczepionki PCV13 z 3-letnim okresem po rozpoczęciu szczepień (PCV wprowadzono do PSO w 2000 r, a PCV13 w 2010 r.) stwierdzono, że występowanie dodatkowych serotypów (przypadki IChP) zawartych w szczepionce PCV13 zmniejszyło się w porównaniu z wcześniejszymi latami, co było w przeważającej mierze wynikiem spadku przypadków wywołanych przez serotyp 19A - z 31% (wszystkie izolaty) w latach 2007-2009 do 18,3% w latach 2010-2012 (p<0,0001).</p> <p>Warte przytoczenia są także dane z Niemiec dotyczące przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci i osób dorosłych zebrane w okresie 7 lat po rozpoczęciu szczepień szczepionkami PCV, ze zwróceniem uwagi na wpływ nowych serotypów zawartych w szczepionkach PCV10(1, 5, 7F) i PCV13(1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).</p> <p>Izolaty pneumokoków uzyskane od dzieci i osób dorosłych z IChP poddane serotypowaniu zostały zebrane w Referencyjnym Krajowym Ośrodku ds. Zakażeń Paciorkowcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • od lipca 2012 roku do marca 2013 roku odnotowano jedynie 14 przypadków IChP (serotypy zawarte w PCV13), w porównaniu do okresu 2009-2010, kiedy to odnotowano 45 przypadków IChP. • zaobserwowano redukcję przypadków IChP wywołanych przez serotypy zawarte w PCV13: 1 (57%), 3 (57%), 7F (85%) i 19A(60%). <p>Kolejnym argumentem są dane z Wielkiej Brytanii, gdzie po wprowadzeniu szczepień z zastosowaniem PCV13 doszło do istotnego spadku przypadków ropniaków płucnej u dzieci w wieku <15 lat.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce u dzieci < 5 r.ż., jest on również penicylino- i wielolekooporny.</p> <p>Szczepionka PCV13 pokrywa 100% serotypów Streptococcus pneumoniae opornych na penicylinę wywołujących IChP w Polsce. Nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów stwierdzono u zaledwie 6,5% dzieci, które otrzymały szczepionkę PCV13 (2+1) w Kielcach, podczas gdy w Ostrowcu Świętokrzyskim (gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom) 50,5% dzieci jest nosicielami tych szczepów.</p>		<p>O celowości stosowania szczepionki PCV13 świadczą także dane zebrane w Urugwaju:</p> <ul style="list-style-type: none"> po przejściu ze stosowania szczepionki PCV7 na stosowanie szczepionki PCV13 w 2010 r. obserwuje się stały spadek hospitalizacji z powodu zapalenia płuc ze spadkiem o 75,9% hospitalizacji z powodu zapalenia płuc potwierdzonego w RTG u dzieci w wieku < 14 lat. Co ważniejsze, spadek o 69,2% udokumentowano także w odniesieniu i powikłanego zapalenia płuc. w obserwacyjnym badaniu populacyjnym po szczepieniu z zastosowaniem PCW i PCV13 w wielu rejonach Urugwaju wykazano 44,9% spadek liczby przypadków zapaleń płuc (leczonych w szpitalach i w lecznictwie otwartym) w populacji dzieci w wieku < 2 lat. <p>O znaczeniu szczepień w profilaktyce zapaleń ucha środkowego (OZUŚ) przekonują kolejne dane z prospektywnego badania przeprowadzonego w okresie października 2010 r. i września 2011 r. w Rochester (NJ - USA) porównującego okresy powszechnych szczepień z zastosowaniem szczepionki PCW (lata 2007-09) i szczepionki PCV13 (lata 2010-11). Dane te wskazują, że szczepionka PCV13 jest skuteczna w zapobieganiu występowania ostrego zapalenia ucha środkowego i nosicielstwa w jamie nosowo-gardłowej serotypów zawartych w szczepionce.</p> <p>Następnym argumentem są dane zebrane w Izraelu, gdzie powszechne szczepienie z zastosowaniem PCV13 istotnie zmniejszyło liczbę przypadków pneumokokowego zapalenia ucha środkowego. Spadek ten był większy niż po wprowadzeniu szczepień PCW.</p> <p>Szczepienia z zastosowaniem preparatu PREVENAR 13 odgrywają także istotną rolę w redukcji nosicielstwa bakterii Streptococcus pneumoniae w jamie nosowo-gardłowej. Badania tego zjawiska prowadzone były w USA (Rochester. Boston) oraz w Izraelu i we Francji. Obejmowały one ocenę efektywności szczepień realizowanych zarówno w schemacie 3+1 jak i w schemacie 2+1.</p> <p>Efekt populacyjny szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV13 zbadano w Wielkiej Brytanii, gdzie najnowsze dane pochodzące z HPA (Health Protection Agency) wskazują na utrzymujący się spadek IChP wywołanej przez siedem serotypów zawartych w PCW i istotny spadek IChP wywołanej przez dodatkowych 6 serotypów zawartych w szczepionce PCV 13 łącznie, u dzieci w wieku 2 do 4 lat oraz u dzieci w wieku powyżej 5 lat - grupy wiekowe, w których nie przeprowadzono szczepienia z zastosowaniem szczepionki PCV 13.</p> <p>Biorąc pod uwagę podane wyżej fakty wydaje się zasadne wprowadzenie dofinansowania zalecanych szczepień pneumokokowych z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13, która z uwagi na oczywistą efektywność zapewni właściwy efekt profilaktyki IChP.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Streptococcus pneumoniae jest gram-dodatnią bakterią tlenową odpowiadającą za zakażenia inwazyjne jak i nieinwazyjne. Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) to zapalenie płuc z bakteriami, posocznica i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR). Zapadalność na IChP w Europie waha się od 10 do 100 przypadków na 100 000 mieszkańców. Streptococcus pneumoniae może odpowiadać również za łagodniejsze postaci zakażeń, które występują nieporównywalnie częściej niż IChP, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zatok, oskrzeli czy zapalenie płuc przebiegające bez bakteriemii.</p> <p>Na IChP najbardziej zagrożone są dzieci poniżej 2. roku życia z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy. Najwięcej zachorowań i zgonów występuje w skrajnych grupach wiekowych, tzn. u dzieci poniżej 2. roku życia i osób powyżej 65. roku życia. Szacunkowe dane w Polsce z 2010 roku pokazują, iż rocznie w naszym kraju zapada na IChP 25 razy więcej dzieci w porównaniu z danymi z badania przeprowadzonego w latach 2003-2004, tj. od 11 666 do 14 565 dzieci, z których od 28 do 71 umiera.</p> <p>Głównym czynnikiem zjadliwości szczepów Streptococcus pneumoniae jest otoczka wielocukrowa, występująca prawie we wszystkich izolatach. Jej budowa, a co za tym idzie również właściwości antygenowe, są przedmiotem nieustających badań, ponieważ przeciwciała przeciw wielocukrom otoczki nadają odporność na zakażenia wywoływane przez pneumokoki o serotypach zawartych w szczepionce.