

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix®) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych

Wersja 1.00

Kraków, grudzień 2019 r.

Autorzy:

[Redacted]



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Streszczenie	7
1. Wstęp	14
1.1. Cel analizy	14
1.2. Zakres analizy	14
2. Problem zdrowotny	16
2.1. Populacja docelowa	16
2.2. Pneumokoki i zakażenia pneumokokowe	17
2.3. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10	18
2.4. Ostre ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	19
2.5. Posocznica (sepsa)	21
2.6. Pneumokokowe zapalenie płuc	22
2.7. Ostre zapalenie ucha środkowego	22
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
2.9. Zapobieganie zakażeniom pneumokokowym	41
2.10. Efekt populacyjny szczepień masowych	41
2.11. Zjawisko ochrony krzyżowej	43
3. Wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu oraz szczepienia przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie	45
3.1. Strategia i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych	45
3.2. Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce	47
3.3. Zalecenia międzynarodowe i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom na świecie	81
4. Oceniana interwencja i możliwe komparatory	90
5. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko pneumokokom	98
6. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres planowanych analiz HTA wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów	106
6.1. Populacja	106
6.2. Interwencja	106
6.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru	108
6.4. Punkty końcowe	108
6.5. Metodyka analiz	111
7. Bibliografia	113
8. Spis tabel	118
9. Spis rysunków	119

Wykaz skrótów i akronimów

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (American Academy of Pediatrics)
ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (Advisory Committee on Immunization Practices)
AHRQ	Amerykańska Agencja działająca w systemie ochrony Zdrowia (Agency for Healthcare Research and Quality)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agency for Health Technology Assessment and Tariff System)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (Decision Problem Analysis)
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji (AOTMiT)
AWMSG	Walijska agencja HTA (All Wales Medicines Strategy Group)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CDC	Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom (Centers for Disease Control and Prevention)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPA	Europejskie Towarzystwo Pediatriczne (European Paediatric Association)
ESPID	Europejskie Towarzystwo ds. Chorób Infekcyjnych Dzieci (European Society for Paediatric Infectious Diseases)
HAS	Francuska agencja HTA (Haute Autorite de Sante)
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (<i>Haemophilus influenzae</i> type B)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Zależna od zdrowia jakość życia (Health Related Quality of Life)
HTA	Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IChP	Inwazyjna Choroba Pneumokokowa (<i>Invasive pneumococcal disease</i>)
IPA	Międzynarodowe Towarzystwo Pediatriczne (International Pediatric Association)
JCVI	Komitet ds. szczepień i immunizacji (Joint Committee on Vaccination and Immunisation)
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego układu Nerwowego

MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
NCPE	Irlandzka Agencja HTA (<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (<i>National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene</i>)
NOP	Niepożądany odczyn poszczenienny
ONZ	Organizacja Narodów Zjednoczonych (<i>United Nations</i>)
OPA	Aktywność opsonofagocytarna (<i>Opsonophagocytosis</i>)
OZUŚ	Ostre zapalenie ucha środkowego (<i>Acute otitis media</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCV	Skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>Conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PCV10/ PHiD-CV	10-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>10-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PCV7	7-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPV	Szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom (<i>Polysaccharide pneumococcal vaccine</i>)
PPV23	23-walentna szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom (<i>23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych (<i>Immunization Programme</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTH	Polskie Towarzystwo Higieniczne
PTIDiK	Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne (<i>Polish Pediatrics Society</i>)
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
PZEdsPSO	Pediatryczny Zespół Ekspertów do spraw Programu Szczepień Ochronnych
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

SIGN	Szkocka baza wytycznych klinicznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SPP	Szczepienie podstawowe pierwotne
SPU	Szczepienie podstawowe uzupełniające
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
UNEPSA	Unia Krajowych Europejskich Towarzystw i Stowarzyszeń Pediatricznych (<i>Union of National European Paediatric Societies and Associations</i>)
UNICEF	Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci (<i>United Nations Children's Fund</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie i opis badanej interwencji (Synflorix® - szczepionka przeciw pneumokokom) stosowanej w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Analiza określa również aktualny sposób postępowania w tym wskazaniu w Polsce i na świecie.

Powszechne obowiązkowe szczepienie przeciwko pneumokokom zostało wprowadzone w Polsce w 2017 roku. Szczepienie to realizowane jest od tego czasu szczepionką Synflorix® na podstawie wyników zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (MZ). Niniejsza analiza stanowi przegląd najważniejszych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA dla szczepionki Synflorix® stosowanej w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* w ramach szczepień ochronnych populacji ogólnej dzieci zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych (PSO) w Polsce.

Ocena wskazanej technologii medycznej (produkt leczniczy Synflorix®) została podjęta w związku z przeprowadzaną obecnie przez AOTMiT oceną programu szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce.

Problem zdrowotny i epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Streptococcus pneumoniae jest patogenem szeroko rozpowszechnionym w środowisku, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Do chorób inwazyjnych wywołanych przez pneumokoki, trudnych do leczenia i stanowiących zagrożenie dla życia należą m.in.: zapalenie płuc z bakteriecią, posocznica (sepsa) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i są one określane mianem inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp). Pneumokoki są najczęstszą przyczyną pozaszpitalnego zapalenia płuc niezależnie do stopnia ciężkości oraz zapaleń płuc nabytych w pierwszych 4-5 dobach pobytu w szpitalu. Pneumokoki mogą odpowiadać również za łagodniejsze nieinwazyjne postacie zakażeń, które występują nieporównywalnie częściej niż ICHp, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zatok, oskrzeli czy zapalenie płuc przebiegające bez bakteriemii. Choroby wywołane przez pneumokoki stanowią duże obciążenie społeczno-ekonomiczne i istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego.

Wyróżnia się ponad 90 typów serologicznych pneumokoków, co obecnie nie pozwala na stworzenie jednej wielocukrowej, uniwersalnej szczepionki przeciw zakażeniom wywołanym przez te bakterie. Zakażenia wywołane przez *S. pneumoniae* są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na świecie. Szacuje się, iż w 2015 roku na świecie doszło do 294 000 (od 192 000 do 366 000) zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia (wśród osób niezakażonych wirusem HIV) z powodu zakażenia pneumokokowego *S. pneumoniae*, co stanowiło 9% wszystkich zgonów w tej grupie wiekowej. Najwięcej zachorowań i zgonów występuje w skrajnych grupach wiekowych, tzn. u dzieci poniżej 2. roku życia i osób powyżej 65. roku życia.

Liczba zakażeń pneumokokowych jest w Polsce wciąż niedoszacowana, zarówno jeśli chodzi o postacię inwazyjną, jak i nieinwazyjną zakażenia pneumokokowego, co wynika z braku aktywnego i obowiązkowego systemu nadzoru epidemiologicznego.

W latach 2010-2018 wykryto w KOROUN łącznie 5 354 przypadki IChP. Liczba wykrytych przypadków IChP z roku na rok rośnie. W 2017 r. wprowadzono w Polsce obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom, co może wpływać na stopień wykrywalności choroby. Często po wprowadzeniu szczepień obserwowany jest pozorny „wzrost liczby zakażeń”, będący następstwem skuteczniejszego wykrywania przypadków w wyniku uważniejszego monitorowania; tzn. rośnie liczba wykrywanych przypadków, a nie liczba zachorowań. Zgodnie z najnowszymi danymi KOROUN liczba przypadków IChP potwierdzonych hodowlą oraz metodą niehodowlaną (PCR) wynosiła w Polsce w 2018 r. odpowiednio 1009 oraz 28 przypadków. Ponad 92% przypadków spośród wszystkich 1 037 przypadków zgłoszonych do KOROUN w 2018 r. dotyczyło populacji osób w wieku >5 lat.

Wykrywalność IChP u dzieci poniżej 2. roku życia wyniosła 4,11/100 000 w 2018 r., 4,69/100 000 w 2017 r. oraz 5,43/100 000 w 2016 roku. W 2018 roku wśród dzieci do 4 r.ż. wyższy współczynnik zapadalności na IChP odnotowano w podgrupie starszych dzieci w wieku 2-4 lat (dzieci urodzone przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom do narodowego programu szczepień ochronnych w Polsce), co może wskazywać na skuteczność wprowadzonego programu obowiązkowych szczepień przeciwko inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae*. W 2016 r. oraz w 2017 r. współczynnik zapadalności był znacznie wyższy w grupie dzieci do 2 r.ż. w porównaniu do dzieci starszych (w wieku 2-4 lat).

Analizując liczbę przypadków wykrytych IChP w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat nie obserwuje się istotnych zmian w liczbie przypadków IChP wywołanej serotypami specyficznymi dla PCV13 a nieobecnyymi w PCV10. W okresie 2014-2018, w tym w okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień dzieci, odnotowywano pojedyncze przypadki IChP związanej z zakażeniem serotypem 19A lub serotypem 3 w tej grupie wiekowej. Zgodnie z zaleceniami WHO, tylko w przypadku znacznego wzrostu liczby zakażeń związanych z serotypem 19A po wprowadzeniu szczepienia PCV10 należy zmienić stosowaną szczepionkę na PCV13. Uwzględniając powyższe zalecenia i dane KOROUN wskazujące na brak zmian w liczbie IChP wywołanej serotypem 19A po wprowadzeniu szczepienia w 2017 roku, obecnie brak podstaw do wprowadzania zmian w prowadzonym programie.

Liczba zakażeń nieinwazyjnych nie jest również dokładnie znana, jak informuje NIZP-PZH. Szacuje się, że w Polsce na pneumokokowe zapalenie płuc choruje co najmniej kilkanaście tysięcy osób rocznie, a na zapalenie ucha środkowego kilkadziesiąt tysięcy osób rocznie.

Ocenia się, że najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom wywołanym przez *S. pneumoniae* jest wprowadzenie masowych szczepień dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Dostępne są dwie szczepionki przeciwko *S. pneumoniae* stosowane u dzieci poniżej 2 roku życia, obie to szczepionki skoniugowane: 10-walentna PCV10 – Synflorix® oraz 13-walentna PCV13 – Prevenar13®.

Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce

Obecnie, w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na 2019 r. szczepienie przeciwko pneumokokom (inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae*) znajduje się zarówno na liście szczepień obowiązkowych, finansowanych ze środków publicznych, w populacji ogólnej oraz w populacji osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przesłankami klinicznymi lub epidemiologicznymi, jak również na liście szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków publicznych znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Powszechne obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae* wprowadzono do Programu Szczepień Ochronnych od 2017 roku (stosowane są w populacji ogólnej u dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 roku). Wybór produktu leczniczego do stosowania w ramach obowiązkowych szczepień ochronnych realizowanych w PSO odbywa się na podstawie wyników przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W latach 2017-2019 szczepienia obowiązkowe w populacji ogólnej dzieci realizowane były i są obecnie skoniugowaną szczepionką 10-walentną (Synflorix®), natomiast w przypadku osób należących do określonych grup ryzyka - skoniugowaną szczepionką 13-walentną (Prevenar13®). Szczepionka PCV10 jest tańsza niż szczepionka PCV13. Koszt jednej dawki szczepionki PCV10 w przetargu prowadzonym przez ZZP przy MZ w 2019 r. wyniósł 79,70 zł (nr zamówienia ZZP-11/20), natomiast koszt jednej dawki szczepionki PCV13 również z przetargu z 2019 r. wyniósł 150,00 zł (nr zamówienia ZZP-12/20).

Na podstawie danych NIZP-PZH stan zaszczepienia rocznika dzieci urodzonych w 2017 roku na dzień 31.XII.2018 r. wynosił 94,1%.

W rekomendacjach Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) wydanych 15 czerwca 2015 roku wskazano, że wybór szczepionki do obowiązkowego PSO powinien odbywać się w oparciu o rekomendacje WHO, czyli uwzględniając:

- aktualną sytuację epidemiologiczną,
- dystrybucję serotypów powodujących zakażenia inwazyjne w poszczególnych grupach wiekowych,
- zapadalność na IChP w poszczególnych grupach wiekowych,
- dane farmakoekonomiczne.

W najnowszym dokumencie zawierającym propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na 2019 rok, PZEdsPSO sformułował propozycje zmian wynikających z potrzeb i szczególnie wysokiego ryzyka zachorowania na IChP, nie wydano natomiast zaleceń w kontekście konieczności dokonania zmiany dotychczas stosowanej w programie szczepionki (PCV10) w populacji ogólnej dzieci.

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z 2017 r. podkreśla się natomiast, że stosowana w PSO w Polsce szczepionka (PCV10), jest podobnie jak PCV13 - szczepionką o dobrze udokumentowanej immunogenności i dużej skuteczności oraz potwierdzonym bezpieczeństwie. Dane naukowe wskazują, że prognozowanie skuteczności szczepionki jedynie w oparciu o liczbę uwzględnionych w niej serotypów okazało się niedostateczne. W licznych opublikowanych dotąd badaniach klinicznych i analizach przeprowadzonych w wielu krajach na świecie wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych (PCV10 i PCV13) w profilaktyce IChP i zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia. Poruszane w naukowej dyskusji różnice nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce, a mogą mieć ewentualnie znaczenie perspektywiczne. Istotny z punktu widzenia ewentualnych modyfikacji w PSO jest formalny i dobrze zaplanowany nadzór epidemiologiczny monitorujący występowanie inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w Polsce wraz z identyfikacją typów pneumokoka.

Zalecenia międzynarodowe i sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom na świecie

Wszystkie odnalezione wytyczne międzynarodowe i krajowe zalecają stosowanie szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci.

Wytyczne WHO z lutego 2019 roku wskazują, że obie dostępne szczepionki (PCV10 i PCV13) mogą być zastosowane w ramach szczepień powszechnych. Produkty te mają porównywalną immunogenność i wpływ na zmniejszenie zapadalności na IChP, zapalenie płuc i nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej w zakresie wspólnych serotypów szczepionkowych. **Nie ma obecnie wystarczających dowodów na wykazanie różnicy pomiędzy dwiema szczepionkami w ich wpływie na choroby pneumokokowe ogółem.**

WHO wskazuje, że przy wyborze danego produktu leczniczego w konkretnym kraju należy się kierować m.in. lokalną/regionalną częstością występowania serotypów szczepionkowych, dostępem do danej szczepionki oraz jej ceną i efektywnością kosztową. WHO rekomenduje także stałe monitorowanie wskaźników epidemiologicznych chorób pneumokokowych. Aktywny, czynny nadzór epidemiologiczny powinien być wprowadzony najlepiej jeszcze przed wpisaniem szczepień przeciwko pneumokokom do kalendarza, a także kontynuowany po rozpoczęciu powszechnych szczepień ochronnych, by móc ocenić skuteczność wprowadzonych działań.

W Polsce monitorowanie IChP opiera się jednak na dobrowolnym systemie przesyłania izolatów do KOROUN, co uniemożliwia ocenę zarówno sytuacji epidemiologicznej, jak i wpływu zastosowanej szczepionki na obciążenie chorobą.

Oceniana interwencja i możliwe komparatory

Szczepionka 10-walentna Synflorix® jest obecnie tzw. istniejącą praktyką w populacji ogólnej dzieci. Jediną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Synflorix® jest natomiast szczepionka Prevenar13®.

Szczepionka Synflorix® zawiera wielocukry 10 serotypów: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oraz 23F, natomiast szczepionka Prevenar13® dodatkowo 3 serotypy: 3, 6A oraz 19A, dlatego pokrycie szczepionkowe szacowane przez KOROUN dla obu szczepionek różni się. **Należy jednak uwzględnić istnienie ochrony krzyżowej szczepionki PCV10 przeciwko serotypom 6A oraz 19A.** W odniesieniu do serotypu 3 należy wskazać, że pierwotny skład ocenianej szczepionki (obecnie PCV10; Synflorix®) zawierał serotyp 3. Został on usunięty z powodu defektu immunogenności po szczepieniu boosterowym. Serotyp 3 okazał się również słabo efektywny po szczepieniu PCV13, co stwierdzono w badaniach obserwacyjnych i danych z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepienia w danym kraju.

Rekomendacje i decyzje finansowe

Spośród wybranych instytucji AOTMiT (Polska), PBAC (Australia), HAS (Francja) i PTAC/PHARMAC (Nowa Zelandia) wydały opinie lub decyzje odnośnie do stosowania i/lub finansowania ze środków publicznych zarówno szczepionki Synflorix®, jak również szczepionki Prevenar13®. Pozytywne rekomendacje dla obu szczepionek wydały AOTMiT oraz PBAC. W przypadku PTAC/PHARMAC wydano pierwotnie negatywną decyzję dla szczepionki Synflorix® oraz pozytywną dla szczepionki Prevenar13®, a w 2016 r. zdecydowano o zastąpieniu PCV13 przez PCV10 w szczepieniu populacji ogólnej dzieci. W przypadku HAS wydano pozytywną decyzję dla PCV13 oraz negatywną decyzję dla PCV10. Brytyjska agencja JCVI wydała rekomendację dotyczącą tylko szczepionki Prevenar13® - opinia pozytywna w odniesieniu do stosowania szczepionki Prevenar13® w wybranych subpopulacjach/grupach ryzyka lub zgodnie z kalendarzem szczepień. W przypadku pozostałych instytucji, w tym szkockiej, walijskiej i kanadyjskiej, nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji lub decyzji finansowych. Należy zaznaczyć, że szczepienia przeciwko pneumokokom są finansowane ze środków publicznych w całości lub częściowo w większości krajów europejskich.

Oceniana technologia medyczna (Synflorix®), a także komparator – szczepionka Prevenar13®, były przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku refundacyjnego w 2014 roku. W dniu 24 lutego 2014 roku Rada Przejrzystości wydała stanowisko w sprawie oceny leku Synflorix® we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko IChP, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *S. pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3+1), w którym uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix® w tym wskazaniu. Prezes AOTMiT nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i wydał rekomendację, w której rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix® we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar13® zostały wydane natomiast w dniu 26 maja 2014 roku. Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13® we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, natomiast Rada Przejrzystości wskazała, że nie jest zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13® w tym wskazaniu, gdyż zasadne jest finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych.

W dniu 29 sierpnia 2019 r. MZ zlecił AOTMiT przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV10 i PCV13 w aspekcie aktualnych badań nad immunogennością obu preparatów, która ma posłużyć do weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczania szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach PSO w Polsce.

Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres planowanych analiz HTA

Populacja

Szczepionkę Synflorix®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL tego produktu leczniczego, stosuje się w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat.

Uwzględniając zapisy aktualnego PSO w Polsce i kryteria w zakresie obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci, a także zalecane schematy szczepienia zgodnie z ChPL ocenianych produktów leczniczych, populację docelową w analizach HTA stanowić będą zdrowe niemowlęta i dzieci po ukończeniu 6 tygodnia życia do 6 miesięcy życia, u których można zastosować szczepienie w celu czynnego uodporniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* i u których pierwsza dawka szczepienia podana może być w 2 miesiącu życia (szczepienie podane w schemacie zgodnym z ChPL produktu leczniczego Synflorix® oraz Prevenar13® dla tej grupy wiekowej oraz zgodnie z zapisami obowiązującego PSO w Polsce).

Interwencja

Ocenianą interwencją jest szczepionka przeciwko pneumokokom Synflorix® (szczepionka przeciwko pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 10-walentna, zawierająca adsorbowane na fosforanie glinu polisacharydy pneumokokowe serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D, oraz serotyp 18C i 19F skoniugowane odpowiednio z toksoidem tężcowym i błoniczym jako nośnikami białkowymi). Zgodnie z ChPL produktu Synflorix® szczepionka ta zapewnia także ochronę przed reagującym krzyżowo serotypem 19A.

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania kliniczne, w których stosowano szczepionkę Synflorix® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia.

Zgodnie z ChPL u niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia można zastosować trójdawkowy (schemat 3+1) lub dwudawkowy (schemat 2+1) schemat szczepienia pierwotnego, natomiast w obowiązującym w Polsce PSO zalecane jest podanie szczepienia w schemacie 2+1, dlatego ocenianą interwencją jest szczepionka Synflorix® stosowana w schemacie 2+1 (w ramach analizy klinicznej przedstawiono również dodatkowo wyniki dla schematu 3+1 i porównano skuteczność i bezpieczeństwo obu schematów, które mogą być stosowane w analizowanej populacji).

Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie praktyki klinicznej w Polsce, zarejestrowanych wskazań do stosowania dla dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom, a także polskich i światowych wytycznych postępowania profilaktycznego zdecydowano, że w ramach analizy HTA szczepionka Synflorix® zostanie porównana względem szczepionki Prevenar13® - skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom.