</p> <p>Poważnym i nadal narastającym problemem, ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne, jest oporność pneumokoków na antybiotyki. Do niedawna była to głównie oporność na penicylinę, jednak obecnie coraz częściej za zakażenia odpowiadają szczepy wielooporne, u których oporności na penicylinę towarzyszyć może oporność na cefalosporyny (nawet 3. generacji), tetracykliny, makrolidy, linkozamidy, kotrimoksazol, chloramfen kol i fluorochinolony.</p> <p>Szczepienia są jedynym dostępnym sposobem zapobiegania IChP, zwłaszcza w sytuacji postępującej oporności na powszechnie stosowane antybiotyki.</p> <p>W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom nie są ujęte w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) jako szczepienia obowiązkowe, czyli finansowane ze środków publicznych z wyjątkiem grup dzieci o podwyższonym ryzyku zachorowania. W związku z tym większość dzieci w Polsce nie ma dostępu do szczepień przeciwko pneumokokom, gwarantowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane (odpłatne, niefinansowane) u wszystkich dzieci natomiast szczepienia obowiązkowe (bezpłatne, finansowane) są tylko u wcześniaków (poniżej 37 tyg. życia i/lub poniżej 2500 g) oraz u dzieci z określonych grup ryzyka.</p>	<p>Brak argumentów</p>	<p>Skuteczność skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom w zapobieganiu chorobom wywołanym przez typy „szczepionkowe” jest obecnie w pełni potwierdzona. WHO jednoznacznie zaleca szczepienie małych dzieci preparatami skoniugowanymi w celu ochrony przed IChP.</p> <p>Ze względu na konieczność zapewnienia dzieciom do 2 roku życia możliwie szerokiego zabezpieczenia przed IChP oraz istotną różnicę między szczepionkami pneumokokowymi (dane KOROUN), w mojej opinii wnioskowana technologia szczepionką PREVENAR 13 gwarantuje najszersze z dostępnych pokrycie serotypowe oraz ma udowodniony efekt populacyjny.</p> <p>W Polsce dysponujemy danymi o skuteczności klinicznej szczepień w Kielcach, które były pierwszym miastem, gdzie samorząd od wielu lat przeznacza środki na szczepienia przeciwko zakażeniom pneumokokowym oraz może pochwalić się spektakularnymi wynikami w zakresie poprawy stanu zdrowia swoich mieszkańców. Polskie badanie Patrzalka i wsp., w których stosowano wnioskowaną technologię początkowo szczepionką PREVENAR 7, a następnie szczepionką PREVENAR 13, która poszerzyła ochronę o 6 kolejnych serotypów, już w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień wykazały u dzieci do 2 lat blisko 65% redukcję hospitalizacji spowodowanych potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc, a w roku następnym spadek o dalsze 10%. Spadek ten wskazuje, że taką właśnie liczbę potwierdzonych radiologicznie zapaleń płuc u małych dzieci można z dużym prawdopodobieństwem przypisać zakażeniom. Oceniając zachorowania w populacji dorosłych wykazano, że w latach 2005-2009 nastąpił znaczący spadek zachorowań u osób do 29 r.ż., a także u osób mających powyżej 65 lat, czyli w warunkach polskich, udało się wykazać efekt populacyjny szczepień.</p> <p>Dodatkowo w 2010 roku zaobserwowano dalszy, znaczący spadek zapadalności na zapalenie płuc wśród dzieci < 2. rż. wynoszący 82,9%. Zaobserwowano także zjawisko odporności zbiorowskiej polegające na spadku zapadalności na zapalenia płuc w populacji nieszczepionej > 65. rż. o 43,5%.</p> <p>Ponadto, badanie przeprowadzone w 2013 roku wykazało, że jedynie 6,5% dzieci zaszczepionych PREVENAR 13 w Kielcach jest nosicielami opornych na penicylinę szczepów pneumokoka. Natomiast w populacji nieszczepionej (Ostrowiec Świętokrzyski), nosicielstwo tych szczepów wynosi aż 50%.</p> <p>Przykład Kielc jest potwierdzeniem faktu, iż szczepienia całej populacji to jedyna skuteczna prewencja z epidemiologicznego punktu widzenia, jak też z punktu widzenia zdrowia publicznego.</p> <p>Stosowanie szczepionki powinno być zawsze ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.</p> <p>Wyniki badań potwierdzają wyższą skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii (szczepionki PREVENAR 13) nad szczepionką PHiD-CV10 (Sinflorix).</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych od wielu lat (od rekomendacji WHO w 2008 roku) rekomenduje wprowadzenie do PSO powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich nowonarodzonych dzieci.</p> <p>W chwili obecnej szczepionka PREVENAR 13, jako jedyna szczepionka przeciwko pneumokokom obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi od 6 tygodnia życia po późną starość. Wnioskowana technologia szczepionką PREVENAR 13 zapewnia najszersze pokrycie z dostępnych na rynku produktów w tym wskazaniu, w szczególności zabezpiecza przed zachorowaniami wywołanymi przez inwazyjny i wielolekooporny serotyp 19A, gdzie ryzyko zgonu jest bardzo wysokie (PEDIATRICS, 2010; 3: 429-436), a także serotypem 3, który powoduje ciężkie inwazyjne zapalenia płuc (Pediatric Infectious Disease Journal: January 2014 - Volume 33 - Issue 1 - p 81-83).</p> <p>Wg najnowszych danych epidemiologicznych KOROUN wnioskowana technologia PREVENAR 13 pokrywa 81,6% serotypów odpowiedzialnych za IChP (dane z 31.03.2014) (http://www.koroun.edu.pl), przy 63,1% pokrycia drugą szczepionką dostępną na rynku PHiD-CV10. Ta różnica jest niezmienna od 5 lat, czyli od momentu wprowadzenia aktywnego monitoringu choroby pneumokokowej (czyli o 18,5% niższą).</p> <p>Ponadto 65,6% serotypów zawartych w szczepionce PREVENAR 13 odpowiedzialnych było za zgony we wszystkich grupach wiekowych, przy 40,6% serotypów zawartych w drugiej szczepionce dostępnej na rynku - PHiD-CV10 (czyli o 25% niższą). Oznacza to, że przy szczepieniu szczepionką PREVENAR 13 można by uniknąć zgonów u 65,6% pacjentów.</p>		<p>Dlatego przy wprowadzeniu w/w szczepionek w ramach refundacji rekomenduję utworzenie oddzielnych grup limitowych. Rozwiązanie takie zapewni zwiększenie dostępności do skutecznej profilaktyki, szczególnie dla szczepionki o wyższej skuteczności terapeutycznej.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 marca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-16321-768/JM/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Prevenar 13, kod EAN: 5909990737420 we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 03.04.2014 r., znak AOTM-OT-4350-9(3)/TT/2014 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 08.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-16324-84/JM/14, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 25.04.2013, znak MZ-PLR-460-16324-88/JM/14, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne.

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteriemia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej.

Według danych WHO i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na ICHp na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat 5,8/100 tys.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - Pneumococcal Conjugate Vaccine) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13 oraz dziesięciowalentna PHiD-CV.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia należą: szczepionki przeciwpneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca. Prevenar 13 zastąpił szczepionkę Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki Prevenar 13. Wszystkie odnalezione badania dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13. Analizę immunogenności szczepionki, przytoczono w oparciu o dokumentację rejestracyjną Prevenar 13 opublikowaną przez EMA i FDA.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po 3 dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień 3+1

Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 wyniósł od 63,5% do 99,3% w zakresie wszystkich 13 serotypów. Odsetek dzieci u których wystąpiło ochronne stężenie

przeciwciał był istotnie mniejszy wobec dwóch serotypów wspólnych (6B i 9V) w grupie osób przyjmujących PCV-13 w porównaniu z grupą osób przyjmujących PCV-7. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla trzeciego [-29,3% (95%CI: -36,2; -22,4)] z 6 serotypów zawartych tylko w PCV-13 w porównaniu do PCV-7. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi wobec pozostałych serotypów.

W badaniach dotyczących porównania średnich geometrycznych mian przeciwciał po 3 dawce szczepionki, wykazano istotną różnicę w grupie PCV-13 w porównaniu do PCV-7. W grupie przyjmującej szczepionkę PCV-13 wykazano istotnie mniejsze GMT w zakresie 3 wspólnych serotypów, 4: 0,67% (95%CI: 0,47; 0,96), dla serotypu 6B: 0,64% (95%CI: 0,44; 0,93) oraz dla serotypu 14C: 0,64% (95%CI: 0,42; 0,98). Dla pozostałych serotypów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami. W obu badaniach najwyższą średnią geometryczną mian przeciwciał odnotowano dla serotypów 9V i 14C, natomiast najniższą dla 19F. Najniższą średnią geometryczną GMT wobec serotypów zawartych w PCV-13 zaobserwowano dla serotypów 1, 3 i 5.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po dwóch dawkach cyklu podstawowego w schemacie szczepień 2+1

Ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 odnotowano u 79,6% do 98,5% dzieci wobec 10 z 13 serotypów. Niższy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał odnotowano dla 3 serotypów (6B, 23F i 3) – od 27,9% dla serotypu 6B do 73,8% dla serotypu 3. Wyższe stężenie przeciwciał zaobserwowano podczas szczepienia PCV-13 w 3. i 5. miesiącu życia w porównaniu ze szczepieniem w 2. i 4. miesiącu życia. Wzrost średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3 odnotowano po podaniu 3 dawki szczepionki.