Potencjalnymi rozważanymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) dla produktu leczniczego Synflorix®, były wszystkie szczepionki przeciw pneumokokom stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, jednak 23-walentna szczepionka polisacharydowa nie jest stosowana u dzieci poniżej 2 r.ż., dlatego nie została uznana za technologię opcjonalną dla Synflorix® w ocenianej populacji.

Ze względu na to, że szczepienie przeciwko pneumokokom zostało wprowadzone do PSO w Polsce w 2017 roku jako szczepienie obowiązkowe u dzieci w populacji ogólnej, brak szczepienia przeciwko pneumokokom (placebo/szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych) nie stanowi obecnie technologii opcjonalnej dla szczepionki Synflorix® w ocenianym wskazaniu.

Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

1. skuteczność w zapobieganiu:

- inwazyjnej chorobie pneumokokowej,
- zapaleniu płuc,
- ostremu zapaleniu ucha środkowego,

a także wszystkie inne klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszące się do występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi,

2. bezpieczeństwo:

- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zgon,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne,
- niespodziewane/spodziewane zdarzenia niepożądane.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Synflorix® ze szczepionką Prevenar13® oraz porównujących dwa schematy podania szczepionki Synflorix® w przypadku braku lub skąpych wyników dotyczących oceny skuteczności

w zakresie wskazanych powyżej istotnych klinicznie punktów końcowych, zakłada się rozszerzenie analizy poprzez uwzględnienie również wybranych punktów końcowych oceniających immunogenność szczepionek, tj.:

- seropozytywność tj. liczba dzieci seropozytywnych czyli tych, u których osiągnięto minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ i/lub $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$),
- aktywność opsonofagocytarna (OPA),
- średnie geometryczne stężeń przeciwciał,
- średnie geometryczne miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał,
- awidność przeciwciał – wskaźnik oceniający siłę wiązania antygen-przeciwciała.

Metodyka analiz

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi AOTMiT i będą spełniać minimalne wymagania określone dla tych analiz w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie i opis badanej interwencji (Synflorix® - szczepionka przeciw pneumokokom) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL – czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat). Analiza określa również aktualny sposób postępowania w tym wskazaniu w Polsce i na świecie.

Powszechne obowiązkowe szczepienie przeciwko pneumokokom zostało wprowadzone w Polsce w 2017 roku. Szczepienie to realizowane jest od tego czasu szczepionką Synflorix® na podstawie wyników zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ. Niniejsza analiza stanowi przegląd najważniejszych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA dla szczepionki Synflorix® stosowanej w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* w ramach szczepień ochronnych populacji ogólnej dzieci zgodnie z aktualnym PSO w Polsce.

Ocena wskazanej technologii medycznej (produkt leczniczy Synflorix®) została podjęta w związku z przeprowadzaną obecnie przez AOTMiT oceną programu szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i ma na celu dostarczanie informacji, które są niezbędne do podjęcia opartych na racjonalnych podstawach decyzji w tym zakresie.

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów/technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i zaleceń postępowania w czynnej immunizacji dzieci przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae*,

4. przegląd rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA w odniesieniu do stosowania skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom,
5. analizę obecnej sytuacji w odniesieniu do finansowania szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie,
6. określenie problemu decyzyjnego oraz zakresu planowanych analiz HTA wraz z określeniem kryteriów włączania badań,
7. wybór opcji, z którymi należy porównać ocenianą interwencję (Synflorix®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia w odniesieniu do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [51], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [52]).

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Synflorix® w niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w ChPL tego produktu leczniczego, stanowią niemowlęta i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat, u których szczepionka Synflorix® może być zastosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae*. Populacja docelowa jest w przybliżeniu równa kohorcie urodzeniowej, która w 2018 r. zgodnie z danymi GUS wynosiła 388 178 dzieci.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, dostępne w Analizach Weryfikacyjnych (AWA) przeprowadzonych przez AOTMiT w 2014 roku dla szczepionki Synflorix® [25] oraz szczepionki Prevenar13® [26], dotyczące wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać poddana szczepieniom przeciwko pneumokokom w Polsce.

Tabela 1. Liczebność populacji docelowej według ekspertów klinicznych – AWA dla Synflorix® oraz Prevenar13®

Ekspert kliniczny	Opinia
Prof. Anna Dobrzańska (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii)	<u>Opinia w AWA dla Synflorix®:</u> Jest wskazanie do szczepienia przeciw pneumokokom wszystkich dzieci po skończeniu 6 tygodnia życia. Rocznie rodzi się około 370 tys. dzieci.
Prof. dr hab. n.med. Ewa Bernatowska (Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej)	<u>Opinia w AWA dla Synflorix®:</u> Szczepionka Synflorix, dopuszczona została do obrotu 30 marca 2009, zalecana jest w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. W zakresie szczepień dzieci najmłodszych, od 6 tygodnia do 6 miesiąca życia szczepienia dotyczyłyby ok. 380 000 dzieci rocznie. <u>Opinia w AWA dla Prevenar13®:</u> Zgodnie z ChPL, Prevenar13 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 kraju daje potencjalną populację ok. 380 tysięcy dzieci.
Ekspert 3	<u>Opinia w AWA dla Synflorix®:</u> Szczepieniami przeciwko pneumokokom zgodnie ze wskazaniem na początku formularza 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. <u>Opinia w AWA dla Prevenar13®:</u> 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.

Ekspert kliniczny	Opinia
Ekspert 4	<p><u>Opinia w AWA dla Synflorix®:</u> Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego liczba urodzeń w Polsce w ostatnich latach systematycznie spada i w 2011 roku urodziło się 390 069 dzieci. W praktyce należy oczekiwać, że część dzieci nie zostanie zaszczepiona ze względu na konieczność dopłaty do szczepionki refundowanej. Poziom zaszczepienia będzie prawdopodobnie ściśle zależny od poziomu współpłacenia pacjentów. Według danych NIZP PZH w latach 2010-2012 rocznie zaszczepiono w Polsce od 139 tys. do 173 tys. dzieci w wieku 0-14 lat. Odsetek dzieci w kohorcie urodzeniowej zaszczepionych przeciw zakażeniom pneumokokowym co najmniej jedną dawką szacowanych jest na poziomie około 29-36%.</p> <p><u>Opinia w AWA dla Prevenar13®:</u> Wnioskowana technologia (szczepionka Prevenar13) zalecana jest do czynnego uodporniania przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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 Prevenar13 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.</p> <p>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.</p>
Ekspert 5	<p><u>Opinia w AWA dla Synflorix®:</u> Populacja docelowa objęłaby około 400 000 dzieci tj. dzieci urodzonych w danym roczniku (szacunek z 2012 roku).</p>

2.2. Pneumokoki i zakażenia pneumokokowe

Streptococcus pneumoniae (pneumokok, dwoinka zapalenia płuc) jest patogenem szeroko rozpowszechnionym w środowisku, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Bakterie przenoszone są drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni, a źródło zakażenia stanowi nosiciel [23, 24, 63].

Do chorób inwazyjnych wywołanych przez pneumokoki, trudnych do leczenia i stanowiących zagrożenie dla życia należą m.in.: zapalenie płuc z bakteriemią (obecność żywych bakterii we krwi), posocznica (sepsa) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wystąpienie bakteriemii, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub obecność *Streptococcus pneumoniae* w innej tkance lub w płynie ustrojowym jałowym w warunkach fizjologicznych określane mianem inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), jest jedną z ważniejszych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie [4, 5]. Pneumokoki są również najczęstszą przyczyną pozaszpitalnego zapalenia płuc niezależnie do stopnia ciężkości oraz zapaleń płuc nabytych w pierwszych 4-5 dobach pobytu w szpitalu [6]. Pneumokoki mogą odpowiadać również za łagodniejsze nieinwazyjne postacie zakażeń, które występują

nieporównywalnie częściej niż IChP, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zatok, oskrzeli czy zapalenie płuc przebiegające bez bakteriemii [65, 70].

Streptococcus pneumoniae jest Gram-dodatnim ziarniakiem, katalazo-ujemną dwóinką, występującą na błonie śluzowej części nosowej gardła u około 10% zdrowych dorosłych i 20-60% zdrowych dzieci [6, 63] (niektóre źródła wskazują, że w Polsce nosicielami *Streptococcus pneumoniae* może być nawet 80-98% dzieci w wieku 6 m.ż. – 5 r.ż.; nosicielstwo jest dużo wyższe w grupie dzieci uczęszczających do żłobka/przedszkola niż u dzieci przebywających w domu [22]). Nosicielstwo pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej jest niezbędne do wystąpienia inwazyjnego zakażenia. Nie u wszystkich osób, które są nosicielami bakterii dochodzi do rozwoju infekcji, osoby te mogą jednak zakażać innych. Rozwój choroby pneumokokowej zależy od zjadliwości serotypu oraz braku swoistych przeciwciał przeciw danemu patogenowi. 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 [65].

Wyróżnia się ponad 90 typów serologicznych pneumokoków, co obecnie nie pozwala na stworzenie jednej wielocukrowej, uniwersalnej szczepionki przeciw zakażeniom wywołanym przez te bakterie. Jednak monitorowanie zakażeń pneumokokowych prowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało, że za około 80% zakażeń inwazyjnych u dzieci poniżej 5. roku życia odpowiadały izolaty siedmiu serotypów. Pozwoliło to na stworzenie 7-walentnej szczepionki koniugowanej (PCV7), skutecznej przeciw zakażeniom wywołanym przez izolaty o serotypach 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Badania w innych krajach oraz zmieniająca się epidemiologia zakażeń pneumokokowych dowiodły, że aby szczepionka mogła być powszechnie wykorzystywana, jej skład musi zostać poszerzony o antygeny kolejnych serotypów. W ten sposób powstały szczepionki 10-walentna oraz 13-walentna [65, 70].

2.3. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

W tabeli poniżej zestawiono kody rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10 dla najcięższej postaci zakażenia pneumokokowego tj. inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae*, tzw. inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP; pojęcie to obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy i zapalenie płuc z bakteriemią). Kody te stosowane są w rejestrach chorób zakaźnych prowadzonych przez Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH). Zestawiono także kod rozpoznania dla pneumokokowego zapalenia płuc oraz OZUŚ, częściej formy nieinwazyjnej zakażenia pneumokokowego [2, 3] (Tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 – choroby wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* [2, 3]

Kod ICD-10	Opis
A40	Posocznica paciorkowcowa (<i>Streptococcal sepsis</i>)
A40.3	Posocznica wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>Sepsis due to Streptococcus pneumoniae/Pneumococcal sepsis</i>)
B95	Paciorkowce i gronkowce jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (<i>Streptococcus and staphylococcus as the cause of diseases classified to other chapters</i>)
B95.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (<i>Streptococcus pneumoniae as the cause of diseases classified to other chapters</i>)
G00	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niesklasyfikowane gdzie indziej (<i>Bacterial meningitis, not elsewhere classified</i>)
G00.1	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez paciorkowce (<i>Pneumococcal meningitis</i>)
G04	Zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz mózgu i rdzenia kręgowego (<i>Encephalitis, myelitis and encephalomyelitis</i>)
G04.2	Bakteryjne zapalenie opon mózgowych i mózgu oraz zapalenie opon rdzeniowych i rdzenia kręgowego niesklasyfikowane gdzie indziej (<i>Bacterial meningoencephalitis and meningomyelitis, not elsewhere classified</i>)
J13	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>Pneumonia due to Streptococcus pneumoniae</i>)
H66.0	Ostre ropne zapalenie ucha środkowego (<i>Acute suppurative otitis media</i>)

2.4. Ostre ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Ostre ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych to ostry stan zapalny wywołany przedostaniem się bakterii do płynu mózgowo-rdzeniowego, obejmujący opony mózgowo-rdzeniowe – pajęczą i mięką – oraz przestrzeń podpajęczynówkową, charakteryzujący się obecnością dużej liczby komórek zapalnych, głównie neutrofilów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nieleczony szerzy się na tkankę nerwową mózgu (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu) [6].

Streptococcus pneumoniae jest jednym z częstszych czynników etiologicznych pozaszpitalnego ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (obok takich czynników jak: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typu b oraz *Listeria monocytogenes*). Zachorowania na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych podlegają obowiązkowemu zgłoszeniu do właściwej terenowo stacji sanitarno-epidemiologicznej [6] (w rozdziale 2.8 przedstawiono dane NIZP-PZH dotyczące zachorowalności na zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* w Polsce).

Do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego dochodzi najczęściej na drodze krwiopochodnej, a punktem wyjścia bakteriemii jest często zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, ostre zapalenie ucha środkowego, zatok lub wcześniejsza kolonizacja błony śluzowej nosa i gardła przez pneumokoki, meningokoki lub *Haemophilus influenzae* typu b. Ropne zapalenie opon mózgowo-

rdzeniowych może być również wynikiem sepsy – dochodzi wówczas do uszkodzenia śródbłonna naczyń włosowatych mózgu, który stanowi barierę krew-mózg [6].

Początek choroby jest nagły, a przebieg dynamiczny. Stan chorego z reguły jest ciężki. W ciągu kilkunastu godzin dochodzi do zagrożenia życia. W zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych dominują objawy oponowe i objawy zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a w zapaleniu mózgu dołączają się narastające zaburzenia świadomości i objawy ogniskowe. Do podstawowych objawów choroby należą: ból głowy pulsujący lub rozpierający i nie ustępujący pomimo podania leków przeciwbólowych, nudności i wymioty, wysoka gorączka, światłowstręt oraz objawy oponowe. W przypadkach nieleczonych lub nieprawidłowo leczonych zapalenie z opon szerzy się na mózg, nasila się obrzęk mózgu i kwasica. Wzrastające ciśnienie wewnątrzczaszkowe prowadzi do postępującego zmniejszenia przepływu mózgowego, co nasila metabolizm beztlenowy i kwasicę w mechanizmie błędnego koła. Zmiany te powodują nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, czego konsekwencją jest zgon lub trwałe następstwa neurologiczne, nawet stan wegetatywny [6].

Podejrzenie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wymaga zdecydowanego i szybkiego działania. Czas od pierwszego kontaktu chorego z pracownikiem medycznym do rozpoczęcia antybiotykoterapii nie powinien przekraczać 3 godzin, a od momentu przyjęcia chorego na oddział szpitalny – 1 godziny. Ustalenie etiologii umożliwia stwierdzenie obecności bakterii w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jeśli pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego przed rozpoczęciem leczenia antybiotykiem nie było możliwe, rozstrzygający jest dodatni wynik posiewu krwi. W ostrym okresie choroby leczenie najlepiej prowadzić na oddziale intensywnej terapii. Terapia obejmuje leczenie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne, leczenie przeciwbakteryjne oraz leczenie objawowe i postępowanie ogólne, a także rehabilitację. Ustępowanie objawów i poprawa stanu klinicznego chorego świadczą o skuteczności leczenia. Wskazaniem do kontrolnego badania płynu mózgowo-rdzeniowego jest brak wyraźnej poprawy po upływie 24-72 godzin lub zakażenie bakteriami opornymi na standardowe leczenie (np. pneumokoki oporne na penicylinę) [6].

Rokowanie pogarsza starszy wiek chorego, upośledzenie odporności, większa zjadliwość patogenu (w tym pneumokoki) oraz opóźnienie rozpoczęcia właściwego leczenia, a także wstrząs, zaburzenia przytomności i drgawki w ostrym okresie choroby. Trwałe następstwa neurologiczne występują u 9% chorych, ale częstość jest większa w obecności czynników ryzyka. Śmiertelność zależy m.in. od czynnika etiologicznego (dla *Streptococcus pneumoniae* powyżej 30%) [6].

2.5. Posocznica (sepsa)

Posocznica (sepsa) to zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (co najmniej dwa z następujących objawów: temperatura ciała powyżej 38°C lub poniżej 36°C, częstotliwość tętna >90/min, częstotliwość oddechu >20/min lub PaCO₂ <32 mmHg, liczba leukocytów >12 000/μl lub <4000/μl lub >10% niedojrzałych postaci neutrofilów) powstały w wyniku zakażenia [6].

Streptococcus pneumoniae jest jednym z czynników etiologicznych sepsy, chociaż nie najczęstszym (ciężką sepsę najczęściej powodują zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi). Zachorowania na posocznicę podlegają obowiązkowemu zgłoszeniu do właściwej terenowo stacji sanitarno-epidemiologicznej [6] (w rozdziale 2.8 przedstawiono dane NIZP-PZH dotyczące zachorowalności na posocznicę wywołaną przez *Streptococcus pneumoniae* w Polsce).

Rodzaj drobnoustroju nie decyduje o przebiegu sepsy, a obecność drobnoustroju we krwi nie jest warunkiem koniecznym wystąpienia sepsy. Zakażenia i stany zapalne będące przyczyną sepsy mogą pierwotnie dotyczyć różnych narządów, m.in. jamy brzusznej (np. zapalenie dróg żółciowych), układu moczowego (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek), układu oddechowego (zapalenie płuc), ośrodkowego układu nerwowego, wsierdza, kości i stawów, skóry, czy też układu rozrodczego. Ognisko zakażenia często jest utajone (najczęściej: zęby i tkanki okołozębowe, zatoki przynosowe, migdałki, pęcherzyk żółciowy, układ rozrodczy lub ropnie narządów wewnętrznych). Występuje wiele jatrogennych czynników ryzyka sepsy. Czynnikiem sprzyjającym zakażeniu i rozwojowi sepsy są zaburzenia odporności. Sepsa jest zespołem objawów klinicznych, które występują w wyniku niewłaściwej reakcji ustroju na zakażenie [6].

Obraz kliniczny sepsy jest niejednorodny i nieswoisty. Sepsę rozpoznaje się, stwierdzając wystąpienie zespołu objawów klinicznych. Żaden test biochemiczny nie jest wystarczająco czuły ani swoisty. Postępowanie diagnostyczne zmierza do ustalenia przyczyny sepsy i oceny jej konsekwencji. Podstawowe znaczenie mają niezwłoczne badania mikrobiologiczne krwi oraz inne np. materiału z dróg oddechowych, w zależności od przypuszczalnej etiologii. Równolegle należy prowadzić postępowanie przyczynowe i objawowe. Rokowanie chorych zależy przede wszystkim od szybkiego rozpoczęcia podawania antybiotyków i płynów. Jeśli postęp zakażenia nie zostanie zatrzymany na początkowym etapie sepsy, to zaczynają się pojawiać objawy zaburzenia czynności narządów – układu oddechowego, układu krążenia i nerek oraz zaburzenia hemostazy i zaburzenia metaboliczne. Jeśli nie podejmie się skutecznego leczenia, rozwija się wstrząs septyczny, niewydolność (wielonarządowa) i dochodzi do zgonu. Na rokowanie istotne znaczenie ma postać kliniczna zakażenia ogólnoustrojowego. Śmiertelność na oddziałach intensywnej terapii w sepsie wynosi 16%, w ciężkiej sepsie 36%, a we wstrząsie septycznym – 58% [6].

2.6. Pneumokokowe zapalenie płuc

Do dolnych dróg oddechowych drobnoustroje najczęściej dostają się przez mikroaspiracje treści z górnych dróg oddechowych, które bardzo często są skolonizowane przez tlenowe bakterie Gram-dodatnie takie jak np. *S. pneumoniae*. Początek pneumokokowego zapalenia płuc jest nagły. Występuje wysoka gorączka, dreszcze, duszność i kaszel z wykrztuszaniem początkowo rdzawej, potem ropnej plwociny. Często występuje *tachypnoe*, tachykardia i ból opłucnowy, a w ciężkim zapaleniu także sinica. Osłuchiowaniem płuc stwierdza się rżżenia nad obszarem nacieku, czasem szmer oskrzelowy. We krwi występuje leukocytoza, rzadko leukopenia, która jest niepomyślnym czynnikiem rokowniczym. RTG klatki piersiowej wykazuje zacienienie miąższowe odpowiadające naciekowi, który obejmuje segment, cały płat płuca lub kilka płatów. Rzadziej są to liczne, mniejsze ogniska zacienień o wyglądzie odoskrzelowego zapalenia płuc. U połowy chorych widoczne są cechy wysięku w jamach opłucnej. Bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania jest trudne. Hodowla z plwociny ma ograniczoną wartość, ponieważ częste jest nosicielstwo *S. pneumoniae* w części nosowej gardła, niemniej jednak właściwa wstępna ocena próbki pozwala je z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć. Dużą wartość ma posiew krwi, który jest dodatni niestety tylko u <25% chorych. Wartościowym i łatwym do wykonania badaniem jest test na obecność antygenu *S. pneumoniae* w moczu [6].

Zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc nie podlegają rejestracji, dlatego nie ma dokładnych wskaźników epidemiologicznych. Zachorowalność na pneumokokowe zapalenie płuc szacuje się na poziomie około 200 przypadków/100 000/rok. Śmiertelność wśród chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc leczonych ambulatoryjnie nie przekracza 1%, wśród chorych hospitalizowanych wynosi 5-20%. Wskaźniki te są wyższe u chorych w podeszłym wieku. W Polsce umieralność na pozaszpitalne zapalenie płuc wynosi około 20/100 000 [6].

Lekiem z wyboru w leczeniu pneumokokowego zapalenia płuc jest penicylina lub amoksycylina, a leki alternatywne to: cefalosporyny II i III generacji, makrolidy i fluorochinolony aktywne przeciwko pneumokokom (lewafloksacyna, moksyflokscacyna); nie powinno się stosować cyprofloksacyny w leczeniu zapalenia płuc, gdy *S. pneumoniae* jest najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym zakażenia [6].

2.7. Ostre zapalenie ucha środkowego

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) występuje u około 50-84% dzieci do 3 roku życia, ze szczytem zachorowań pomiędzy 6 a 12 miesiącem życia. Obserwacje prospektywne prowadzone w pięciu krajach europejskich i obejmujące dzieci w wieku <6 r. ż. wykazały częstość występowania OZUŚ na poziomie od 0,19 do 0,33 incydentów przypadających na dziecko w ciągu roku. Częstość

wizyt lekarskich z powodu zapalenia ucha w Stanach Zjednoczonych wykazuje w ostatnich latach tendencję spadkową i wynosi 0,81 na dziecko rocznie. Nawracające zapalenie ucha, definiowane jako ≥ 3 zachorowań najczęściej występuje u dzieci do 2 r.ż. i dotyczy 10-19% dzieci w tym wieku. W zdecydowanej większości przypadków OZUŚ jest poprzedzone wirusowym nieżytem nosa, w związku z tym zapadalność na OZUŚ charakteryzuje zmienność sezonowa ze szczytem zachorowań w okresie zimowym. Zakażenie wirusowe, powodując zmiany zapalne w części nosowej gardła, sprzyja wzrostowi kolonizacji bakteryjnej. Prowadzi również do obrzęku błony śluzowej trąbki słuchowej i wynikających stąd zaburzeń jej czynności, co ułatwia przedostawanie się drobnoustrojów z części nosowej gardła do ucha środkowego. U dzieci w wieku < 3 lat około 1/3 wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych powikłana jest ostrym zapaleniem ucha o różnym stopniu nasilenia najczęściej w 3-5 dniu od początku infekcji. Największe ryzyko OZUŚ w przebiegu infekcji występuje u dzieci od 6-12 miesiąca życia i zmniejsza się z wiekiem. Zakażenia spowodowane przez wirusy RS, corona- i adeno- są związane z większym ryzykiem wystąpienia OZUŚ. Wirusy oprócz tego, że torują drogę bakteriom odgrywają rolę kopatogenu w OZUŚ. Aczkolwiek wyłącznie wirusowa infekcja potwierdzana jest w OZUŚ jedynie w kilku procentach przypadków, infekcje mieszane, wirusowo-bakteryjne stanowią w świetle badań wykorzystujących techniki molekularne około 2/3 przypadków. Wpływ obecności wirusów w uchu środkowym na rozwój i przebieg OZUŚ nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Fakt, że spory odsetek OZUŚ ulega samowyleczeniu dowodzi dominującej roli wirusów jako patogenu w tego typu przypadkach [7].

Bakterie będące przyczyną OZUŚ pochodzą z części nosowej gardła, gdzie stanowią składnik flory bakteryjnej kolonizującej tę okolice, stąd też mamy tu do czynienia z zakażeniem wstępującym poprzez trąbkę słuchową. Kolonizacja bakteriami patogennymi ma istotne znaczenie w rozwoju OZUŚ, zwiększa ryzyko jego wystąpienia w przebiegu infekcji wirusowej, a kolonizacja poniżej 3 miesiąca życia zwiększa ryzyko nawracającego zapalenia ucha. Wśród patogenów bakteryjnych wywołujących OZUŚ dominują *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* wywołujące około 30-50% zachorowań i *Moraxella catarrhalis* wykrywana w kilkunastu procentach przypadków. Chociaż OZUŚ wywołane przez *S. pneumoniae* zwykle wiąże się z cięższym przebiegiem klinicznym, *H. influenzae* z tendencją do nawrotów, przewlekania się i współistniejącym zapaleniem spojówek, a *M. catarrhalis* z występowaniem u niemowląt i łagodnym przebiegiem to objawy kliniczne nie są na tyle charakterystyczne, aby pozwolić na wiarygodne przewidywanie etiologii zakażenia [7].

Analiza naturalnego przebiegu OZUŚ wykazała, że u około 2/3 chorych dolegliwości zaczynają ustępować samoistnie w ciągu 24 godzin (u około 80% do 7 dni). Do perforacji błony bębenkowej dochodzi u około 2-10% dzieci. Wysięk w uchu środkowym (potwierdzany tympanometrycznie) utrzymuje się u około 40% dzieci po miesiącu i u 26% po 3 miesiącach. Rokowanie jest korzystne również w przypadkach nawracającego zapalenia ucha. W okresie 6 miesięcznej obserwacji

41% dzieci nie ma dalszych incydentów, a 83% ma ich mniej niż 3, a więc jedynie 17% nadal spełnia kryteria nawracającego zapalenia ucha. Powikłania OZUŚ, głównie zapalenie wyrostka sutkowatego, zdarzają się bardzo rzadko, nawet w populacji nieleczonej antybiotykami [7].

OZUŚ poprzedzone jest zwykle infekcją górnych dróg oddechowych i towarzyszą mu zazwyczaj nieżyt nosa, kaszel, brak apetytu, niepokój, gorączka. OZUŚ rozpoczyna się nagle, ostrym bólem ucha, najczęściej w godzinach nocnych. Ból jest silny, tętniący, uniemożliwiający sen. Ból ucha jest jedynym objawem klinicznym mającym wartość diagnostyczną w OZUŚ, ale zgłaszany jest głównie przez dzieci starsze. Niemowlęta mogą manifestować dolegliwości bólowe poprzez niepokój, płacz, niechęć do ssania, utratę apetytu, ale ze względu na brak swoistości objawy te nie pozwalają na ustalenie rozpoznania. Pocieranie ucha często opisywane jako równoważnik bólu ucha u niemowląt i małych dzieci nie ma większej wartości diagnostycznej. Rozpoznanie ostrego zapalenia ucha środkowego powinno być ustalane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych (ból ucha) oraz uwidocznienia w badaniu otoskopowym zmian (zaczerwienienie, uwypuklenie) wskazujących na ostre zapalenie ucha środkowego. OZUŚ na ogół przebiega z upośledzeniem słuchu, ale dolegliwość ta spontanicznie zgłaszana jest przez chore dziecko rzadko. W około 50% przypadków, częściej u małych dzieci, objawom towarzyszy podwyższona temperatura ciała. Wysoka gorączka, wymioty, są czynnikami niekorzystnymi rokowniczo co do samoistnego wyleczenia i są względny wskazaniem do antybiotykoterapii [7].

Podstawą ostatecznego rozpoznania jest zawsze obraz otoskopowy. Ocena otoskopowa ucha może narażać szereg trudności technicznych wynikających z utrudnionej współpracy z małym dzieckiem, często zalegającym woszczkiem, jak również z braku doświadczenia badającego. Ponadto obraz błony bębenkowej zmienia się w przebiegu OZUŚ, odzwierciedlając dynamiczny rozwój zmian zapalnych w uchu środkowym. Wszystkie te elementy są przyczyną wysokiego odsetka przypadków, w których lekarze podstawowej opieki zdrowotnej nie mają pewności co do rozpoznania, jak również wysokiej nadrozpoznawalności OZUŚ sięgającej 30%. Największy wskaźnik wiarygodności w rozpoznawaniu OZUŚ stwierdza się w przypadku obecności uwypuklenia, utraty przezierności i upośledzenia ruchomości błony bębenkowej. Przy perforacji błony bębenkowej dochodzi do wycieku wydzieliny, początkowo ropno-krwistej, a następnie ropnej. W otoskopii objawia się to jako zalegająca w przewodzie słuchowym, niekiedy tętniąca, wydzielina. Samo badanie otoskopowe nie umożliwia oceny istotnego zaburzenia w OZUŚ, jakim jest ograniczenie ruchomości błony bębenkowej wynikające z zalegającej za nią wydzieliny. Badaniami, które pozwalają na potwierdzenie obecności wysięku w uchu środkowym jest otoskopia pneumatyczna zalecana w Stanach Zjednoczonych lub tympanometria bardziej popularna w krajach europejskich. Zastosowanie tych technik zmniejsza o około 30% liczbę błędnych rozpoznań OZUŚ [7].

W leczeniu OZUŚ stosowane są leki łagodzące objawy, przede wszystkim środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a także zmniejszające proces zapalny w obrębie trąbki słuchowej, a w niektórych przypadkach antybiotyki [7].

2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zakażenia wywoływane przez *Streptococcus pneumoniae* są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na świecie [65]. Szacuje się, iż w 2015 roku na świecie doszło do 294 000 (od 192 000 do 366 000) zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia (wśród osób niezakażonych wirusem HIV) z powodu zakażenia pneumokokowego *Streptococcus pneumoniae*, co stanowiło 9% wszystkich zgonów w tej grupie wiekowej. Najwięcej zachorowań i zgonów występuje w skrajnych grupach wiekowych, tzn. u dzieci poniżej 2. roku życia i osób powyżej 65. roku życia. Szacuje się, że najwięcej zgonów występuje w Afryce (145 tys. zgonów rocznie u osob niezakażonych HIV). W Europie dochodzi do znacznie mniejszej liczby zgonów z powodu zakażenia pneumokokami u dzieci poniżej 5 roku życia i dla 2015 roku oszacowano liczbę tych zgonów na najprawdopodobniej 4 800 przypadków (zakres oszacowania od 3 100 do 6 100 zgonów; powodem większości zgonów było zapalenie płuc – 3 800 osób, następnie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – 550 osób) [76].

Liczba zakażeń pneumokokowych jest w Polsce wciąż niedoszacowana, zarówno jeśli chodzi o postacię inwazyjne, jak i nieinwazyjne zakażenia pneumokokowego. Monitorowaniem m.in. inwazyjnych zakażeń pneumokokowych zajmuje się w Polsce Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) oraz Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH).

Brak aktywnego i obligatoryjnego systemu nadzoru epidemiologicznego w Polsce. Dane zbierane przez KOROUN opierają się na systemie dobrowolnie zgłaszanych przypadków, natomiast monitorowanie i nadzór NIZP-PZH opiera się na biernym, choć obowiązkowym raportowaniu zdarzeń przez lekarzy.

Dobrowolny system rejestracji przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, oparty na przypadkach potwierdzanych laboratoryjnie w Krajowym Ośrodku Referencyjnym ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) w Narodowym Instytucie Leków, pozwala na charakterystykę izolatów, w tym określenie ich typów serologicznych, wrażliwości na leki, a niekiedy podobieństwa i przynależności do międzynarodowych klonów. Jak wskazuje KOROUN, IChP charakteryzuje się wysoką zapadalnością i śmiertelnością, chociaż w Polsce liczba przypadków jest wciąż kilkukrotnie niedoszacowana, pomimo wzrastającej od kilku lat liczby zgłoszonych do NIZP-PZH przypadków i przesłanych do KOROUN izolatów. Wskazują na to również dane z prospektywnych badań epidemiologicznych. W 2017 r. wprowadzono w Polsce obowiązkowe

szczepienia przeciw pneumokokom, co może wpływać na stopień wykrywalności choroby (często po wprowadzeniu szczepień obserwowany jest pozorny „wzrost liczby zakażeń”, będący następstwem lepszego wykrywania przypadków w wyniku uważniejszego monitorowania; tzn. rośnie liczba wykrywanych przypadków, a nie liczba zachorowań; niezbędne jest ciągłe monitorowanie zakażeń pneumokokowych i cech tego drobnoustroju) [59].

Według WHO tylko czynny/aktywny, populacyjny nadzór epidemiologiczny umożliwia ocenę wpływu programu szczepień na zapadalność na IChP oraz zjawisko zastępowania serotypów. Równolegle konieczne jest gromadzenie danych takich jak wykonane szczepienia i czas ich wykonania, rodzaj zastosowanego produktu leczniczego oraz informacje o schemacie/liczbie podanych dawek. Nadzór powinien objąć całą populację lub sieć reprezentatywnych szpitali referencyjnych [73]. Publikowane przez KOROUN dane nie uwzględniają informacji o statusie zaszczepienia oraz rodzaju zastosowanej szczepionki u osób, u których wykryto IChP.

W latach 2010-2018 wykryto w KOROUN łącznie 5 354 przypadki IChP (5153 przypadki potwierdzone hodowlą oraz 201 przypadków potwierdzonych metodą niehodowlaną PCR). Liczba wykrytych przypadków IChP z roku na rok rośnie. Zgodnie z najnowszymi danymi KOROUN liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonych hodowlą oraz metodą niehodowlaną (PCR) wynosiła w Polsce w 2018 r. odpowiednio 1009 oraz 28 przypadków. **Ponad 92% przypadków spośród wszystkich 1 037 przypadków zgłoszonych do KOROUN w 2018 r. dotyczyło populacji osób w wieku powyżej 5 lat, natomiast 80 przypadków (7,7%) to zdarzenia w grupie najmłodszych dzieci (32 wykryte i zgłoszone do KOROUN przypadki IChP w grupie dzieci do 2 r.ż. oraz odpowiednio 48 takich przypadków w grupie dzieci w wieku 2-4 lat)** [58, 59] (Rysunek 1, Tabela 3).

Rysunek 1. Liczba przypadków IChP potwierdzonych hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR) w Polsce w latach 2010-2018 (dane KOROUN) [59]

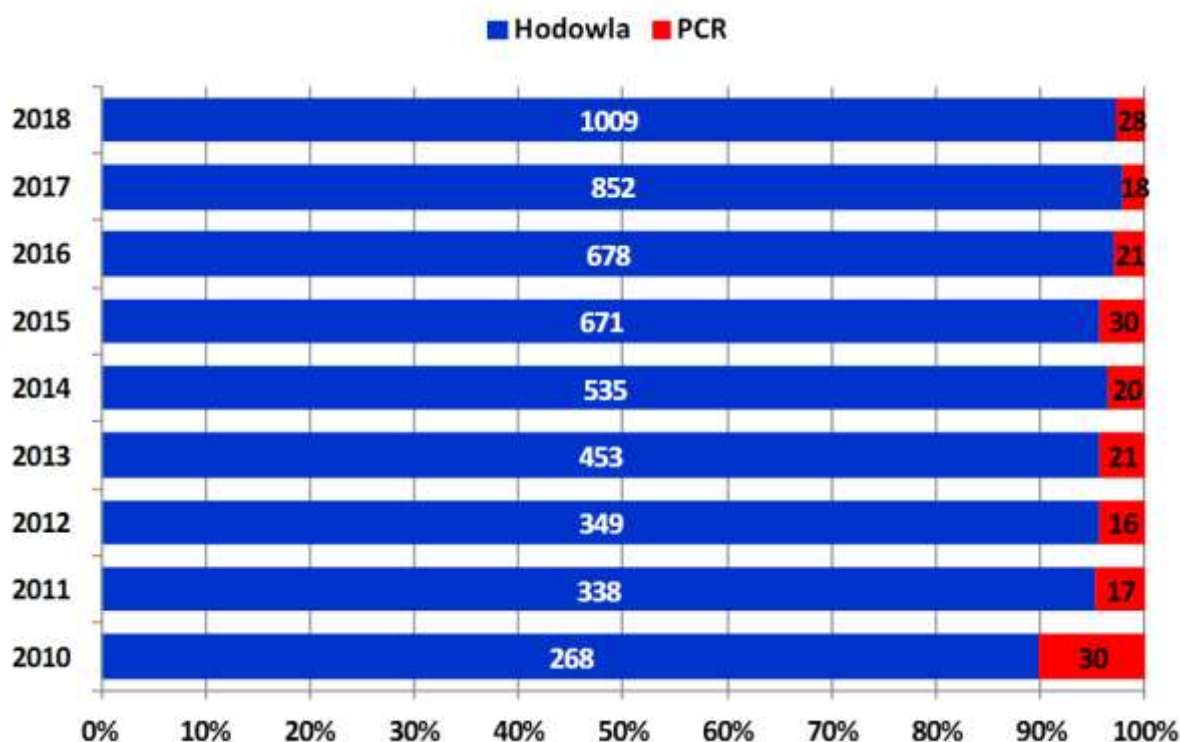


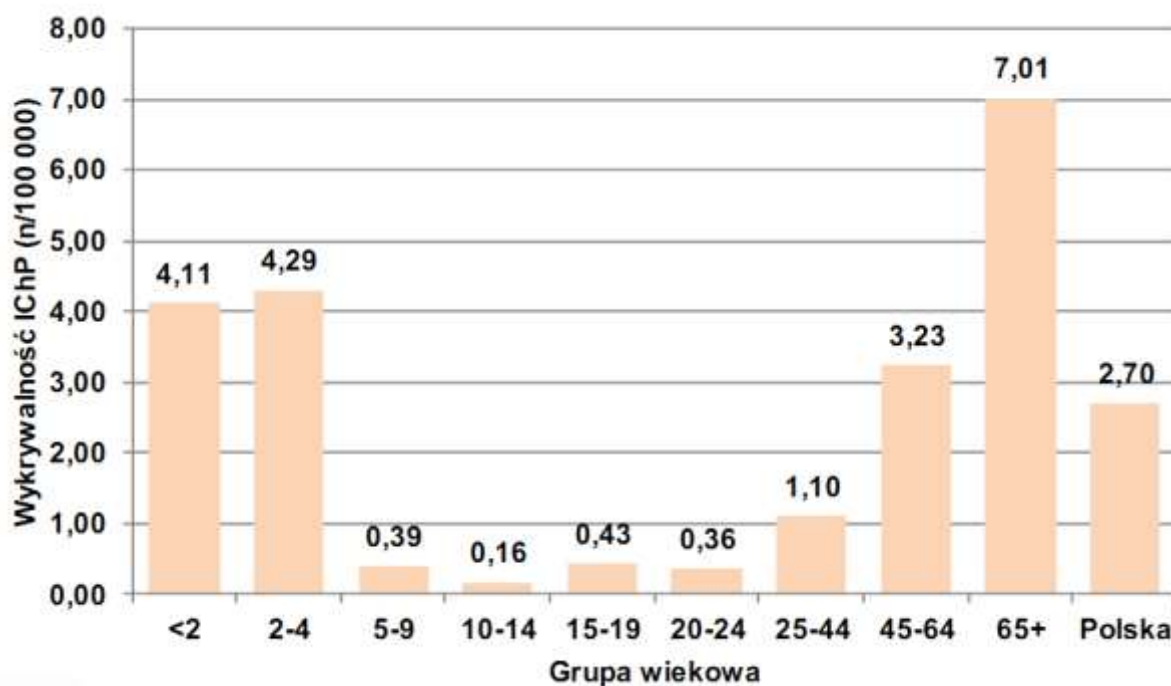
Tabela 3. Dystrybucja serotypów *S. pneumoniae* w grupach wiekowych u osób z IChP w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN)

Serotyp	Wiek pacjentów [lata] n (%)				
	od 0 do <2	od 2 do <5	od 5 do <15	≥15	brak danych
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	7 (0,8%)	0 (0,0%)
3	5 (15,6%)	7 (14,6%)	1 (9,1%)	185 (19,9%)	3 (20,0%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	77 (8,3%)	4 (26,7%)
5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6A	2 (6,3%)	1 (2,1%)	1 (9,1%)	13 (1,4%)	1 (6,7%)
6B	1 (3,1%)	1 (2,1%)	1 (9,1%)	28 (3,0%)	0 (0,0%)
7F	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (1,3%)	0 (0,0%)
9V	0 (0,0%)	3 (6,3%)	1 (9,1%)	45 (4,8%)	2 (13,3%)
14	4 (12,5%)	7 (14,6%)	0 (0,0%)	61 (6,6%)	0 (0,0%)
18C	0 (0,0%)	3 (6,3%)	0 (0,0%)	13 (1,4%)	1 (6,7%)
19A	3 (9,4%)	6 (12,5%)	0 (0,0%)	29 (3,1%)	0 (0,0%)
19F	1 (3,1%)	4 (8,3%)	0 (0,0%)	43 (4,6%)	0 (0,0%)
23F	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	32 (3,4%)	11 (6,7%)
Inne	15 (46,9%)	16 (33,3%)	5 (45,5%)	386 (41,5%)	3 (20,0%)
Liczebność grupy	32	48	11	931	15

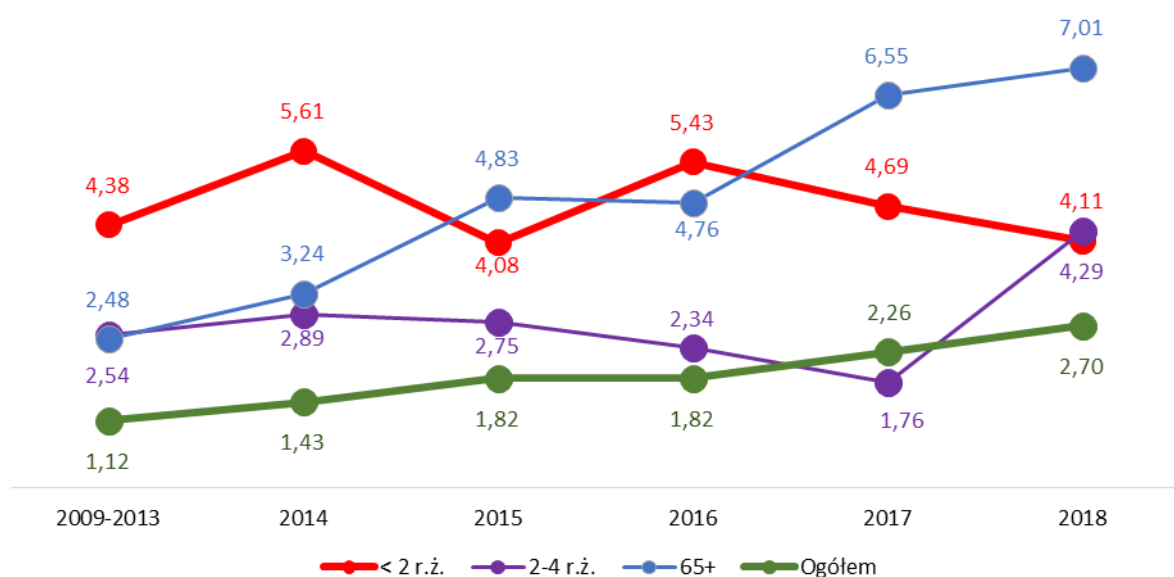
Wykrywalność IChP u dzieci poniżej 2. roku życia systematycznie spada w ostatnich latach i wyniosła 5,43/100 000 w 2016 roku, 4,69/100 000 w 2017 roku oraz 4,11/100 000 w 2018 roku. We wskaźnikach wykrywalności IChP w Polsce zaobserwowano znaczne różnice pomiędzy województwami (w grupie dzieci do 5 r.ż. w 2018 r. najwyższy wskaźnik dotyczył województwa zachodnio-pomorskiego, opolskiego oraz mazowieckiego, natomiast najniższy odnotowano w województwie lubelskim, dolnośląskim i warmińsko-mazurskim, a w województwie kujawsko-pomorskim wskaźnik wykrywalności w tej grupie wiekowej wynosił 0) oraz pomiędzy badanymi okresami w tych samych województwach, co świadczy najprawdopodobniej o znacznym niedoszacowaniu danych [55, 58, 59, 60, 61].