Zarówno po cyklu podstawowym szczepienia jak i dawce uzupełniającej odnotowano wysoki odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał (ponad 90%). Najniższe średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) dla serotypów 1, 3, 5 i 19A zaobserwowano po szczepieniu podstawowym, natomiast po dawce uzupełniającej średnie geometryczne mian przeciwciał aktywnych biologicznie były najniższe dla serotypów 1, 3 i 19F.

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 przed podaniem dawki uzupełniającej

Odpowiednio dla 4 serotypów: 4, 9V, 18C i 23F zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych przed podaniem dawki uzupełniającej. Dla serotypu 19A odnotowano najwyższy odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów dodatkowych przed podaniem dawki uzupełniającej a najniższy natomiast dla serotypu 3 (od 14% do 34%). Dla wszystkich dodatkowych serotypów zaobserwowano spadek średnich geometrycznych stężeń, który najniższy był dla serotypu 3. Przejściowy spadek odsetka dzieci, u których utrzymane było ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 zaobserwowano przed podaniem dawki uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wobec serotypów było porównywalne pomiędzy grupami jednak nadal najniższe odnotowano dla serotypu 3. Dla wszystkich wspólnych serotypów w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 odnotowano porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej. Jeżeli chodzi o dodatkowe serotypy najniższe miano aktywnych biologicznie przeciwciał odnotowano dla serotypów 1, 3, i 5 oraz 19A. Średnie geometryczne mian przeciwciał miesiąc po otrzymaniu dawki uzupełniającej były wysokie dla wszystkich wspólnych serotypów i niższe dla kilku serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 (1, 3 i 5).

Immunogenność Prevenar 13 vs. PCV-7 po podaniu dawki uzupełniającej

Silną odpowiedź immunologiczną zaobserwowano po dawce uzupełniającej szczepionki PCV-13 – odnotowano wyższe stężenie przeciwciał niż po podstawowym cyklu szczepienia dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy schematem 2+1 a 3+1. Indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał wobec wspólnych serotypów była podobna w obu grupach dzieci przyjmujących szczepionkę i wyniosła co najmniej 95%. U 98% dzieci wystąpiła odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów. W grupie osób przyjmujących szczepionkę PCV-13 w porównaniu do grupy PCV-7 zaobserwowano istotnie mniejszą średnią geometryczną mian przeciwciał aktywnych biologicznie dla 4 wspólnych serotypów (9V, 14, 18C i 23F). Pod względem dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, zaobserwowano silną odpowiedź po dawce uzupełniającej dla serotypów 7F i 6A, podczas gdy najniższą dla serotypów 1, 3 i 5.

Skuteczność praktyczna Prevenar 13

Stosowanie szczepionki PCV-13 wiąże się z redukcją występowania dodatkowych serotypów o 74% (27 do 7). Dowiedziono, że szczepionka PCV-13 zmniejsza liczbę przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc o 16% u dzieci w wieku do 15 lat oraz o 32% ($p < 0,001$) u dzieci poniżej 2 roku życia w okresie szczepienia wyłącznie PCV-13 w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki. U dzieci z zapaleniem płuc

w wieku do ukończenia 2 roku życia, zaobserwowano redukcję serotypu 19A (drugi co do częstości występowania) na poziomie 88% po zastąpieniu PCV-7 przez PCV-13.

W Norwegii, wprowadzenie 7-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) w ramach programu szczepień ochronnych u dzieci w 2006 r., znacznie zmniejszyło częstość występowania IChP we wszystkich grupach wiekowych. U dzieci redukcja częstości występowania IChP spadła z poziomu 77/100 tys. w 2005 r. do 20/100 tys. w 2010 r. oraz do 8,1/100 tys. w roku 2012. Występowanie IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe PCV-13 zostało całkowicie wyeliminowane z 10/100 tys. w 2010 do 0/100 tys. w 2012 u dzieci w wieku do 2 roku życia. Po 1,5 roku od wprowadzenia szczepionki PCV-13 odnotowano redukcję częstości przypadków IChP spowodowanych przez serotypy szczepionkowe [25% (IRR=0,75; 95%CI: 0,60; 0,90)]. Po zmianie szczepionki 7-walentnej na 13-walentną w 2011 roku, występowanie serotypu 19A zostało zredukowane do zera. Od momentu wprowadzenia szczepionek pneumokokowych w ramach narodowego programu szczepień wykazano redukcję występowania IChP w populacji < 5 r.ż., jak również w grupie pacjentów ≥ 5 r.ż. Zamiana szczepionki PCV-7 przez PCV-13 wiąże się ze zmniejszeniem zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych. Wskazuje to na wysoką efektywność szczepionek 7- i 13-walentnej również w grupie osób niezaszczepionych w ramach efektu pośredniego. Podsumowując, wykazano, że szczepionka PCV-13 istotnie wpływa na redukcję występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, w tym redukcję zachorowań wywołanych dodatkowymi serotypami zawartymi w 13-walentnej szczepionce. Wraz ze wzrostem wszechpialności spodziewana jest dalsza redukcja zachorowań oraz wzmocnienie efektu pośredniego w grupie osób niezaszczepionych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności praktycznej Prevenar 13

Z uwagi na zbyt krótki czas obserwacji, który minął od wprowadzenia szczepionki PCV-13 (od 0,5 do 1,5) dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 mogą jeszcze nie odzwierciedlać rzeczywistego wpływu szczepionki na IChP. Wstępne wyniki badań nieeksperymentalnych potwierdzają skuteczność PCV-13 w zakresie: zapobiegania IChP spowodowanej przez wszystkie serotypy jak również serotypy szczepionkowe w grupie dzieci poniżej 2 lat, hospitalizacji z powodu zapalenia płuc oraz zapalenia ucha środkowego.