Zakażenie pneumokokami najgroźniejsze jest dla najmłodszych dzieci, które mają jeszcze niedojrzały układ odpornościowy, oraz dla osób starszych, u których wraz z wiekiem dochodzi do spadku odporności. Najwięcej przypadków IChP występuje w grupie dzieci do 4 lat oraz u osób starszych po 65 roku życia [59, 60, 61]. W 2018 roku wśród dzieci do 4 lat wyższy współczynnik zapadalności na IChP odnotowano w podgrupie starszych dzieci w wieku 2-4 lat (dzieci urodzone przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom do narodowego programu szczepień ochronnych w Polsce), co może wskazywać na skuteczność programu obowiązkowych szczepień przeciwko inwazyjnym zakażeniom przez *Streptococcus pneumoniae* wprowadzonego w 2017 roku. W 2016 r. oraz w 2017 r. współczynnik zapadalności był znacznie wyższy w grupie dzieci do 2 r.ż. w porównaniu do dzieci starszych (2-4 lata) [59, 60, 61] (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2. Wykrywalność IChP w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN) [59]

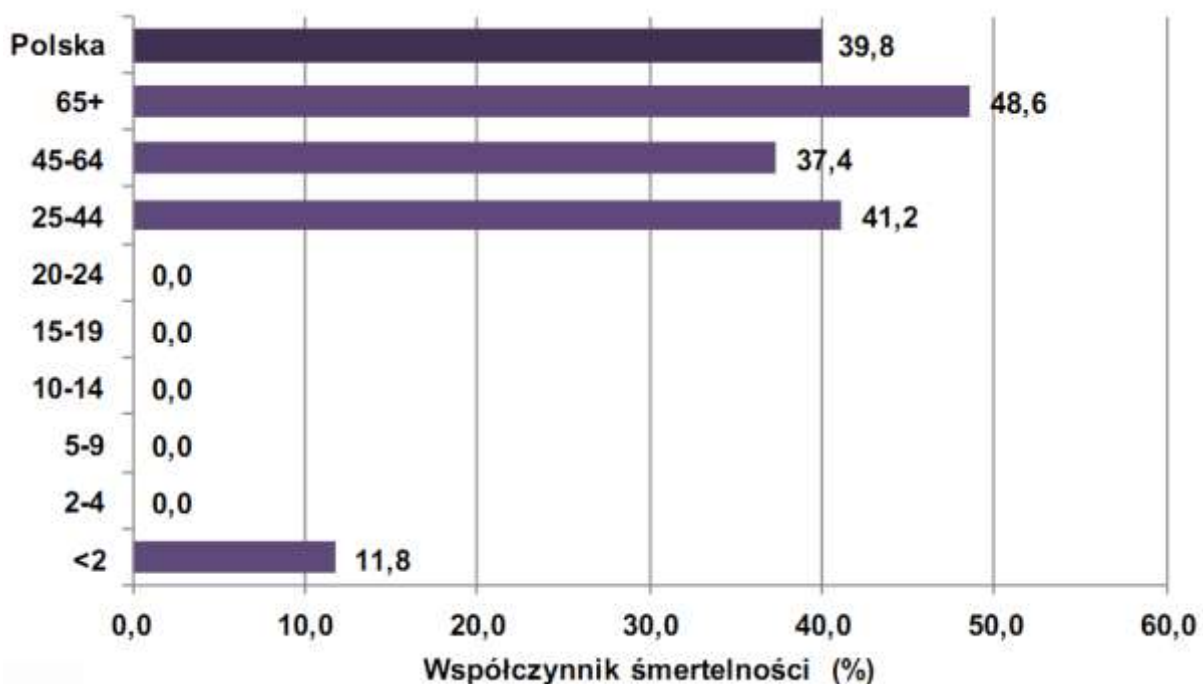


Rysunek 3. Wykrywalność IChP (n/100 tys.) w Polsce w latach 2009-2018 (dane KOROUN) [58, 59]

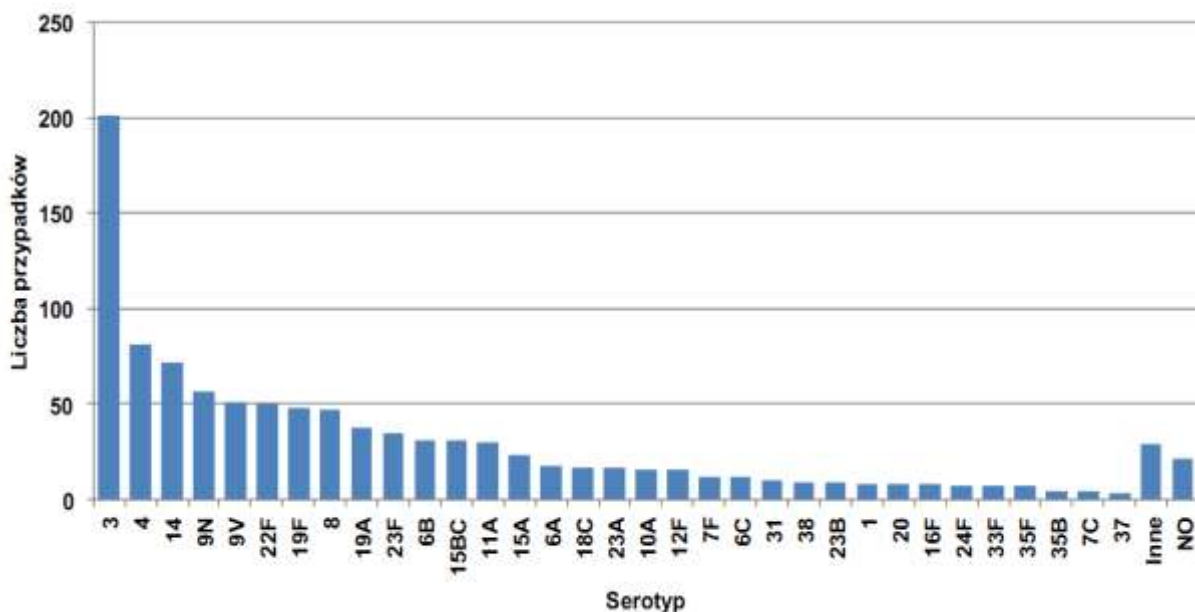


Poniżej przedstawiono dodatkowo najnowsze dane KOROUN dotyczące współczynników śmiertelności związanych z IChP w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku (Rysunek 4), a także prezentację dystrybucji serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 roku ogółem (Rysunek 5) i u dzieci poniżej 5 r.ż. (Rysunek 6) oraz serotypy izolatów odpowiedzialnych za zgony we wszystkich grupach wiekowych (Rysunek 7) [61]. Współczynnik śmiertelności w przebiegu IChP w 2018 roku wynosił ogółem 39,8% i był najwyższy u osób powyżej 65 lat. Wśród serotypów, które najczęściej wywoływały IChP w 2018 roku we wszystkich grupach wiekowych należy wymienić głównie serotyp 3, następnie 4, 14 i 9N. W grupie dzieci do 5 r.ż. zakażenia pneumokokowe najczęściej wywoływały serotypy 3, 14, 19A oraz 15BC.

Rysunek 4. Współczynnik śmiertelności związany z IChP w grupach wiekowych w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN) [59]



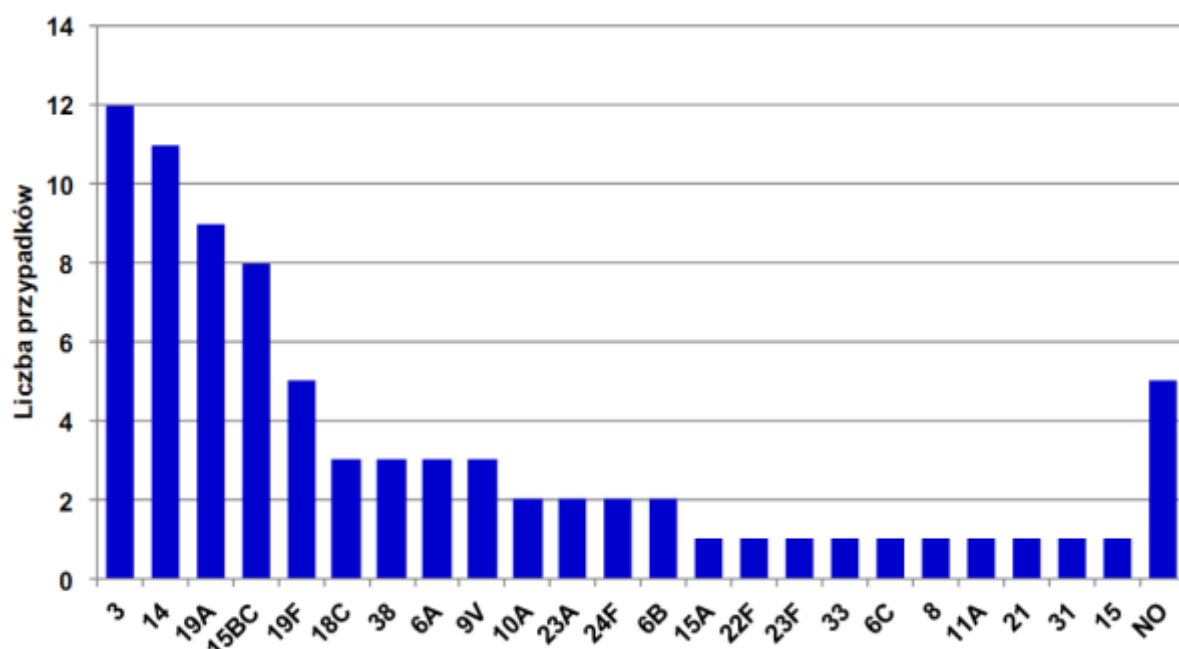
Rysunek 5. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 r. dla wszystkich grup wiekowych (dane KOROUN) [59]



Inne - serotypy reprezentowane przez 1 lub 2 izolaty

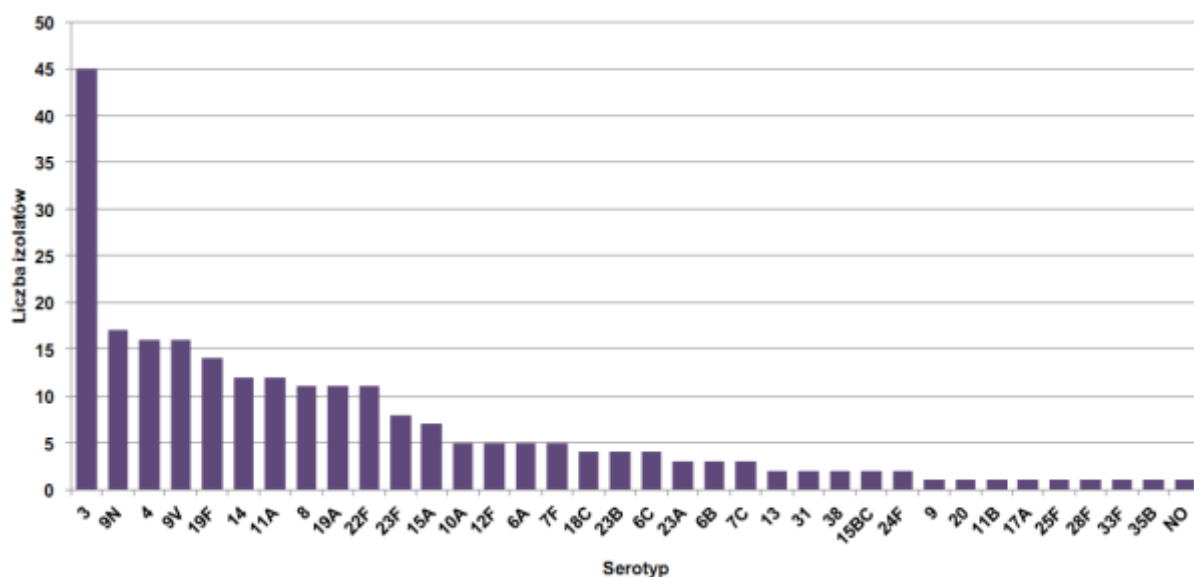
NO – nieokreślony serotyp

Rysunek 6. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 r. u dzieci w wieku <5 lat (dane KOROUN) [59]



NO – nie udało się określić serotypu

Rysunek 7. Serotypy izolatów odpowiedzialnych za zgony w Polsce w 2018 r. dla wszystkich grup wiekowych (dane KOROUN) [59]



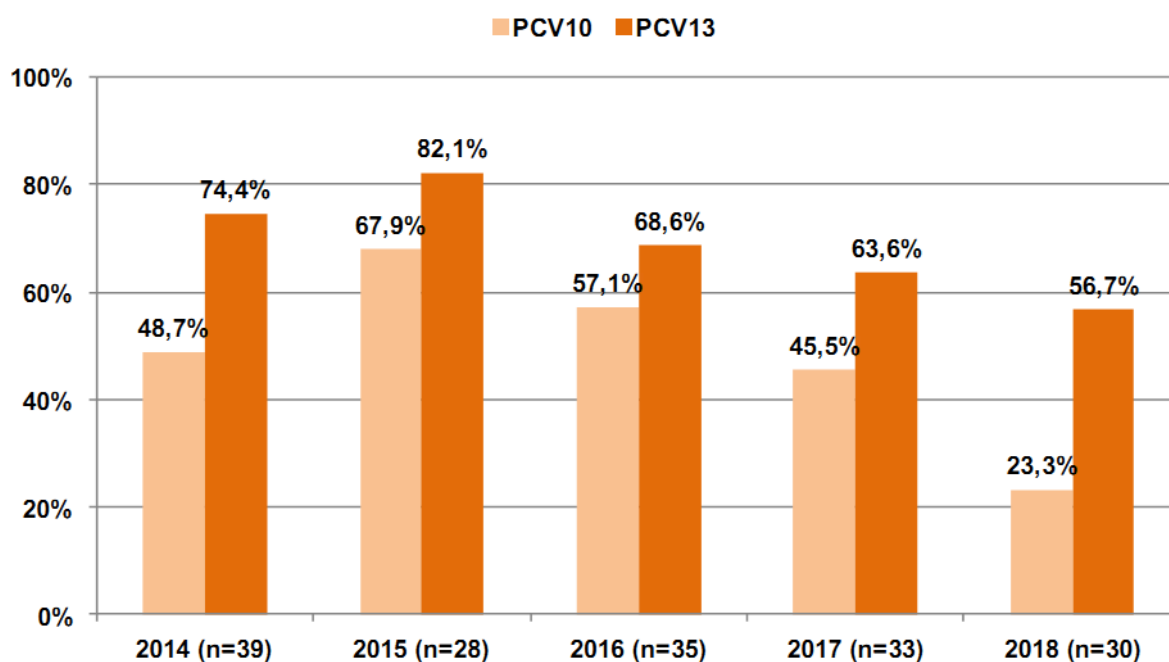
NO – nie udało się określić serotypu

Parametrem analizowanym w ramach oceny preparatów przed włączeniem do programu szczepień ochronnych jest przewidywane (teoretyczne) pokrycie szczepionkowe. Przewidywane (teoretyczne) pokrycie szczepionkowe szacowane jest na podstawie dystrybucji występujących u chorych na IChP serotypów w danym roku/okresie czasu i składu antygenowego szczepionek. **Co bardzo istotne, pojęcia „teoretyczne/przewidywane pokrycie szczepionkowe” nie należy mylić ze skutecznością**

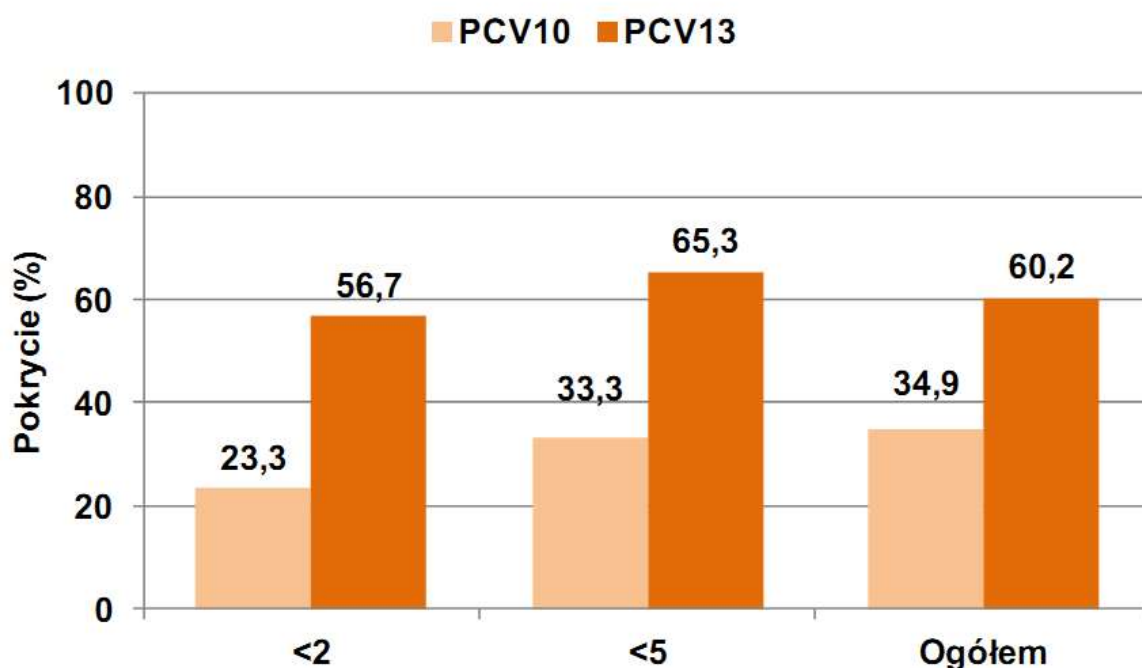
poszczególnych szczepionek w zapobieganiu IChP. Poziom skuteczności programu szczepień zależy nie tylko od składu antygenowego danej szczepionki i występowania poszczególnych serotypów w danej populacji, ale również od m.in. odpowiedzi organizmu na podane antygeny (różne dla różnych antygenów pneumokokowych), ochrony krzyżowej pomiędzy serotypami oraz rozmiaru zjawiska zastępowania serotypów szczepionkowych przez nieszczepionkowe (a tych parametrów nie uwzględnia właśnie koncepcja tzw. teoretycznego pokrycia szczepionkowego) [19, 20, 21, 62].

Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci poniżej 2 r.ż. w latach 2014-2018 przedstawiono poniżej (Rysunek 8). W roku 2018 pokrycie to w tej grupie wiekowej wynosiło odpowiednio 23,3% i 56,7%. Pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 w grupie wiekowej <5 lat wynosiło natomiast 33,3% i 65,3%, a w populacji ogólnej 34,9% i 60,2% odpowiednio [59] (Rysunek 9). Warto jeszcze raz podkreślić, że wyliczenia te nie uwzględniają działania ochronnego PCV10 na serotyp 6A i 19A oraz braku lub bardzo małego wpływu PCV13 na serotyp 3. **Istotne zmniejszenie przewidywanego pokrycia szczepionkowego PCV10 po wprowadzeniu szczepienia powszechnego dzieci w Polsce w 2017 r. wskazuje na skuteczność tego szczepienia w zapobieganiu IChP wywołanej serotypami szczepionkowymi a spadający współczynnik wykrywalności w tej grupie wiekowej (przy wzrastających współczynnikach we wszystkich pozostałych grupach wiekowych) na brak zjawiska zastępowalności serotypów szczepionkowych przez serotypy nieszczepionkowe.**

Rysunek 8. Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w latach 2014-2018 (dane KOROUN) [59]

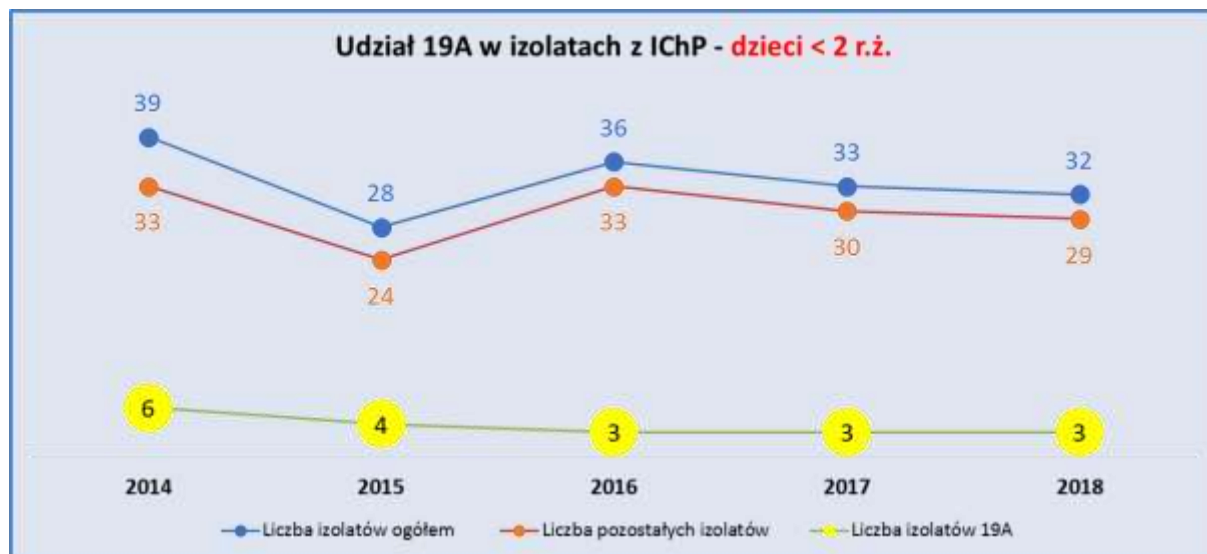


Rysunek 9. Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 w wybranych grupach wiekowych w 2018 r. (dane KOROUN) [59]

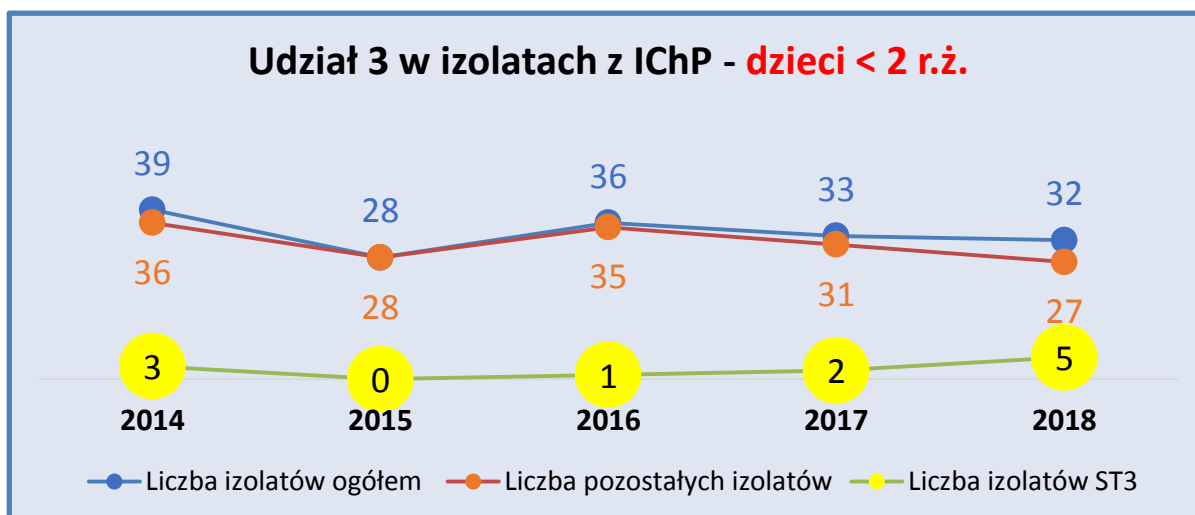


Analizując liczbę przypadków wykrytych IChP w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat nie obserwuje się istotnych zmian w liczbie przypadków IChP wywołanej serotypami niezawartymi w szczepionce PCV10 a obecnymi w szczepionce PCV13. W okresie 2014-2018, w tym w okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień dzieci, odnotowywano pojedyncze przypadki IChP związanej z zakażeniem serotypem 19A lub 3 w tej grupie wiekowej (Rysunek 10, Rysunek 11). Zgodnie z zaleceniami WHO, tylko w przypadku znacznego wzrostu liczby zakażeń związanych z serotypem 19A po wprowadzeniu szczepienia PCV10 należy zmienić stosowaną szczepionkę na PCV13. Uwzględniając zalecenia WHO oraz dane KOROUN wskazujące na brak zmian w liczbie IChP wywołanej serotypem 19A po wprowadzeniu szczepienia w 2017 roku zarówno w populacji ogólnej jak i u dzieci, obecnie brak podstaw do wprowadzania zmian w prowadzonym programie.

Rysunek 10. Liczba przypadków IChP w Polsce wg danych KOROUN w latach 2014-2018 (ogółem i serotyp 19A) [58, 59]



Rysunek 11. Liczba przypadków IChP w Polsce wg danych KOROUN w latach 2014-2018 (ogółem i serotyp 3) [58, 59]



Trzeba dodatkowo zauważyć, że serotyp 19A i 3 pozostają jednymi z 5 najczęściej występujących serotypów odpowiedzialnych za IChP w każdej grupie wiekowej w Europie, niezależnie jak długo i jaką szczepionką prowadzone są programy szczepień w danym kraju (dane ECDC – raport AER 2017 z 2019 roku) [64].

Choroba inwazyjna wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznica (A40.3) oraz inna określona i nieokreślona (J13; B95.3/...) (w tym zapalenie płuc – J13), jest chorobą zakaźną wyodrębnianą w rejestracji zachorowań prowadzonej przez Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH). Poniżej przedstawiono dane Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH dotyczące m.in. liczby przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae*, w tym

zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu oraz posocznicy w Polsce. NIZP-PZH nadzoruje obowiązkowy bierny system rejestrujący zakażenia pneumokokowe na podstawie zgłoszeń przesyłanych ze szpitali do stacji sanitarno-epidemiologicznych.

W 2018 roku, zgodnie z danymi NIZP-PZH, odnotowano 1 321 przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* (wskaźnik zapadalności wynosił 3,44/100 000; niemal wszystkie przypadki, 1 320 osób, podobnie jak w poprzednich latach wymagały hospitalizacji). W okresie analizowanych lat (lata 2005-2018) liczba raportowanych przypadków choroby wzrosła ponad 7,5-krotnie. Współczynnik zapadalności na IChP w 2018 roku w porównaniu z 2010 rokiem zwiększył się ponad 3-krotnie (z 0,95/100 000 w 2010 r. do 3,44/100 000 w 2018 r.) [53] (Tabela 4). Zaobserwowany wzrost zachorowań na IChP w ostatnich latach w Polsce jest wynikiem wzrostu wykrywalności tych zakażeń i pomimo coraz większej liczby wciąż jest na niskim poziomie w porównaniu z krajami, które miały szczelniejszy system monitorowania IChP jeszcze przed wprowadzeniem powszechnych szczepień, o czym informuje NIZP-PZH.

Tabela 4. Choroba wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*, inwazyjna: ogółem (B95.3; A40.3; J13) w latach 2005-2018 w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja	
	I	II	III	IV			liczba	%
2005*	45	51	31	48	175	0,46	165	94,3
2006*	53	52	40	69	214	0,56	210	98,1
2007*	63	79	48	81	271	0,71	267	98,5
2008*	82	67	51	73	273	0,72	272	99,6
2009*	72	83	52	67	274	0,72	274	100,0
2010	106	116	46	96	364	0,95	364	100,0
2011	113	129	51	137	430	1,12	429	99,8
2012	133	115	56	137	441	1,14	438	99,3
2013	160	134	113	133	540	1,40	539	99,8
2014	141	158	87	319	705	1,83	705	100,0
2015	219	244	282	234	979	2,55	979	100,0
2016	235	229	241	262	967	2,52	966	99,9
2017	391	295	121	384	1191	3,10	1189	99,8
2018#	391	349	180	401	1321	3,44	1320	99,9

* - ICD-10: B95.3 oraz A40.3

- dane wstępne

Przypadki posocznicy (A40.3) stanowiły ponad dwie trzecie (68,1%, tj. 900 osób spośród 1 321 przypadków) wszystkich raportowanych w 2018 r. przypadków inwazyjnej choroby wywołanej

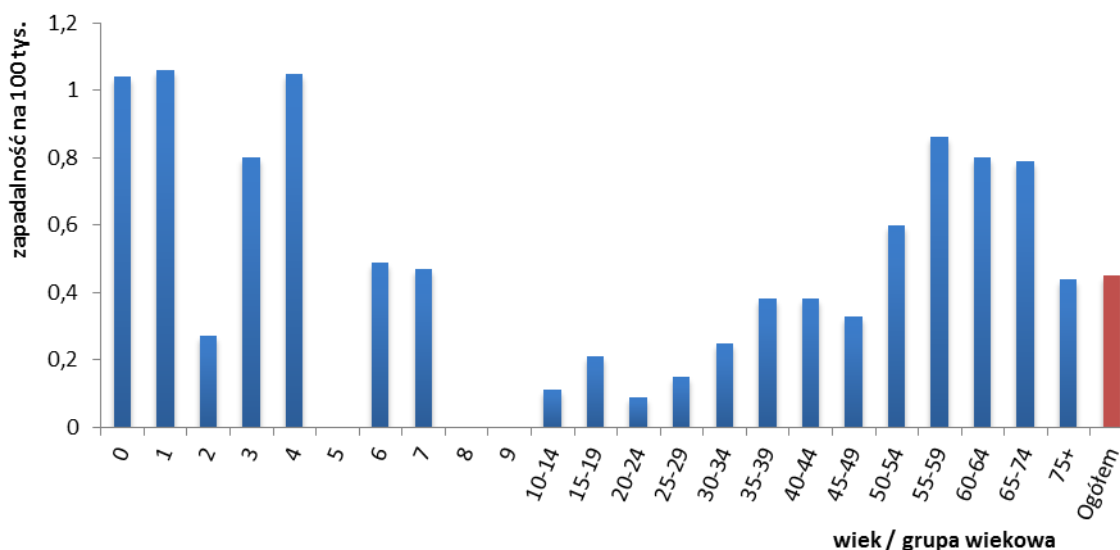
przez *Streptococcus pneumoniae*. W roku tym odnotowano również 206 przypadków zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1) oraz 511 przypadków zapalenia płuc (J13) i innych chorób wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* [53] (Tabela 5).

Tabela 5. Choroba wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*, inwazyjna, w tym zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznica (A40.3) oraz inna określona i nieokreślona (B95.3; J13) w 2018 r. w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja	
	I	II	III	IV			liczba	%
ogółem (B95.3; A40.3; J13)	391	349	180	401	1321	3,44	1320	99,9
zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1)	64	60	35	47	206	0,54	206	100,0
posocznica (A40.3)	272	235	111	282	900	2,34	899	99,9
inna określona i nieokreślona (B95.3; J13)	167	136	67	141	511	1,33	511	100,0

Na zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1) chorują częściej dzieci do 5 r.ż. oraz osoby powyżej 50 roku życia. 16 spośród 171 przypadków (9,4%) zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu zgłoszonych w 2017 r. wystąpiło u dzieci w wieku 0-4 lat (współczynnik zapadalności w tej grupie wiekowej wynosił 0,85/100 000), przy czym 4 z nich u dzieci poniżej 1 roku życia (współczynnik zapadalności dla dzieci poniżej 1 r.ż. wynosi 1,04/100 000). Chorują częściej mężczyźni niż kobiety (na 16 przypadków u dzieci w wieku 0-4 lat, 14 chorych stanowili chłopcy, natomiast 2 – dziewczęta) (Rysunek 12) [53].

Rysunek 12. Choroba wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*, inwazyjna: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1) – zapadalność na 100 tys. (dane NIZP-PZH)[50]



Dane NIZP-PZH wskazują, że w 2016 r. doszło w Polsce do 84 zgonów (60 mężczyzn oraz 24 kobiet) z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* (ICD-10: J13). Większość przypadków dotyczy osób dorosłych (odnotowano tylko jeden przypadek u dzieci do 5 lat), w tym w szczególności osób w wieku powyżej 55 r.ż.. Najwięcej zgonów z powodu zapalenia płuc wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* odnotowano w województwie pomorskim (26 przypadków), dolnośląskim (9 przypadków) oraz małopolskim (7 przypadków) [53].

Liczba przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* jest różna pomiędzy poszczególnymi województwami, co może również świadczyć o znacznym niedoszacowaniu danych [65]. W 2018 roku najwięcej przypadków odnotowano w województwie mazowieckim (196 chorych) oraz pomorskim (162 chorych), jednak w województwie pomorskim współczynnik zapadalności był ponad dwukrotnie wyższy niż współczynnik zapadalności ogółem dla Polski i wynosił 6,96/100 000. Równie wysokie współczynniki zapadalności odnotowano w województwach lubuskim (6,30/100 000) i zachodniopomorskim (7,69/100 000). Najniższy współczynnik zapadalności odnotowano natomiast w województwie lubelskim (1,46/100 000), łódzkim (1,62/100 000) oraz podkarpackim (1,55/100 000). Najwięcej zachorowań w 2018 roku w Polsce wystąpiło w czwartym kwartale tego roku (401 przypadków), nieznacznie mniej w pierwszym (391 przypadków) i drugim (349 przypadków), natomiast w trzecim kwartale odnotowano około połowę mniej przypadków niż w pozostałych kwartałach (180 przypadków) [53] (Tabela 6).

Tabela 6. Choroba wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*, inwazyjna: ogółem (B95.3; A40.3; J13) w poszczególnych województwach w 2018 roku w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]

Województwo	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja	
	I	II	III	IV			liczba	%
POLSKA	391	349	180	401	1321	3,44	1320	99,9
Dolnośląskie	13	25	7	31	76	2,62	76	100,0
Kujaw.-pom.	33	23	18	32	106	5,10	105	99,1
Lubelskie	6	7	1	17	31	1,46	31	100,0
Lubuskie	13	20	11	20	64	6,30	64	100,0
Łódzkie	12	10	5	13	40	1,62	40	100,0
Małopolskie	23	16	10	25	74	2,18	74	100,0
Mazowieckie	61	66	34	35	196	3,64	196	100,0
Opolskie	11	14	-	11	36	3,64	36	100,0
Podkarpackie	10	11	2	10	33	1,55	33	100,0
Podlaskie	13	6	3	5	27	2,28	27	100,0
Pomorskie	53	31	19	59	162	6,96	162	100,0

Województwo	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja	
	I	II	III	IV			liczba	%
Śląskie	34	32	20	43	129	2,84	129	100,0
Świętokrzyskie	8	11	3	14	36	2,89	36	100,0
Warm.-Mazur.	19	9	5	16	49	3,42	49	100,0
Wielkopolskie	40	31	27	33	131	3,75	131	100,0
Zachodniopom.	42	37	15	37	131	7,69	131	100,0

Tak jak wskazano powyżej, liczba zakażeń pneumokokowych jest w naszym kraju znacznie niedoszacowana. Wpływa na to wiele czynników, ale przede wszystkim rzadkie wykonywanie w Polsce posiewów krwi i badania bakteriologiczne, a w przypadku ich wykonywania wcześniejsza antybiotykoterapia. O niedoszacowaniu polskich danych świadczy także fakt, że duży odsetek IChP (15,6% w 2018 r., zgodnie z danymi NIZP-PZH) stanowią zakażenia zlokalizowane w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. W innych krajach przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych to natomiast zaledwie 4-8% wszystkich zakażeń inwazyjnych [63].

Wskaźnik wykrywalności IChP w Polsce jest również dwukrotnie niższy niż średni poziom tego wskaźnika w innych krajach europejskich. **W przypadku krajów o szczelniejszym systemie nadzoru niż Polska, tj. m.in. Dania, Holandia, Finlandia, Norwegia, Szwecja oraz Wielka Brytania, wskaźniki częstości IChP są kilkukrotnie wyższe [64].**

Liczba zakażeń nieinwazyjnych nie jest także dokładnie znana, jak informuje NIZP-PZH. Szacuje się, że w Polsce na pneumokokowe zapalenie płuc choruje co najmniej kilkanaście tysięcy osób rocznie, a na zapalenie ucha środkowego kilkadziesiąt tysięcy osób rocznie [5].

Wskazane powyżej współczynniki zapadalności na choroby wywołane zakażeniami pneumokokowymi, którym mogą zapobiegać szczepienia, odpowiadają współczynnikom chorobowości w określonym przedziale czasowym (rocznym) ze względu na specyfikę omawianych jednostek chorobowych (choroby o stosunkowo krótkim czasie trwania), ponieważ dla chorób krótkotrwałych (trwających krócej niż okres analizy chorobowości) chorobowość jest równa zapadalności.

Choroby wywołane przez pneumokoki stanowią duże obciążenie społeczno-ekonomiczne i istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego. Zakażenia inwazyjne wiążą się przede wszystkim z koniecznością hospitalizacji pacjentów, natomiast zakażenia nieinwazyjne generują dodatkowe koszty z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne w związku z większym korzystaniem ze świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Leczenie zakażeń pneumokokowych stanowi również znaczne obciążenie dla systemu podstawowej opieki zdrowotnej. Zarówno

zakażenia inwazyjne, jak i zakażenia nieinwazyjne powodują wzrost absencji chorobowej związanej z chorobą własną lub chorobą dziecka/innego członka rodziny, co prowadzi do wzrostu wydatków z perspektywy pracodawcy (konieczność wypłaty wynagrodzenia chorobowego za okres niezdolności do pracy w związku z chorobą) oraz ubezpieczyciela (zasiłki chorobowe i zasiłki opiekuńcze wypłacane przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych).

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP, w ramach których mogą zostać potencjalnie rozliczone hospitalizacje związane z zakażeniem pneumokokowym. Co istotne, NFZ jest tylko płatnikiem za świadczenia zdrowotne a nie podmiotem, który gromadzi dane epidemiologiczne dotyczące m.in. zachorowalności na dane choroby. Prezentowane dane przedstawiają informacje o liczbie świadczeń/hospitalizacji udzielonych przez świadczeniodawców i rozliczonych przez NFZ w danych grupach JGP. Dane te potwierdzają, że w większości przypadków nie przeprowadza się badania bakteriologicznego w celu ustalenia czynnika etiologicznego choroby, zarówno jeśli chodzi o zapalenie płuc, jak również posocznicy i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a także ostre zapalenie ucha środkowego [87] (Tabela 7). Tak jak wskazano powyżej, z tego względu dostępne statystyki dotyczące obciążenia populacji zakażeniami pneumokokowym w Polsce są znacznie niedoszacowane.