Odporność zbiorowiskowa po wprowadzeniu PCV-13

Dane dotyczące efektu odporności zbiorowiskowej szczepionki PCV-13 są bardzo wstępne z uwagi na bardzo krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-13 do powszechnych programów szczepień. Doniesienia konferencyjne wskazują na redukcję występowania IChP, we wszystkich grupach wiekowych >18 roku życia, spowodowaną przez wszystkie serotypy. Częstość występowania IChP spowodowana serotypem 19A była istotnie mniejsza w IV kwartale 2011 w porównaniu z latami 2006-2008, a serotypem 7F była IS mniejsza u dorosłych w wieku 50-64 lata i >65 lat w porównaniu z okresem kontrolnym. Analiza dotycząca częstości występowania pneumokokowego zapalenia płuc u osób w wieku >18 lat przed i po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 wykazała, że po wprowadzeniu szczepień PCV-13 częstość występowania przypadków zapalenia płuc powodowanego przez 6 serotypów dodatkowych, uległa istotnej redukcji ($p < 0,002$) we wszystkich grupach wiekowych populacji dorosłych osób (od 36% w gr. >80 lat do 53% gr. 18-49 lat).

W Polsce przeprowadzono badanie obserwacyjne, w którym analizowano wpływ szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę (*Patrzalek i wsp. 2012*). Po wprowadzeniu szczepień PCV-7 odnotowano 83% redukcję zachorowań w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat. W podgrupach wiekowych: 30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 lat odnotowano nieco mniejszy spadek zachorowań (odpowiednio 17%, 40% i 44%).

Skuteczność kliniczna PCV-7

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja szczepionek przeciw pneumokokom oparta jest na odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność niezbicie potwierdzono. Z uwagi na to, że nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej, poniżej zestawiono wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7.

Metaanaliza badań wykazała, że u dzieci które szczepiono w pierwszym półroczu życia szczepionką PCV-7 potwierdziła skuteczność szczepionki w zakresie: inwazyjnej choroby pneumokokowej (ZOMR, posocznicy, bakteriemii) spowodowanej przez serotypy szczepionkowe w 91% (95%CI: 79,96; $p < 0,00001$), inwazyjnej choroby pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego w 76% (95%CI: 22,92; $P = 0,02$), zapalenia płuc (rozpoznanie kliniczne, potwierdzone radiologiczne) - 20,5% (95%CI: 4,4; 34,0; $p = 0,02$); epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* w 57% (95%CI: 44; 67; $p < 0,00001$) oraz epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego - 6% (95%CI: 4; 7; $p < 0,0001$).

Skuteczność kliniczna PCV-7 vs. PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1

W odniesieniu do skuteczności klinicznej PCV7 vs. PCV 10 w zakresie inwazyjnej choroby pneumokokowej wykazano wysoką skuteczność obu szczepionek. Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 wyniosła 90% natomiast szczepionki PHiD-CV do 100% bez względu na serotyp *S.pneumoniae* zarówno po pierwszej

dawce jak i po otrzymaniu pełnego podstawowego cyklu szczepień. W zakresie zapalenia płuc wykazano 4% skuteczność szczepionki PCV-7 we wszystkich rozpoznaniach zapalenia płuc i aż 30% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO. Skuteczność PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61) w przypadku podejrzenia zapalenia płuc do 22% (95%CI: 5,71; 36,10) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG. Szczepionka PCV-7 w 48% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 6% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 51% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 34% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do OZUŚ kształtowały się nieco lepiej: PHiD-CV w 52,6% zapobiegała wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; w 10% OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; w 59% ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz w 58% ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Nie wykazano skuteczności klinicznej szczepionek PCV-7 i PHiD-CV w przypadku zapobiegania epizodom ZUŚ spowodowanym przez serotypy inne niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z ChPL Prevenar 13

Do bardzo **częstych** ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Prevenar 13 zalicza się zmniejszenie apetytu, gorączkę; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lubból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat]). **Często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: wymioty, biegunkę, wysypkę, gorączkę $> 39^{\circ}\text{C}$; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt). **Niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się drgawki (w tym drgawki gorączkowe), pokrzywkę lub wysypkę o charakterze pokrzywki, rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm oraz płacz. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne.

PCV-13 vs. PC7 w schemacie szczepień 2+1 oraz 3+1

Metaanaliza danych, w której skumowano wyniki niezależnie od stosowanego schematu szczepienia tzn. 3+1 oraz 2+1 wykazała, że po podaniu szczepionki PCV-13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 istotnie: częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72); po częściej (po 1. dawce) występował obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66), rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81), rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; $p=0,03$). W zakresie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 nie wykazano różnic.