Tabela 7. Liczba hospitalizacji w wybranych grupach JGP – Statystyka JGP NFZ [87]

Grupa JGP	ICD-10	Mediana czasu pobytu (dni) w 2017 r.	Liczba hospitalizacji w latach:	
			2016	2017
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	A40.3 Posocznica wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	480	518
	A40.9 Posocznica paciorkowcowa, nie określona	12	277	224
S60 Choroby zakaźne niewirusowe	A41.9 Posocznica, nie określona	8	1210	1364
	A41.8 Inna posocznica, nie określona	9	437	516
P05 Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	A41.9 Posocznica, nie określona	8	1295	1367
	G03.9 Zapalenie opon mózgowych, nie określone	7	557	498
	A41.8 Inna posocznica, nie określona	8	567	532
	G00.9 Bakteryjne zapalenie opon mózgowych, nie określone	11	118	87
	G04.9 Zapalenie mózgu oraz zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, nie określone	8	136	156
	J18.8 Zapalenie płuc wywołane innymi nieokreślonymi drobnoustrojami	7	36705	35750
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	6	5754	5527
	J18.9 Nieokreślone zapalenie płuc	7	14386	15963
D48 Zapalenie płuc bez pw	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	8	2616	3119

Grupa JGP	ICD-10	Mediana czasu pobytu (dni) w 2017 r.	Liczba hospitalizacji w latach:	
			2016	2017
	J18.8 Zapalenie płuc wywołane innymi nieokreślonymi drobnoustrojami	8	1253	1406
D47 Zapalenie płuc z pw	J18.9 Nieokreślone zapalenie płuc	8	6216	6189
	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	9	1203	1253
	J18.8 Zapalenie płuc wywołane innymi nieokreślonymi drobnoustrojami	8	569	566
D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	J13 Zapalenie płuc wywołane paciorkowcami (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	9	1138	1105
C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	H66.0 Ostre ropne zapalenie ucha środkowego	7	1127	1010
A57 Choroby zapalne układu nerwowego	G03.9 Zapalenie opon mózgowych, nie określone	8	939	902
	G00.9 Bakteryjne zapalenie opon mózgowych, nie określone	13	343	290
	G04.9 Zapalenie mózgu oraz zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, nie określone	10	345	384
	G00.1 Zapalenie opon mózgowych pneumokokowe	17	60	84
	G04.2 Bakteryjne zapalenie opon mózgowych i mózgu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia niesklasyfikowane gdzie indziej	14	-	64

Wskazywane powyżej niedoszacowanie danych o zapadalności na choroby związane z zakażeniem pneumokokami w Polsce potwierdzają również wyniki raportu „Ocena realizacji szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce” wykonanego w październiku przez EconMed Europe [98]. W raporcie tym wskazano, że „mimo krótkiego czasu, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia powszechnych szczepień na pneumokoki w ramach PSO w Polsce, można wysnuwać pierwsze ostrożne wnioski, dotyczące pozytywnych skutków powszechnego szczepienia dzieci na tę chorobę. W 2018 roku o ok. 35% proc. spadła liczba zgłoszeń zachorowań na Inwazyjną Chorobę Pneumokokową ogółem w grupie dzieci do 2. roku życia, objętych obowiązkowym szczepieniem przeciw pneumokokom (54 przypadki IChP w 2016 roku vs. 43 przypadków w 2017 i 35 w 2018 r.). Jednocześnie zaobserwowano 20% wzrost zgłoszeń zachorowań wśród dzieci w wieku 2-4 lata, a więc wśród roczników, które nie zostały jeszcze objęte szczepieniem populacyjnym (39 przypadków IChP w 2017 r. i 47 w 2018 r.)” [98].

2.9. Zapobieganie zakażeniom pneumokokowym

Ocenia się, że najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest wprowadzenie masowych szczepień dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom [65]. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem [23, 24].

Dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV23, oraz skoniugowane szczepionki (PCV - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) sprzężone z białkiem: 10-walentna PCV10 – Synflorix® oraz 13-walentna PCV13 – Prevenar13®. W rozdziale 4 opisano szczegółowo dostępne i stosowane obecnie w Polsce szczepionki skoniugowane przeciwko pneumokokom - Synflorix® [35] oraz Prevenar13® [36], które mogą być zastosowane u dzieci poniżej 2 roku życia.

Immunoprofilaktyka prowadzi do wytworzenia specyficznych przeciwciał opsonizujących klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym otoczki charakterystycznym dla określonej serogrupy/serotypu drobnoustrojów. Ze względu na fizjologiczną niedojrzałość układu odpornościowego małych dzieci (<2 r.ż.) antygeny polisacharydowe pobudzają odporność na drodze niezależnej od limfocytów T, co prowadzi do powstawania głównie przeciwciał klasy IgM utrzymujących się przez krótki okres czasu, a co za tym idzie nie dochodzi do wytworzenia pamięci odpornościowej. Dopiero w wyniku koniugacji antygeny polisacharydowe z białkiem nośnikowym dochodzi do zmiany odpowiedzi odpornościowej na T-zależną, w wyniku której produkowane są przeciwciała klasy IgG. Dzięki temu szczepionki skoniugowane można stosować u małych dzieci, dają długotrwałą pamięć immunologiczną, podawanie kolejnych dawek nie zmniejsza odpowiedzi odpornościowej, prowadzą do zmniejszenia nosicielstwa nosowogardłowego i dodatkowo wywołują zjawisko odporności populacyjnej [63].

2.10. Efekt populacyjny szczepień masowych

Wskazuje się, że powszechne szczepienie dzieci przeciwko *S. pneumoniae* ma efekt szerszy niż tylko zapobieganie zakażeniom i ich powikłaniom w tej grupie wiekowej, ale przekłada się również na indukowanie odporności populacyjnej/zbiorowej. Szczepienie dzieci zapobiega rozprzestrzenianiu się zakażeń np. w przedszkolach, a także w rodzinach, czyli zakażeniu podatnych osób starszych (dodatkowo ograniczenie zachorowań prowadzi do zmniejszenia konieczności stosowania antybiotyków, co ogranicza oporność antybiotykową bakterii) [22]. Zjawisko obniżenia zapadalności na chorobę populacji niezaszczepionej wynika ze zmniejszenia nosicielstwa zjadliwych serotypów pneumokoka w jamie nosowo-gardłowej dzieci, czyli ograniczenie rezerwuaru patogenu [25, 26].

Sam termin „odporność zbiorowiskowa” („*herd immunity*”) został po raz pierwszy użyty w publikacji z 1923 r. Topleya i Wilsona, którzy w badaniach nad wywołaną w warunkach laboratoryjnych epizoocją u myszy uznali, że odporność jako cecha zbiorowiska powinna być badana jako osobny problem, blisko związany, ale pod wieloma względami odmienny od problemu odporności poszczególnych osobników; choć już dużo wcześniej (brytyjski higienista Farr w pierwszej połowie XIX w.) zaobserwowano, że obecność w populacji osób uodpornionych na daną chorobę zakaźną zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na tę chorobę również występujących w tej populacji osób nieuodpornionych oraz rozróżniano możliwość ochrony bezpośredniej od ochrony pośredniej przed zakażeniami. Istotą odporności zbiorowiskowej jest zmniejszenie się szans zachorowania osobnika nieuodpornionego wraz ze wzrostem proporcji uodpornionych w danej populacji. Pojęcie to ma zatem zastosowanie do chorób szerzących się przez zakażenia jednych osobników przez drugich, czyli do chorób zaraźliwych. W epidemiologii takich chorób zakaźnych jak tężec, których czynnik etiologiczny jest szeroko obecny w środowisku, ale które nie przenoszą się z człowieka na człowieka, pojęcie odporności zbiorowiskowej nie ma zastosowania. Podobnie w przypadku wścieklizny, szerzenie się choroby odbywa się poza środowiskiem ludzkim i szczepienia przednarażeniowe chronią wyłącznie osoby szczepione, a prawdopodobieństwo zakażenia pozostałych osób zupełnie nie zależy od tego, jaką proporcję ludzi zaszczepiono profilaktycznie, a tylko od epizootycznej sytuacji wśród zwierząt [9].

Odsetek osób zaszczepionych w danej populacji, przy osiągnięciu którego choroba zakaźna przestaje się rozprzestrzeniać, nazywany jest progiem odporności gromadnej. Próg ten jest różny w odniesieniu do różnych chorób. Zależy także między innymi od zakaźności zarazka i drogi jego przenoszenia, a jego wartość kształtuje się najczęściej w granicach powyżej 80% [8, 9].

Programy eradykacji chorób w oparciu o masowe szczepienia przyniosły globalne sukcesy w przypadku ospy prawdziwej i pomoru bydła oraz co najmniej regionalnie w przypadku dzikich szczepów polio [8]. Efekt populacyjny wykazano również w przypadku szczepień przeciwko pneumokokom przy wykorzystaniu szczepionki PCV10 w badaniach prowadzonych m.in. w Finlandii [10] oraz w Holandii [11]. Również w Polsce, w Kielcach, zaobserwowano efekt populacyjny obowiązkowego programu szczepień przeciwko pneumokokom z wykorzystaniem szczepionki PCV7 u dzieci poniżej 2 roku życia. Dla 7-letniego okresu obserwacji stwierdzono znaczne zmniejszenie zachorowań na zapalenie płuc u starszych pacjentów, osób nieszczepionych przeciwko pneumokokom, w tym w szczególności w grupie pacjentów starszych >65 lat [12].

Szczegółowe wyniki wszystkich badań klinicznych oceniających występowanie efektu populacyjnego po zastosowaniu szczepienia przeciwko pneumokokom szczepionką PCV10 przedstawiono w analizie klinicznej (wyniki badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepienia).

2.11. Zjawisko ochrony krzyżowej

Ważnym zagadnieniem związanym ze stosowaniem szczepionek, w tym szczepionek przeciwko pneumokokom, jest zjawisko ochrony krzyżowej ("*cross-protection*"). Z uwagi na m.in. duże podobieństwa niektórych typów wirusów czy bakterii w zakresie ich budowy antygenowej, szczepionki zapewniają również pewien stopień ochrony krzyżowej przed zakażeniem typami pokrewnymi wirusa czy bakterii, których antygenów szczepionki w swoim składzie nie zawierają. Zaobserwowane zjawisko odporności krzyżowej może więc zwiększyć profilaktyczne spektrum danej szczepionki (pokrycie szczepionkowe w populacji).

W przypadku szczepionki PCV10 (zawierającej m.in. serotypy 6B oraz 19F) można mówić o zjawisku ochrony krzyżowej pomiędzy serotypami 6A oraz 6B, a także serotypami 19A oraz 19F. Ochrona krzyżowa wynikająca z podobieństw w budowie antygenów otoczkowych szczepów pneumokoków sprawia, że serotyp 6B może indukować w pewnym stopniu odporność przeciw serotypowi 6A (i odwrotnie serotyp 6A przeciw serotypowi 6B), podobnie jest w przypadku serotypów 19A i 19F. Nieobecny w PCV10 serotyp 6A jest w dużym stopniu krzyżowo immunogeny z serotypem 6B. Rozbieżne opinie dotyczą ochrony krzyżowej indukowanej przez PCV10 w odniesieniu do serotypu 19A [13, 14]. Potencjał szczepionki PCV10 do ochrony krzyżowej przeciwko pneumokokom serotypu 19A jest obecnie przedmiotem dyskusji [11] ze względu m.in. na to, iż w USA (po okresie stosowania PCV7) i Europie zauważono wzrastającą liczbę zakażeń pneumokokowych związanych z serotypem 19A, który w niektórych krajach jest wieloantybiotykooporny. Wykazano, że serotyp 19F zawarty w PCV10 jest krzyżowo bardziej immunogeny w stosunku do 19A niż 19F zawarty w PCV7. Analiza odpowiedzi odpornościowej wobec serotypu 19A wykazała jednoznacznie, że odpowiedź ta była wyraźnie wyższa po szczepieniu szczepionką PCV10 w porównaniu z odpowiedzią po PCV7. Może to być związane z różnymi metodami koniugacji stosowanymi w obu szczepionkach. W szczepionce PCV10 serotyp 19F jest skoniugowany z toksoidem błoniczym poprzez reakcję cyjanowania, natomiast w szczepionce PCV7 (tak jak w szczepionce PCV13) polisacharyd z 19F jest skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM197 poprzez proces aminowania redukcyjnego. Odmienne metody koniugacji dla serotypu 19F mogą wpływać na różną immunogenność krzyżową tego polisacharydu w odniesieniu do polisacharydu 19A, szczególnie na aktywność opsonofagocytarną (OPA), co ma decydujące znaczenie protekcyjne i lepiej koreluje ze skutecznością szczepionki niż test ELISA [13]. Praktyczną ocenę wartości stwierdzanej odporności krzyżowej wykazały badania porejestacyjne.

W badaniach postmarketingowych przeprowadzonych w Brazylii i Kanadzie dotyczących oceny efektywności praktycznej PCV10 wykazano ochronę krzyżową tej szczepionki przed serotypami o zbliżonej budowie do serotypów szczepionkowych, w tym 19A [15, 16, 17]. W badaniu kanadyjskim (Deceuninck 2015 [17]) stwierdzono, że PCV10 zapewnia wysoki poziom ochrony krzyżowej

przeciwko zakażeniom wywołanym serotypem 19A i nie różni się on od tego, jaki indukuje szczepionka PCV13 (71% dla PCV10 vs 74% dla PCV13), natomiast w badaniu brazylijskim (Domingues 2014 [16]) efektywność PCV10 w tym zakresie uzyskano na poziomie 82%. Wyniki pracy holenderskiej nie potwierdziły tych doniesień, ale również nie wykluczyły, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji niepozwalający określić, czy na uzyskane efekty wpływała ochrona krzyżowa przeciwko serotypowi 19A, redukcja zastępowania serotypów („*serotype replacement*”) przez szczepienia PCV10 czy też okresowe fluktuacje [11]. Dodatkowo wyniki badania efektywności praktycznej wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki PCV10 w populacji fińskiej, gdzie nie stosowano wcześniej powszechnie szczepionki PCV7, wskazują na występowanie ochrony krzyżowej w odniesieniu do serotypów 6A i 19A. Efektywność szczepionki PCV10 w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 19A pneumokoka oszacowano w tej pracy na poziomie 62% [10].

Szczegółowe wyniki wszystkich badań klinicznych oceniających zjawisko ochrony krzyżowej przeciwko wybranym serotypom pneumokokowym po zastosowaniu szczepionki PCV10 przedstawiono w analizie klinicznej (badania postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionki Synflorix®).

3. Wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu oraz szczepienia przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie

3.1. Strategia i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W celu odnalezienia zaleceń i rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń pneumokokowych, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej zawierające wytyczne postępowania klinicznego:

- bazę *Trip Database*,
- bazę *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*

oraz strony internetowe instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,

a także strony internetowe instytucji krajowych i międzynarodowych lub zagranicznych (w tym towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego):

- WHO – *World Health Organization*,
- IPA - *International Pediatric Association*,
- UNEPSA - *Union of National European Paediatric Societies and Associations*,
- EPA - *European Paediatric Association*,
- ESPID - *European Society for Paediatric Infectious Diseases*,
- AAP - *American Academy of Pediatrics*,
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*,
- ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*,
- PTP - Polskie Towarzystwo Pediatryczne,
- PTW - Polskie Towarzystwo Wakcynologii,
- PTIDiK - Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej,
- PTH - Polskie Towarzystwo Higieniczne,
- PTN - Polskie Towarzystwo Neonatologiczne,
- KOROUN (Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego).

Wykorzystano również wyszukiwarkę Google. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej i sposób wyszukiwania oraz wyniki przeszukania przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Wyszukiwanie rekomendacji i zaleceń postępowania oraz danych na temat szczepień przeciwko pneumokokom

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data ostatniego przeszukania
Wybrane bazy informacji medycznej oraz strony agencji HTA			
<i>Trip Database</i>	(pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae) AND (vaccine OR vaccination OR immunization) (wynik wyszukiwania na stronie https://www.tripdatabase.com/ - w zakładce <i>Guidelines</i>)	425	29 VIII 2019 r.
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	Wyszukiwanie na stronie http://www.sign.ac.uk/ w zakładce <i>Guidelines</i>	0	29 VIII 2019 r.
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Przeszukanie opinii Prezesa AOTMiT (po tytułach) na stronie internetowej Agencji w zakładce „Opinie do programów polityki zdrowotnej” (lata 2017-2019)	23	30 IX 2019 r.
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	Synflorix PHiD-CV PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13 (pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae) AND (vaccine OR vaccination OR immunization)	0 0 5/0 0 4/0 9	29 VIII 2019 r.
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	Synflorix PHiD-CV PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13 (pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae) AND (vaccine OR vaccination OR immunization)	0 0 403/363 0 96/84 156	29 VIII 2019 r.
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Synflorix PHiD-CV PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13 (pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae) AND (vaccine OR vaccination OR immunization)	0 0 6/0 2 6/2 2	29 VIII 2019 r.
Strony towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego			
<i>World Health Organization (WHO)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej instytucji dla produktu leczniczego Synflorix® pod kątem oceny skuteczności i rekomendacji/zaleceń klinicznych	52	29 VIII 2019 r.
<i>International Pediatric Association (IPA)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://www.ipa-world.org/index.php	0	29 VIII 2019 r.
<i>Union of National European Paediatric Societies and Associations (UNEPSA)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://www.unepsa.org/	0	29 VIII 2019 r.
<i>European Paediatric Association (EPA)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://www.epa-unepsa.org/	0	29 VIII 2019 r.

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data ostatniego przeszkolenia
<i>European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://www.espid.org/	0	29 VIII 2019 r.
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej - http://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx	2	29 VIII 2019 r.
<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://www.cdc.gov/	1	29 VIII 2019 r.
<i>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - https://ecdc.europa.eu/en/home	1	29 VIII 2019 r.
Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://ptp.edu.pl/	0	29 VIII 2019 r.
Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW)	Wyszukanie na stronie internetowej (zakładka: Wytyczne i zalecenia) - http://ptwkc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/	3	29 VIII 2019 r.
Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://www.clickweb1562266.home.pl/	0	29 VIII 2019 r.
Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://www.pth.pl/	0	29 VIII 2019 r.
Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://www.neonatologia.edu.pl/	0	29 VIII 2019 r.
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN)	Wyszukanie na stronie internetowej - http://www.koroun.edu.pl/	2	30 IX 2019 r.

3.2. Zalecenia i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce

Obecnie, w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na 2019 r. opublikowanym przez Głównego Inspektora Sanitarnego, szczepienie przeciwko pneumokokom (inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*) znajduje się zarówno na liście szczepień obowiązkowych, finansowanych ze środków publicznych, w populacji ogólnej oraz w populacji osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przesłankami klinicznymi lub epidemiologicznymi, jak również na liście szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków publicznych znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia [38].

Powszechne obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* wprowadzono do Programu Szczepień Ochronnych od 2017 roku (stosowane są w populacji ogólnej u dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 roku) [38].

Obowiązkowe szczepienie przeciwko pneumokokom w grupach ryzyka w 2019 r. dotyczy:

1. dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia:
 - po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,
 - zakażonych HIV,
 - po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego;
2. dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujących na:
 - przewlekłe choroby serca,
 - schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną,
 - asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym,
 - przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy,
 - pierwotne zaburzenia odporności,
 - choroby metaboliczne, w tym cukrzycę,
 - przewlekłe choroby płuc, w tym astmę;
3. dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2 500 g [38].

Szczepienie jest zalecane natomiast:

1. dzieciom i młodzieży od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 18 roku życia oraz osobom dorosłym powyżej 50 roku życia;
2. dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy;
3. dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną i czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią;
4. dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim [38].

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2019 rok szczepienia przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej powinny być wykonywane w schemacie 3-dawkowym obejmującym podanie

dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępach 8-tygodniowych) w 1 roku życia oraz trzeciej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2 roku życia (co najmniej po upływie 6 miesięcy od podania 2 dawki szczepienia podstawowego), o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia. Szczepionki są podawane domięśniowo, według wskazań producenta szczepionki; lub – w przypadku wskazań indywidualnych – podskórnie. Zarówno w ramach podstawowego kalendarza szczepień, jak również w wariacie szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib, pierwsza dawka szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom powinna być podana w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6 tygodnia życia), druga dawka szczepienia podstawowego odpowiednio w 4 miesiącu życia (po ukończeniu 14 tygodnia życia – po 8 tygodniach od poprzedniego szczepienia), a trzecia dawka szczepienia podstawowego w 13-15 miesiącu życia [38].

W przypadku grup ryzyka oraz szczepień zalecanych szczepienie przeciwko pneumokokom również powinno być podane domięśniowo lub podskórnie (według wskazań producenta szczepionki), a liczba dawek i schemat szczepienia powinien być zgodny ze wskazaniami producenta szczepionki. U dzieci z określonych grup ryzyka, w tym u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g pełen schemat szczepienia powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej), o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia w danej grupie ryzyka i dla wieku dziecka. W przypadku szczepień zalecanych szczepionki skoniugowane, szczepionka 13- i 10-walentna, mogą być podane dzieciom od 2. miesiąca życia, które nie są objęte szczepieniami obowiązkowym, natomiast szczepionka polisacharydowa – od ukończenia 2. roku życia. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia schematu szczepienia [38].

Szczepienia obowiązkowe w populacji ogólnej oraz w grupach ryzyka są przeprowadzane szczepionkami zakupionymi przez Ministra Zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO w danej grupie dzieci (populacja ogólna/grupy ryzyka) [38].

W PSO nie wskazano konkretnej szczepionki, która ma być podana dzieciom w ramach szczepienia. Wybór produktu leczniczego do stosowania w ramach obowiązkowych szczepień ochronnych realizowanych w PSO odbywa się na podstawie wyników przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

W ogłoszonym 16 października 2019 r. Programie Szczepień Ochronnych na 2020 rok nie wprowadzono zmian w zakresie szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom.

W latach 2017-2019 szczepienia obowiązkowe w populacji ogólnej dzieci realizowane były i są obecnie skoniugowaną szczepionką 10-walentną (Synflorix®), natomiast w przypadku osób należących do grup ryzyka - skoniugowaną szczepionką 13-walentną (Prevenar13®) [40].

W tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono zestawienie dotyczące wydatków z budżetu państwa będących w dyspozycji Ministra Zdrowia na zakup szczepionek przeciwko pneumokokom, które opracowano na podstawie wyników zakończonych bądź trwających postępowań dotyczących zamówień publicznych na skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom stosowane w ramach szczepień obowiązkowych w ramach PSO (populacja ogólna (Tabela 9) oraz grupy ryzyka (Tabela 10)), przeprowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (informacje o udzielonych zamówieniach oraz ogłoszenia o przetargach i konkursach, a także informacje z otwarcia ofert/o wyborze najkorzystniejszej oferty/wyniki postępowania z lat 2016-2019).

W najnowszym przetargu dotyczącym szczepień obowiązkowych w populacji ogólnej dzieci (przetarg nr ZP-189/18), przeprowadzonym w 2018 roku, zakupiono 600 tys. dawek szczepionek przeciwko pneumokokom. Najkorzystniejszą ofertą na szczepionki skoniugowane przeciwko pneumokokom u dzieci była oferta firmy GSK Services Sp. z o.o. (oferowany koszt szczepionki PCV10 wynosił 76,68 zł/jedną dawkę, natomiast oferowany koszt szczepionki PCV13 wynosił 106,92 zł/jedną dawkę) [40].

Tabela 9. Zamówienia publiczne dotyczące szczepionek przeciwko pneumokokom przeprowadzone w latach 2016-2019 (populacja ogólna) [40]

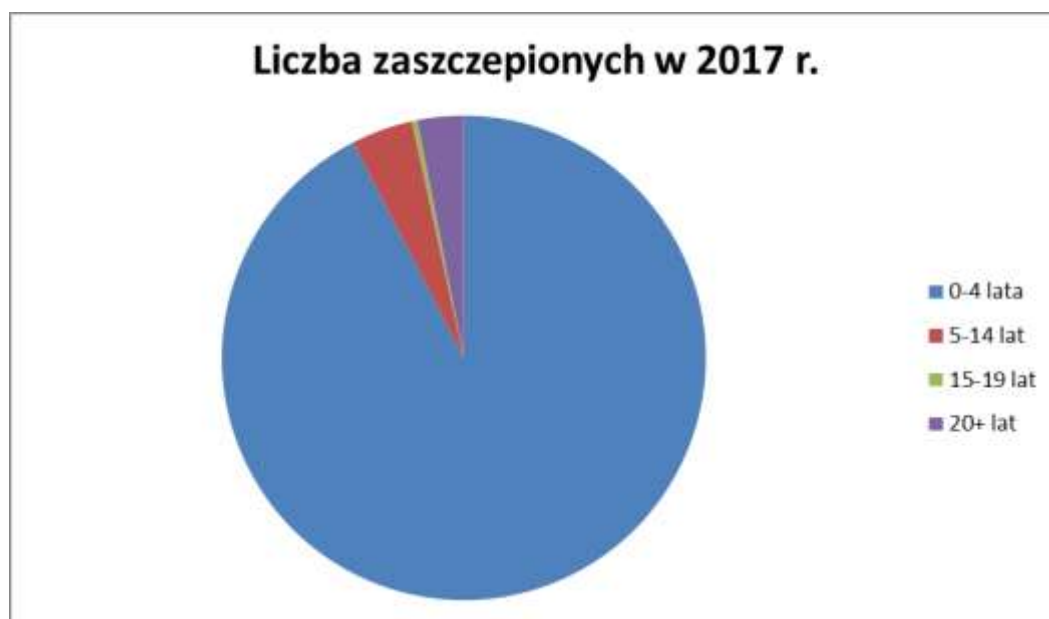
Nazwa przedmiotu zamówienia	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Cena brutto oferty za całość przedmiotu zamówienia [zł]		Koszt jednej dawki szczepienia [zł] (brutto)	
			GSK SERVICES Sp. z o.o.	URTICA Sp. z o.o. lub PGF URTICA Sp. z o.o.	PCV10	PCV13
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV10 – do kontynuacji rozpoczętych cykli szczepień w I i II kwartale 2020 r. [41]	ZZP-11/20 z dnia 23.08.2019	140 000	11 158 560,00 - informacja z otwarcia ofert	x	79,704 - informacja z otwarcia ofert	x
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV10 – do kontynuacji szczepień. Część: 1÷2 [42]	ZZP-202/18 z dnia 20.12.2018	Część 1: 110 000 Część 2: 115 000	Część 1: 8 672 400,00 Część 2: 9 066 600,00	x	78,84	x
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci [43]	ZZP-189/18 z dnia 20.09.2018	Część 1: 300 000 Część 2: 300 000	Część 1: 23 004 000,00 Część 2: 23 004 000,00	Część 1: 32 076 000,00 Część 2: 32 076 000,00	76,68	106,92
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci [44]	ZZP-231/17 z dnia 31.10.2017	Część 1: 500 000 Część 2: 400 000	Część 1: 39 420 000,00 Część 2: 31 536 000,00	Część 1: 61 290 000,00 Część 2: 49 032 000,00	78,84	122,58
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, część 1-2 [45]	ZZP-277/16 z dnia 31.10.2016	Część 1: 600 000 Część 2: 600 000	103 680 000,00 (96 000 000,00 bez VAT)	146 448 000,00	86,40	122,04

Tabela 10. Zamówienia publiczne dotyczące szczepionek przeciwko pneumokokom przeprowadzone w latach 2016-2019 (grupy ryzyka) [40]

Nazwa przedmiotu zamówienia	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Firma/Oferent	Cena brutto oferty za całość przedmiotu zamówienia [zł]	Koszt jednej dawki szczepienia PCV13 [zł]
Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. [46]	ZZP-12/20 z dnia 19.08.2019	30 000	PGF Urtica Sp. z o.o.	4 500 036,00 - informacja z otwarcia ofert	150,0012 - informacja z otwarcia ofert
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do kontynuacji szczepień [47]	ZZP-143/18 z dnia 16.07.2018	67 920	PGF Urtica Sp. z o.o.	10 188 000,00	150,00
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do kontynuacji szczepień [48]	ZZP-04/18 z dnia 27.12.2017	50 000	PGF Urtica Sp. z o.o.	7 500 000,00	150,00
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do kontynuacji szczepień [49]	ZZP-133/17 z dnia 7.06.2017	52 500	PGF Urtica Sp. z o.o.	7 875 000,00 (7 291 666,67 bez VAT)	150,00
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do kontynuacji szczepień, część 1-2 [50]	ZZP-14/17 z dnia 30.12.2016	Część 1: 8 000 Część 2: 8 884	PGF Urtica Sp. z o.o.	2 532 600,00 (2 345 000,00 bez VAT)	150,00

Na podstawie danych NIZP-PZH dotyczących liczby osób zaszczepionych przeciw *Streptococcus pneumoniae* w Polsce ocenia się, iż wyszczepialność przeciwko zakażeniom pneumokokami populacji w badanym okresie stopniowo rosła, natomiast w 2017 roku nastąpił wzrost wyszczepialności spowodowany włączeniem szczepień przeciwko pneumokokom do PSO w ramach szczepień obowiązkowych. Stan zaszczepienia rocznika 2017 w dniu 31.XII.2018 r. wynosił 94,1% tj. 372 197 osób (34,5% w przypadku szczepienia podstawowego pierwotnego (SPP) oraz 59,6% dla szczepienia podstawowego uzupełniającego (SPU), natomiast stan zaszczepienia rocznika 2018 w dniu 31.XII.2018 r. wynosił odpowiednio 57,6% tj. 207 583 osoby (57,6% dla SPP), co wskazuje, że poziom wyszczepialności w kolejnym roku realizacji programu powszechnych szczepień będzie również wysoki (wstępne dane; tablice robocze Biuletynu NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce” na 2018 r.). Pełne dane dotyczące stopnia wyszczepienia rocznika dzieci urodzonych w 2018 r. będą dostępne dopiero w 2020 roku. Szczepieniu przeciwko pneumokokom poddawane są przede wszystkim dzieci w wieku 0-4 lat (Rysunek 13) [54].

Rysunek 13. Liczba osób zaszczepionych przeciwko *Streptococcus pneumoniae w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2017 r. (dane NIZP-PZH) [54]**



* - osoby, które w roku sprawozdawczym otrzymały dawkę szczepionki zamykającą cykl szczepienia pierwotnego, podstawowego lub stanowiącą którąś z kolejnych dawek przypominających. Szczepienia wykonane poza kalendarzowymi szczepieniami dzieci i młodzieży

Przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w 2017 r., z powodu braku narodowego powszechnego programu szczepień przeciwko pneumokokom, szczepionki przeciw pneumokokom dla większości dzieci dostępne były w Polsce wyłącznie na rynku prywatnym jako pełnopłatne dla świadczeniobiorcy (w aptece lub poradni ambulatoryjnej) oraz ewentualnie poprzez samorządowe programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego (koszt szczepień pokrywany ze środków finansowych samorządu terytorialnego).

AOTMiT, która od 2010 roku wydaje opinie w sprawie samorządowych programów polityki zdrowotnej (PPZ) nadesłanych przez jednostki samorządu terytorialnego, w tym programów ukierunkowanych na profilaktykę zakażeń pneumokokami, wydawała rocznie, do 2017 r., od kilkunastu do kilkudziesięciu opinii dotyczących profilaktyki zakażeń pneumokokowych w populacji pediatrycznej w Polsce stosowanej w ramach PPZ. W opiniach podkreślano, że wybór szczepionki zgodnie z wytycznymi WHO z 2012 r. powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej, dystrybucji serotypów powodujących zakażenia inwazyjne w poszczególnych grupach wiekowych, zapadalności na IChP w poszczególnych grupach wiekowych oraz danych farmakoeconomicznych. W latach 2017-2019 AOTMiT również oceniała PPZ obejmujące szczepienia przeciwko pneumokokom u dzieci. Programy te dotyczyły jednak wyłącznie populacji pediatrycznej nieobjętej obowiązkowymi szczepieniami realizowanymi w ramach PSO (dzieci urodzone przed 1 stycznia 2017 r.), albo osób starszych (najczęściej w wieku powyżej 65 lat). Opinie Prezesa AOTMiT o projektach PPZ obejmujących szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom są pozytywne. W opiniach tych zaznacza się, że szczepienia dzieci urodzonych przed 2017 r. stanowią wartość dodaną do obecnie funkcjonujących świadczeń gwarantowanych. Problem zdrowotny, jakim są zakażenia pneumokokami, wpisuje się w priorytety zdrowotne zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. z 2018 r. poz. 469): „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu przewlekłych chorób układu oddechowego” oraz „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii” [22].

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej wskazanych w rozdziale 3.1 odnaleziono polskie rekomendacje i zalecenia odnoszące się do szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci, które szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się prowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom w celu zapobiegania występowaniu zakażeń wywołanych przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

W rekomendacjach Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) wydanych 15 czerwca 2015 roku („Rekomendacje Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) dotyczące realizacji szczepień obowiązkowych, skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom; PCV10 i PCV13, w Programie Szczepień Ochronnych na 2015/2016 rok dla dzieci z grup ryzyka od 6 tygodnia życia do 5 roku”) wskazano, że wybór szczepionki do obowiązkowego PSO powinien odbywać się w oparciu o rekomendacje WHO, czyli uwzględniając:

- aktualną sytuację epidemiologiczną,
- dystrybucję serotypów powodujących zakażenia inwazyjne w poszczególnych grupach wiekowych,

- zapadalność na IChP w poszczególnych grupach wiekowych,
- dane farmakoekonomiczne [55].

Wskazano również, że szczepionki PCV10 oraz PCV13 zgodnie z aktualną rejestracją produktu leczniczego mogą być stosowane w zapobieganiu IChP u wcześniaków. Przy wyborze szczepionki należy jednak uwzględnić fakt, że szczepionka PCV13 ma szerszy zakres ochrony w zapobieganiu IChP niż szczepionka PCV10. O wyborze szczepionki dla wcześniaków powinien decydować lekarz. W grupie dzieci od 2. miesiąca życia do 5. roku życia z grup ryzyka szczepionka PCV13 jako jedyna szczepionka skoniugowana ma rejestrację oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w grupach ryzyka dzieci w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych w Programie Szczepień Ochronnych [55].

W stanowisku PZEdsPSO z dnia 16 listopada 2016 r. w sprawie realizacji szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom u dzieci do 2 roku życia w ramach szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych na 2017 rok zarekomendowano szczepionkę PCV13 do realizacji powszechnych szczepień ochronnych w 2017 roku, biorąc pod uwagę, jak wskazano, zakres działania i efektywność kliniczną obu dostępnych produktów leczniczych oraz wynikające z nich priorytety zdrowotne. Stanowisko to uzasadniono następująco:

- „na podstawie raportowanych zgłoszeń inwazyjnych zakażeń pneumokokowych (IChP) do Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego - KOROUN w 2015 r. wynika, że pokrycie PCV10 stanowi 67,9% w grupie dzieci do 2 r.ż., a szczepionka PCV13 zapewnia ochronę przed 82,1% IChP. Ta wysoka różnica wskazuje wybór szczepionki PCV13 do PSO. Jest to zgodnie z dyrektywą WHO z 2012 roku, która wybór szczepionki do narodowych programów szczepień ochronnych opiera na jak najszerszym pokryciu serotypów odpowiedzialnych za IChP;
- szczepionka PCV13 jako jedyna posiada rejestrację EMA w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez serotyp 19A, szczepionka PCV10 w 2 badaniach wykazywała krzyżową ochronę u dzieci do 2 roku życia, jednak nie uzyskała rejestracji w zapobieganiu zakażeniom serotypem 19A;
- zakażenia wywołane serotypem 19A, który jest wieloantybiotykooporny są poważne, z wysokim stopniem śmiertelne. Szczepionka PCV13 zapewnia teoretyczną, 93,8% odporność (dane Koroun) przed wszystkimi antybiotykoopornymi serotypami pneumokoków w Polsce, odpowiedzialnymi za IChP;
- w krajach, gdzie wprowadzono szczepienia PCV10 obserwuje się wzrost zakażeń serotypem 19A, w 2 krajach zamieniono ją na PCV13;

- szczepionka PCV13 zawiera serotyp 3, który odpowiedzialny jest za wzrost zakażeń wśród dzieci, przede wszystkim u osób starszych (bardzo wysoka śmiertelność) ze względu na słabszą immunogenność, szczepionka nie zabezpiecza w pełni, zapewnia ochronę od 44 do 86% w różnych badaniach;
- szczepionka PCV13 ma rejestracje oraz rekomendacje ACIP oraz Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia we wszystkich grupach wiekowych. PCV10 jedynie w grupie wcześniaków;
- szczepionka PCV13 jako jedyna szczepionka stosowana w powszechnych szczepieniach dzieci do lat 2 zapewnia ochronę populacyjną przed zapaleniami płuc we wszystkich grupach wiekowych, wynika to z redukcji nosicielstwa bakterii;
- szczepionka PCV13 istotnie zmniejszyła nosicielstwo pneumokoków zawartych w szczepionce, a szczepionka PCV10 ma ograniczony wpływ na nosicielstwo” [56].

W najnowszym dokumencie zawierającym propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na 2019 rok, PZEdsPSO sformułował propozycje zmian wynikających z potrzeb i szczególnie wysokiego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (noworodki urodzone przed 37. tygodniem życia oraz dzieci od 6. do 19. roku życia), natomiast nie wydano zaleceń w kontekście konieczności dokonania zmiany dotychczas stosowanej w programie szczepionki (PCV10) w populacji ogólnej dzieci [57].

W zaleceniach Grupy Ekspertów na rzecz Programu Szczepień Ochronnych w Polsce z 2014 r. wskazuje się, że szczepionka 13-walentna w porównaniu do 10-walentnej cechuje się wyższą skutecznością terapeutyczną i w przypadku refundacji obu produktów leczniczych rekomenduje się utworzenie oddzielnych grup limitowych dla szczepionki PCV10 oraz PCV13 [65].

W stanowisku Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z 2017 r. podkreśla się natomiast, że stosowana w PSO w Polsce szczepionka, zawierająca antygeny 10 najczęstszych typów pneumokoka (PCV10), jest – podobnie jak drugi z dostępnych preparatów zawierający antygeny 13 typów (PCV13) - szczepionką o dobrze udokumentowanej immunogenności i dużej skuteczności oraz potwierdzonym bezpieczeństwie. Dane naukowe wskazują, że prognozowanie skuteczności szczepionki jedynie w oparciu o liczbę uwzględnionych w niej serotypów okazało się niedostateczne. W licznych opublikowanych dotąd badaniach klinicznych i analizach przeprowadzonych w wielu krajach na świecie wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych (PCV10 i PCV13) w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia. Poruszane w naukowej dyskusji różnice nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce, a mogą mieć ewentualnie znaczenie perspektywiczne.

Istotny z punktu widzenia ewentualnych modyfikacji w PSO jest formalny i dobrze zaplanowany aktywny nadzór epidemiologiczny monitorujący występowanie inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w Polsce wraz z identyfikacją typów pneumokoka [67, 68, 69].

W rekomendacjach diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktycznych KOROUN z 2011 r. dotyczących postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego (w tym zakażeniach *Streptococcus pneumoniae*) nie podano żadnej z dostępnych szczepionek jako preferowanych, podkreślono tylko, że szczepienie należy kontynuować tą samą szczepionką, którą rozpoczęto schemat szczepień [63].