PCV-13 vs PHiD-CV poprzez wspólny komparator PCV7 po podstawowym cyklu szczepienia i dawce uzupełniającej (porównanie pośrednie)

Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie około szczepionkowym

Nie wykazano IS różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w obu schematach szczepienia. Wyniki dotyczące ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, również kształtowały się podobnie w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane: raportowano najczęściej w okresach:

- w trakcie podstawowego cyklu szczepienia,
- w okresie od 1 miesiąca po podstawowym cyklu szczepień od otrzymania dawki uzupełniającej,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 1 miesiąca,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 6 miesięcy.

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia nasilenia nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu

szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 i 4 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,88 (0,81; 0,97); i 0,86 (0,79; 0,94).

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia, obrzęku i tkliwości/bólu w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej.

Uogólnione zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $> 39^{\circ}\text{C}$ oraz utracie apetytu nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Po podaniu 1 dawki szczepionki wykazano, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia senności w analizowanym okresie (odpowiednio RR=0,89 (0,81; 0,99). Ponadto po podaniu 1. i 2. Wykazano że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia drażliwości [odpowiednio RR=0,94 (0,90; 0,99) i 0,93 (0,88; 0,99)]. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic statystycznych.

Informacje z EPAR dla produktu leczniczego Prevenar 13

Według danych ze streszczeń EPAR najczęściej występujące DN to: zaczerwienie oraz inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszony apetyt, drażliwość oraz niespokojny sen. Obie szczepionki mają podobny profil bezpieczeństwa.

Informacje z raportu AEFI opracowanego przez australijską Agencję (TGA)

Autorzy uwzględnili 33 szczepionki, w tym również stosowanie szczepionek pneumokokowych. Według autorów szczepionka pneumokokowa jest podejrzana o wywołanie 1% DN, oraz 17% ciężkich DN (badana grupa: 212 osób, 99% stanowią dzieci <7lat). Większość DN, zgłoszonych przez TGA ma łagodny i przemijający charakter.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 1-rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki **Prevenar 13** z **brakiem szczepienia** oraz z szczepionką **Synflorix** wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. m.ż. do 2 lat – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Prevenar 13 stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku do ukończenia 2 roku życia, niekwalifikujące się do programu szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka, przy uwzględnieniu

proponowanego sposobu refundacji (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa,) wyniosą ok.:

wydatki z budżetu NFZ ponoszone tytułem finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, osobna grupa limitowa,) wyniosą ok.:

Natomiast wydatki z perspektywy pacjenta na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, osobna grupa limitowa,) wyniosą ok.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (KOROUN 2011, Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, Komentarz ekspertów do PSO 2014, Opinia Stowarzyszenia Parasol dla Życia 2014, ATAGI 2013, WHO 2012) dotyczących stosowania szczepionki PCV-13. Zalecane schematy szczepienia PCV13 między 6 tyg. a 6 m.ż to 3 dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. WHO zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wszczepialności i terminowości dawek.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje refundacyjne: PTAC 2013 (Nowa Zelandia) – z dniem 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień. Australijski Rząd rekomenduje stosowanie szczepionki Prevenar 13 u dzieci < 5 roku życia. Dawki szczepionki podawane są w 2., 4. i 6. miesiącu życia a dawka uzupełniająca podawana jest w 12. miesiącu życia. PBAC 2010 (Australia) rekomenduje włączenie szczepionki PCV13 do narodowego programu szczepień w celu zapobiegania IChP. Szczepionka ma zastąpić dotychczas stosowaną szczepionkę PCV-7. U dzieci zdrowych zaleca się podawanie szczepionki w schemacie 3+0 natomiast u dzieci z grup wysokiego ryzyka w schemacie 3+1. Po zakończeniu 3-dawkowego szczepienia PCV7 rekomenduje się podanie PCV13 jako dawki uzupełniającej między 12-23 m.ż. Francuski HAS 2010 który zaleca Prevenar 13 do włączenia na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem harmonogramów szczepień w populacji rekomendowanych przez *Haut Conseil de la santé publique*.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

1. Dobrzańska A (w imieniu Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych). Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na lata 2010-2012. Warszawa 2.03.2010 r. (otrzymane od prof. A. Dobrzańskiej). Patrz też (dane epidemiologiczne WHO):
2. http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html
3. Mäkelä PH. Conjugate vaccines – a breakthrough in vaccine development. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34(2):249-253.
4. Williams C, Masterton R. Pneumococcal immunisation in the 21st century. J Infect. 2008 Jan;56(1):13-9.
5. Wybrane dane KOROUN, Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2013 roku, <http://www.koroun.edu.pl/>.
6. Wysocki J, Popowicz W, Szymiec M. Szczepienia ochronne a zapobieganie zakażeniom układu oddechowego. Przew Lek 2007;1:93-97.

Analiza Kliniczna

Badania wtórne i pierwotne dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności szczepionki Prevenar-13

1. Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE reports 33C (D/2011/10.273/21).
2. Ruiz-Aragón J, Peláez SM, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: A meta-analysis. Vaccine. 2013 Sep 19. Pii: S0264-410X(13)01235-8.
3. Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. Pediatr Infect Dis J. 2013 May;32(5):509-16.
4. Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2010 May;125(5):866-75.
5. Díez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. Vaccine. 2013 Sep 1. Pii: S0264-410X(13)00841-4.
6. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Clin Vaccine Immunol. 2010 Jun;17(6):1017-26.
7. Grimprel E, Laudat F, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. Vaccine. 2011 Dec 6;29(52):9675-83.
8. Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. Vaccine. 2012 Mar 9;30(12):2054-9.
9. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine. 2010 Jun 7;28(25):4192-203.
10. Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given to Korean Children Receiving Routine Pediatric Vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2013 Mar;32(3):266-73.
11. Martín-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. Pediatr Infect Dis J. 2012 Apr;31(4):392-9.
12. A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Double-blind Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Compared to Open-label DTaP in Healthy Japanese Infants. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01200368>
13. Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2013 Aug;32(8):871-80.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Prevenar 13. Źródło:

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

15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Prevenar 13. EMA/798877/2009. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf
16. Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application for Prevenar 13 - February 17, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206341.pdf>
17. Food and Drug Administration. Prevenar 13. Pre-meeting Package for VRBPAC Meeting November 18, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/ucm190736.pdf>
18. Food and Drug Administration. Statistical Review And Evaluation. Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine. BLA 125324/0. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206200.pdf>
oraz 3 raporty FDA i EMA zawierające analizę i podsumowanie wyników immunogenności i bezpieczeństwa:
19. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind random-ized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Dec;29(12):e80-90.
20. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immuno-genicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):72-7.
21. Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine.* 2012 Oct 22. Pii: S0264-410X(12)01486-7.
22. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e493-505.

Badania pierwotne dotyczące bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV z PCV-7

1. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S89-96.
2. Bernal N, Szenborn L, Edison A, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1):69-72.
3. Study No.: 107007 (10PN-PD-DiT-012). A phase IIIb randomized, double-blind, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to Prevenar™, when coadministered with DTPw-HBV/Hib and OPV or IPV vaccines as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/738e7828-8cd0-4295-8c3b-9701cb2f0c3c>
4. Study No.: 109509 (10PN-PD-DIT-018 BST: 012). Booster vaccination course with the pneumococcal vaccine GSK 1024850A, DTPw-HBV/Hib and OPV or IPV in children who completed the primary vaccination course 10PN-PD-DIT-012 (107007). Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/0ab14d10-397a-435c-8cd2-194b39b98a68>
5. Kim CH, Kim JS, Cha SH, et al. Response to primary and booster vaccination with 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Korean infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Dec;30(12):e235-43.
6. Study No.: 110808 (10PN-PD-DIT-036). Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A or Prevenar™ coadministered with Hiberix™. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d69f179c-7408-4932-8cbf-f5dbbadcbea2>
7. Study No: 112933 (10PN-PD-DIT-063 BST:036). Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A or Prevenar™ co-administered with Hiberix™ in children primed with the same vaccines. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/099a8c78-507e-4159-aa19-d745ff82085a>
8. Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, et al. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):e31-6.
9. Study No.: 105554 (10PN-PD-DIT-003). A phase IIIa randomized, controlled study to assess the immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7998d8b9-d432-4667-9b10-8db50fb1a50b>

10. Van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep;30(9):e170-8.
11. Van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013 Feb;56(3):e30-9.
12. Study No.: 110142 & 111053 (10PN-PD-DIT-027 PRI & BST). Non-inferiority of co-administration of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A with DTPa-IPV-Hib versus co-administration with DTPa-HBV-IPV/Hib. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d9c3a702-c636-4100-a26f-3a93c96fe3a4>
13. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76.
14. Study No.: 105553 (10PN-PD-DIT-001). A phase III randomised, controlled study to assess in a double blind manner the lot-to-lot consistency of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine and to evaluate the non-inferiority to Prevenar in a single blind design, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7807b63e-60b8-4a0a-9ce3-b2af84263b31>
15. Study No.: 107046 (10PN-PD-DIT-007 BST:001). A phase IIIa single-blind, controlled multicentre study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine or Prevenar when given as a fourth dose between 12-18 months of age in children previously vaccinated in infancy in the primary study 10Pn-PD-DIT-001 (105553) with either GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine or Prevenar. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/a7ac1083-e3e4-4c4d-98c5-af90aa4ae872>
16. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.
17. Study No.: 107005 (10PN-PD-DIT-011). A phase IIIb randomised, open, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-administered with DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines in children as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/acb9e8fb-6bef-4be1-b32c-3185de113ff2>
18. Study No: 109507 (10PN-PD-DIT-017 BST: 011). Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK 1024850A, a DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/467b4210-5418-4a77-b181-0f385f9c94f9>

Badania pierwotne dotyczące skuteczności szczepionki PCV-7

NCKP:

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000;19(3):187-95.
2. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002;21(9):810-5.
3. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002;21(3):182-6.
4. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999;18(9):757-63.

FinOM:

1. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(6):403-9.
2. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23(8):732-8.

O'Brien:

1. Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang LH, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. *Control Clin Trials* 2001;22 (4):438-452.
2. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent

conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362(9381):355-61.

Badania obserwacyjne dotyczące skuteczności rzeczywistej szczepionki Prevenar 13

1. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(7):918-24.
2. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013 Dec 16;31(52):6232-8.

Analiza ekonomiczna

1. Ayieko P, Griffiths UK, Ndiritu M, Moisi J, Mugoya IK, Kamau T, English M, Scott JA. Assessment of health benefits and cost-effectiveness of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Kenyan children. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e67324.
2. Bakir M, Türel O, Topachevskiy O. Cost-effectiveness of new pneumococcal conjugate vaccines in Turkey: a decision analytical model. *BMC Health Serv Res*. 2012 Nov 9;12:386. doi: 10.1186/1472-6963-12-386.
3. Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, Bilcke J, Thiry N, Sabbe M et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. *Health Technology Assessment Database* 2011.
4. Bin-Chia Wu D, Chang CJ, Huang YC, Wen YW, Wu CL, Fann CSJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine in Taiwan: A transmission dynamic modeling approach. *Value Health* 2012;15(1 SUPPL.):S15-S19.
5. By A, Sobocki P, Forsgren A, Silfverdal SA. Comparing Health Outcomes and Costs of General Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines in Sweden: A Markov Model. *Clin Ther* 2012;34(1):177-189.
6. Castaneda-Orjuela C, Alvis-Guzman N, Velandia-Gonzalez M, Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines of 7, 10, and 13 valences in Colombian children. *Vaccine* 2012;30(11):1936-1943.
7. Chuck AW, Jacobs P, Tyrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2010;28(33):5485-5490.
8. Diez-Domingo J, Ridao-Lopez M, Gutierrez-Gimeno MV, Puig-Barbera J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E. Pharmacoeconomic assessment of implementing a universal PCV-13 vaccination programme in the Valencian public health system (Spain). *Vaccine* 2011;29(52):9640-9648.
9. Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. *BMC Infect Dis* 2012;10:1.
10. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine* 2013; 31(25):2762-2771.
11. Kim SY, Lee G, Goldie SJ, Kim SY, Lee G, Goldie SJ. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in The Gambia. *BMC Infect Dis* 2010;10:260.
12. Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther* 2013; 35(2):119-134.
13. Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. *J Med Econ*. 2012;15(1):61-76.
14. Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, Punpanich W, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? *Vaccine*. 2013 Jun 10;31(26):2839-47
15. Lee KKC, Chia Wu DB, Topachevskiy O, Delgleize E, DeAntonio R. The health economic impact of universal infant vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine as compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Value Health Reg Issues* 2013; 2(1):64-74.
16. Mucino-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R, Strutton D. Economic evaluation of a children's immunization program in Mexico based on the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Value Health* 2011;14(5 SUPPL.):S65-S70.
17. Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu TA, Levine O, Knoll MD, Russell LB et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. *Int Health* 2011;3(4):270-281.
18. Newall AT, Creighton P, Philp DJ, Wood JG, MacIntyre CR. The potential cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccines in Australia. *Vaccine* 2011;29(45):8077-8085.
19. Robberstad B, Frostad CR, Akselsen PE, Kvaerner KJ, Berstad AKH. Economic evaluation of second generation pneumococcal conjugate vaccines in Norway. *Vaccine* 2011;29(47):8564-8574.
20. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, Van Der Ende A, Van Den Dobbelsteen G et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
21. Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect* 2012;64(1):54-67.

22. Tasslimi A, Nakamura MM, Levine O, Knoll MD, Russell LB, Sinha A. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in GAVI-eligible countries. *Int Health* 2011;3(4):259-269.
23. Türel O, Kisa A, McIntosh ED, Bakir M. Potential cost-effectiveness of pneumo-coccal conjugate vaccine (PCV) in Turkey. *Value Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):755-9.
24. Tyo KR, Rosen MM, Zeng W, Yap M, Pwee KH, Ang LW et al. Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: Comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines. *Vaccine* 2011;29(38):6686-6694.
25. Uruena A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29(31):4963-4972.

Rekomendacje kliniczne / refundacyjne

ACIP 2010	Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children – Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <i>Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports</i> , Dec 10, 2010/Vol. 59/No. RR-11: 1-20.
ACIP 2013	Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013, <i>MMWR</i> 2013;62(Suppl 1)
Albrecht et al., 2011	Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A., Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego, NIL 2011. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne
Australian Government, Department of Health and Ageing 2011	Childhood Pneumococcal Immunisation, PROVIDER GUIDELINES, Updated 5 September 2011, Immunise Australia Program, http://www.immunise.health.gov.au/
Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-13
CDC, 2013	Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – 2013. http://www.dshs.state.tx.us/immunize/docs/6-105.pdf
HAS Haute Autorité de Santé) 2010	Transparency Committee Opinion, TRANSPARENCY COMMITTEE PREVENAR 13 0.5 ml, suspension for injection pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) Box of 1 pre-filled syringe with needle (CIP: 399 011-5), Box of 10 pre-filled syringes with needles (CIP: 399 013-8).
Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization, 2011	Yewale V., Choudhury P., Thacker N. (red.) IAP Guide book on immunization. 2009-2011.
Komentarz ekspertów do PSO 2014	Bernatowska E, Mikołuc B, Motkowski R, Pac. M, Jackowska T, Lewandowicz-Uszyńska A. Program szczepień ochronnych na 2014 rok – rozszerzenie wskazań oraz większe możliwości zapobiegania inwazyjnym i nieinwazyjnym zakażeniom pneumokokowym i zakażeniom innymi bakteriami otoczkowymi. <i>Profilaktyka immunologiczna zakażeń, zakażenia</i> 6/2013
National Advisory Committee on Immunization, 2010	National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood. <i>Can Commun Dis Rep</i> . 2010; 36 (ACS-12): 1-1.
Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013	Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013 - http://www.fhi.no/artikler/?id=90939
PBAC 2009	PBAC, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, turbid liquid suspension for injection (0.5 mL) in pre-filled syringe or vial, Synflorix
Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy	Dobrzańska A (w imieniu Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych). Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na lata 2010-2012. Warszawa 2.03.2010 r. Dobrzańska A, Bernatowska, Grzesiowski P i inni. Wytyczne Pediatrycznego Zespołu ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dotyczące stosowania 13-walentnej koniugowanej