Tabela 11. Polskie wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych

Autor i rok wydania zaleceń	Metodyka /Źródło finansowania	Rekomendacje/stanowisko
<p>Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) 2015, 2017 i 2019 [55, 56, 57]</p>	<p>Konsensus ekspertów/ Zespół działający przy Ministrze Zdrowia</p>	<p>Stanowisko w sprawie realizacji szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom u dzieci do 2 roku życia w ramach szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych na 2017 rok. Biorąc pod uwagę zakres działania i efektywność kliniczną szczepionki PCV10 i PCV13 i wynikające z nich priorytety zdrowotne dla państwa - Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia zarekomendował szczepionkę PCV13 do realizacji powszechnych szczepień ochronnych u dzieci do 2 roku życia w ramach szczepień obowiązkowych w PSO na 2017. Rekomendacja ta została oparta na danych krajowych oraz efektach stosowania szczepionki PCV13 oraz PCV10 w narodowych programach szczepień na świecie.</p> <hr/> <p>Rekomendacje Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) dotyczące realizacji szczepień obowiązkowych, skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom; PCV10 i PCV13, w Programie Szczepień Ochronnych na 2015/2016 rok dla dzieci z grup ryzyka od 6 tygodnia życia do 5 roku. Wybór szczepionki do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych powinien odbywać się w oparciu o rekomendacje WHO. Zgodnie z rekomendacjami WHO z 2012 r. wybór szczepionki powinien być oparty na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktualnej sytuacji epidemiologicznej • dystrybucji serotypów powodujących zakażenia inwazyjne w poszczególnych grupach wiekowych • zapadalność na IChP w poszczególnych grupach wiekowych • danych farmakoekonomicznych. <p>Szczepionki PCV10 oraz PCV13 zgodnie z aktualną rejestracją produktu leczniczego mogą być stosowane w zapobieganiu IChP u wcześniaków. Przy wyborze szczepionki należy jednak uwzględnić fakt, że szczepionka PCV13 ma szerszy zakres ochrony w zapobieganiu IChP niż szczepionka PCV10. O wyborze szczepionki dla wcześniaków powinien decydować lekarz. W grupie dzieci od 2. miesiąca życia do 5. roku życia, z grup ryzyka szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka skoniugowana ma rejestracje oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w grupach ryzyka dzieci w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych w Programie Szczepień Ochronnych.</p> <hr/> <p>Stanowisko z 2019 r.: Obecnie w PSO w trybie pilnym należy wprowadzić schemat szczepień 3+1 u niemowląt urodzonych poniżej 37. tygodnia życia zgodnie z ChPL szczepionek PCV10 i PCV13. PZEdsPSO zaleca szczepienie niemowląt urodzonych poniżej 37. tygodnia życia szczepionką PCV13, ponieważ szczepionka PCV10 nie zapewnia pełnej ochrony przed trzema serotypami <i>Streptococcus pneumoniae</i>: 3, 6A oraz 19A. Są to szczepy, których nie zawiera szczepionka PCV10. Pełną ochronę przed wszystkimi 13 serotypami może zapewnić tylko szczepienie szczepionką PCV13 w schemacie 3+1. PZEdsPSO zwraca się również z prośbą o rozszerzenie szczepień PCV13 u dzieci i młodzieży od 6. do 19. roku życia z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności.</p>

Autor i rok wydania zaleceń	Metodyka /Źródło finansowania	Rekomendacje/stanowisko
Grupa Ekspertów na rzecz Programu Szczepień Ochronnych w Polsce (Jackowska 2014) [65]	Konsensus ekspertów/ Brak danych	<p>Grupa Ekspertów na rzecz Programu Szczepień Ochronnych w Polsce rekomenduje, na podstawie wyników badań KOROUN w polskiej populacji i danych z Kielc, 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, rekomendujemy utworzenie dla szczepionki 10-walentnej i 13-walentnej oddzielnych grup limitowych.</p> <p>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>
KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (Albrecht 2011) [63]	Konsensus ekspertów/ Ministerstwo Zdrowia (w ramach programu zdrowotnego "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków")	<p>PCV10 (Synflorix®)</p> <p>PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywoływanych 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.</p> <p>Zalecany schemat szczepienia PCV10:</p> <p><u>6 tyg. - 6 m.ż.:</u> 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.</p> <p><u>7-11 m.ż.:</u> 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)</p> <p><u>12-23 m.ż.:</u> dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.</p> <p><u>24-59 m.ż. (5 lat):</u> dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.</p> <p>Rozpoczynający szczepienie szczepionką PCV10 powinni ukończyć cały schemat tą samą szczepionką, czyli PCV10.</p> <p>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>PCV13 (Prevenar13®)</p> <p>PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywoływanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci od 6 tygodnia do 5. r.ż.</p> <p>Zalecany schemat szczepienia PCV13:</p> <p><u>6 tyg. - 6 m.ż.:</u> trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż.</p> <p><u>7-11 m.ż.:</u> dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż.</p> <p><u>12-23 m.ż.:</u> dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.</p> <p><u>24-59 m.ż. (5 lat):</u> jedna dawka szczepionki PCV13.</p> <p>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 schematu szczepień.</p> <p>Trzydawkowy schemat szczepienia przeciw pneumokokowego.</p> <p>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.</p>

Autor i rok wydania zaleceń	Metodyka /Źródło finansowania	Rekomendacje/stanowisko
Szczapa 2011 [66]	Konsensus ekspertów/ Brak danych	<p>Szczepienie dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała</p> <p>Grupa Ekspertów rekomenduje powszechne szczepienie przeciw pneumokokom wcześniaków i noworodków z małą urodzeniową masą ciała (nie wskazano, którą szczepionką należy przeprowadzić szczepienie). Szczepienie przeciw pneumokokom zaleca się realizować w równoległe ze szczepieniami DTaP, Hib, polio i WZW B w terminach zalecanych w aktualnym PSO.</p> <p>Wcześniejsi i noworodki z małą urodzeniową masą ciała są szczególnie wrażliwe na zakażenia pneumokokowe, równocześnie wykazują skuteczną odpowiedź odpornościową po przeprowadzonym szczepieniu. Dzieci z tej grupy ryzyka wykazują odpowiedź immunologiczną podobną do dzieci urodzonych o czasie, co udowodniono w badaniach klinicznych szczepionek PCV7 i PCV10. Z powyższych względów powinny one być poddane powszechnym szczepieniom.</p>
Polskie Towarzystwo Wakcynologii 2017-2018 [67, 68, 69]	Konsensus ekspertów/ Brak danych	<p>Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW) zaleca szczepienie przeciwko pneumokokom wszystkich dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub o urodzeniowej masie ciała <2500 g w schemacie 3+1, niezależnie od użytej szczepionki skoniugowanej (PCV): 10-walentnej (PCV10) lub 13-walentnej (PCV13).</p> <p>Zarząd Polskiego Towarzystwa Wakcynologii zaleca, aby w sytuacji, gdy rodzice zdecydują się na podanie dziecku szczepionki 13-walentnej (PCV13) w ramach szczepień zalecanych (odpłatnych), stosować te same zasady dotyczące terminów i liczby podanych dawek szczepienia podstawowego, jak zalecane w PSO (tj. w populacji zdrowych niemowląt urodzonych w fizjologicznym terminie schemat uproszczony 2+1).</p> <p>Zakupiona aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia do PSO w Polsce szczepionka zawierająca antygeny 10 najczęstszych typów pneumokoka (PCV10), jest – podobnie jak, drugi z dostępnych preparatów zawierający antygeny 13 typów (PCV13) - szczepionką o dobrze udokumentowanej immunogenności i dużej skuteczności oraz potwierdzonym bezpieczeństwie. W Europie PCV10 stosuje się w ramach powszechnych programów szczepień niemowląt i dzieci także w 10 innych krajach (Albania, Austria, Belgia, Cypr, Finlandia, Islandia, Łotwa, Holandia, Macedonia, Słowenia), a w 7 jest ona jedną z 2 zalecanych szczepionek.</p> <p>W świetle wyników dostępnych badań naukowych prognozowanie skuteczności szczepionki jedynie w oparciu o liczbę uwzględnionych w niej serotypów okazało się niedostateczne. W licznych opublikowanych dotąd badaniach klinicznych i analizach przeprowadzonych w wielu krajach na świecie wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych (PCV10 i PCV13) w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia. Poruszane w naukowej dyskusji różnice nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce, a mogą mieć ewentualnie znaczenie perspektywiczne.</p> <p>Zwracamy się z apelem do Ministra Zdrowia, aby stale prowadzić formalny i dobrze zaplanowany nadzór epidemiologiczny monitorujący występowanie inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w Polsce wraz z identyfikacją typów pneumokoka, co w kolejnych latach realizacji PSO pozwoli w razie potrzeby odpowiednio modyfikować program szczepień finansowany ze środków publicznych i wybierać preparat optymalny do aktualnych potrzeb.</p>

W tabelach poniżej (Tabela 12, Tabela 13) przedstawiono dodatkowo opinie ekspertów klinicznych, do których z prośbą o wyrażenie opinii zwróciła się AOTMiT w trakcie oceny analiz HTA dla produktów leczniczych Synflorix® oraz Prevenar13®. Łącznie opinię uzyskano od 5 ekspertów (3 ekspertów przekazało opinię zarówno dla szczepionki Synflorix® - AWA dla Synflorix® ukończona w lutym 2014 roku, jak również dla szczepionki Prevenar® - AWA dla Prevenar13® ukończona w maju 2014 r.; opinie te w dużej mierze się pokrywają, co wskazano w tabelach poniżej).

Jeden z ekspertów (Prof. Anna Dobrzańska - Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii) wskazał, że w Polsce mogą być stosowane obydwie dostępne na rynku szczepionki przeciwko pneumokokom pod warunkiem zachowania ciągłości uodparniania tym samym rodzajem szczepionki. Drugi z ekspertów (Prof. Ewa Bernatowska - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej) uważa, że najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu jest szczepionka Prevenar13[®]. Inny ekspert („Ekspert 3”) zaznaczył, że dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności i efektywności wzmacniają szczepionkę 10-walentną oraz brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność obu szczepionek, natomiast „Ekspert 4” (oraz podobnie „Ekspert 5”), powołując się na zalecenia WHO, wskazał, że wybór szczepionki powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych i mając na uwadze dane KOROUN wydaje się, że najbardziej rekomendowaną/skuteczną technologią powinna być szczepionka Prevenar13[®]. Eksperci wskazują, że szczepionka Synflorix[®] jest tańsza niż szczepionka Prevenar13[®] (Tabela 12).

Wszyscy eksperci, którzy wyrazili opinię, są zgodni, że szczepienia przeciwko pneumokokom powinny być finansowane ze środków publicznych. Dwoje spośród 5 ekspertów („Ekspert 1” oraz „Ekspert 3”) nie znaleźli argumentów przeciwko finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych szczepionki Synflorix[®]. „Ekspert 2” uważał, że powinna być finansowana tylko szczepionka Prevenar13[®], a nie szczepionka Synflorix[®], natomiast dwóch pozostałych ekspertów („Ekspert 4” oraz „Ekspert 5”) wskazali na przewagę szczepionki Prevenar13[®], jednak zauważyli także mocne strony szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki Prevenar13[®] (Tabela 13).

Tabela 12. Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* (AWA dla Synflorix)/profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia (AWA dla Prevenar13) [25, 26]

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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>Ekspert 1: Prof. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii (AWA dla Synflorix)</p>	<p>Aktualnie niewielki odsetek (ok. 6%) rodziców szczepi swoje dzieci finansując je ze środków własnych. Dzieci z grup ryzyka są szczepione z ramach Programu Szczepień Ochronnych.</p>	<p>Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (powszechna) spowoduje spadek zachorowań na IChP oraz zapalenie płuc i ucha środkowego. Mniej hospitalizacji, mniej zużycia antybiotyków, mniej dzieci niepełnosprawnych.</p>	<p>Cena szczepionek nie jest objęta tajemnicą. Najtańsza (zawsze) jest profilaktyka.</p>	<p>Szczepionki przeciwko zakażeniom pneumokokowym są skuteczne w obrębie zachorowań wywołanych przez typy serologiczne pneumokoków, znajdujące się w ich zakresach.</p>	<p>Światowa Organizacja Zdrowia w swoich wytycznych zaleca szczepienia przeciwko pneumokokom. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia rekomenduje powszechne szczepienie przeciwko pneumokokom nie wskazując rodzaju szczepionki. Mogą być stosowane obydwie dostępne szczepionki pod warunkiem zachowania ciągłości uodparniania tym samym rodzajem szczepionki (tą sama szczepionką)</p>
<p>Ekspert 2: Prof. dr hab. n.med. Ewa Bernatowska - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej (AWA dla Synflorix)</p>	<p>Szczepionką, która stosowana jest obecnie w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza jest Prevenar13.</p>	<p>W momencie, gdyby szczepionka Synflorix zastąpiła w całości lub częściowo szczepionkę Prevenar13, ochrona przed IChP dzieci od 6 tygodnia do 6 miesiąca życia spadłaby o 18%, z ok 380 000 ogółu zaszczepionych. Ta różnica wynika z pokrycia serotypów; szczepionka Prevenar13 pokrywa 81,3% przypadków IChP, a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że</p>	<p>W przypadku dostępnych dwóch szczepionek przeciwko pneumokokom najtańszą technologią jest zastosowanie szczepionki, Prevenar13, która przyniesie nieporównanie większe korzyści zdrowotne niż szczepionka Synflorix.</p>	<p>Najskuteczniejszą szczepionką zapewniającą ochronę przed IChP dzieciom od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia jest Prevenar13. Zapewnia ochronę przed IChP w 81,3%, chroni w 100% przed szczepami wielolekooopornymi, szczepienia spadłyby o 18% (dotyczy to ok. 375 000 dzieci) (3,4). Ta różnica wynika z pokrycia serotypów; szczepionka Prevenar13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby</p>	<p>Szczepionka Prevenar13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego 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,</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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>stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotypy 3, 6A i 19A, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym.</p>		<p>zachorowania wywołane przez serotypy 3, 6A i 19A, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Serotyp 19A (zawarty jedynie w PCV 13) jest jedynym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce, u dzieci <5r.ż. jest on również serotypem penicylino- i wielolekooopornym. Prowadzone od prawie 10 lat powszechne szczepienia dzieci do 3 roku życia, w schemacie 2+1, wykazały spadek nosicielstwa opornych na penicylinę szczepów Streptococcus pneumoniae, u dzieci, szczepionych Prevenarem 13 do 6,5%. W Ostrowcu Świętokrzyskim, gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, aż 50,5% dzieci jest nosicielami tych szczepów (6). W przypadku szczepień przeciwko pneumokokom, prowadzonym od prawie 10 lat w mieście Kielce, początkowo szczepionka PCV7, a obecnie PCV13 obserwowany jest efekt populacyjny, tzn. występuje spadek zachorowań na zapalenia płuc we wszystkich grupach wiekowych, najwidoczniej zaznaczonych w grupie 65+, aż o 43,5% (7,8). W przypadku wprowadzenia przez samorządy programów profilaktycznych, przy wyborze szczepionki AOTM wykorzystuje doświadczenia z innych regionów, gdzie prowadzone są</p>	<p>należy się kierować sytuacją epidemiologiczną w danym kraju – szczepionka Prevenar13, całkowicie spełnia te kryteria. Wg ostatniej rejestracji szczepionki Prevenar13, z dnia 16.10.2013, rozszerzono zakres zaleceń w zapobieganiu IChP przeciwko: zapaleniu płuc i OZUŚ dzieciom od 6 tygodnia do 17 r.ż. Dalsze wskazania to czynne uodpornienie przeciwko IChP u dorosłych, powyżej 18 r.ż. i u osób w wieku podeszłym. W grupach ryzyka rozszerzono wskazania, na nastolatków z anemią sierpowatą i dorosłych z HIV grup ryzyka. Szczepionka Prevenar13, która jest kontynuacją stosowanej od 2000 roku szczepionki Prevenar, ma rekomendacje światowych agencji rządowych oraz ekspertów, Europejskiego Centrum Zapobiegania Chorobom i ich Kontroli (ECDC), amerykańskiej agencji rządowej – Centrum Kontroli Chorób i ich Zapobiegania (CDC), współdziałającego z CDC – komitetu ekspertów; Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) i Komitet</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
				podobne programy profilaktyczne. W takich przypadkach rekomendacje AOTM dotyczą szczepionki Prevenar13, jako najskuteczniejszej szczepionki, zapewniającej ochronę populacyjną.	Doradczy ds. Szczepień (ACIP). Szczepionka Prevenar13 uzyskała również rekomendacje krajowych ekspertów – Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, w zakresie powszechnych szczepień dzieci zdrowych oraz w grupach ryzyka.
Ekspert 2: Prof. dr hab. n.med. <u>Ewa Bernatowska</u> - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej (AWA dla <u>Prevenar13</u>)	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 - Prevenar13 - 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.
Ekspert 3: (AWA dla <u>Synflorix</u>)	Dotychczas szczepieniami bezpłatnymi objęte są dzieci z tzw. grup ryzyka oraz dzieci rodziców, którzy zdecydowali się zakupić szczepionkę w sumie około 20-30% dzieci. Początkowo stosowano szczepionkę 7 walentną (Prevenar), a następnie 10 walentną a obecnie obie dla grup	Polisacharydowa 23 walentna szczepionka przeciw pneumokokowa sporadycznie stosowana u dzieci, a obecnie Prevenar13 stosowany w grupach ryzyka.	10 walentna (Synflorix „wnioskowana technologia”) cena zbytu hurtowa ~ 100 PLN, cena detaliczna (w Aptekach) 200-250 PLN versus 13 walentna (Prevenar13) cena	Pokrycie serotypowe tzn. odsetka obecnych w Polsce serotypów przeciwko którym zabezpiecza szczepionka dla Prevenaru 13 jest w granicach 80-90% podczas gdy dla Synflorixu 70-80% (wnioskowana technologia). Pokrycie to zmienia się z roku na rok tym bardziej, że oparte jest	<ol style="list-style-type: none"> 1. WHO position paper Weekly epidemiological record 6 april 2012, 87th year No. 14, 2012, 87, 129-144 http://www.who.int/wer 2. Anna Dobrzańska, Ewa Bernatowska, Jerzy

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
	ryzyka i na rynku prywatnym tj. 10 walentna (Synflorix wnioskowana procedura) i 13 walentna Prevenar13. Szczepionka 13 walentna (Prevenar13) zawiera dodatkowo 3 serotypy, z którego zrezygnował producent 10-walentnej tj. Synflorixu („Wnioskowana technologia”) jako wykazujący upośledzoną immunogenność i efektywność co wykazano także po zastosowaniu szczepionki 13 walentnej Prevenar13 w Wielkiej Brytanii.		zbytu hurtowa~ 150 PLN, cena detaliczna (w Aptekach) 300-350 PLN	na wykrywalności a nie na faktycznej zapadalności. Natomiast ciężar dowodów uzyskanych na podstawie wymienionych wyżej wielkich badań nad skutecznością i efektywnością wzmacnia „wnioskowaną technologię” (Synflorix „wnioskowana technologia”). Należy zaznaczyć, że nie było nigdy badań „head to head” porównujących skuteczność obu szczepionek.	Wysocki Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych. Działania na rzecz poprawy efektywności szczepień w Polsce. Medycyna Wieku Rozwojowego 200812 2 część (II)
Ekspert 4: <u>(AWA dla Synflorix)</u>	Erę powszechnych szczepień niemowląt rozpoczęła w 2000 roku pierwsza szczepionka skoniugowana przeciwko siedmiu serotypom bakterii Streptococcus pneumoniae –PCV7. Zapoczątkowało to zupełnie nową jakość w walce z zakażeniami pneumokokowymi. Rekomendacje CDC wskazują 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. Szczepionka uzyskała rejestrację u dzieci do 5 roku życia, zarówno u dzieci zdrowych jak i z grup ryzyka. Szczepionka skoniugowana PHiD-CV10 jest dopuszczona do obrotu w Polsce od 2009 roku. Podobnie jak	Brak technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię.	Wprowadzenie finansowania z budżetu płatnika publicznego koniugowanej szczepionki przeciw zakażeniom Streptococcus pneumoniae jest zgodne z rekomendacjami Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PZEdsPSO). Wprowadzenie refundacji profilaktycznych szczepień przeciwko Streptococcus pneumoniae jest	Szczepionka Synflorix spełnia kryterium równowagi immunologicznej (non-inferiority) względem szczepionki referencyjnej PCV7. Skuteczność szczepionki Synflorix oceniono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych w krajach Ameryki Łacińskiej i Finlandii prowadzonych po wprowadzeniu szczepień populacyjnych w Finlandii, Kanadzie i Brazylii. Analiza końcowa w badaniu przeprowadzonym w Finlandii (FinIP) wykazała: 100% skuteczności szczepionki Synflorix podawanej w schemacie 3+1 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce u niemowląt poniżej 7 miesiąca. Natomiast 25,2% skuteczności szczepionki Synflorix w schemacie szczepień 3+1 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc.	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 na uwadze dane KOROUN wydaje się, że najbardziej rekomendowaną technologią powinna być PCV-13-Prevenar.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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>szczepionka PCV13 są refundowane w obowiązkowym PSO w grupie wcześniaków. Jednak to szczepionka PCV13 jako jedyna przeciwko pneumokokom obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi od 6. tygodnia życia po późną starość.</p> <p>Szczepionka PHI-D-CV10 oraz PCV13 zgodni z aktualną rejestracją produktu leczniczego mogą być stosowane w zapobieganiu IChP u wcześniaków. Przy wyborze szczepionki należy jednak uwzględnić fakt, że szczepionka PCV13 ma szerszy zakres ochrony i efektywniej zapobiega IChP niż szczepionka PHI-D-CV10. O wyborze szczepionki dla wcześniaków powinien decydować lekarz.</p> <p>W grupie dzieci od 2. miesiąca do 5. roku życia szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka skoniugowana, ma rejestrację oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w grupach ryzyka, u dzieci w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych z PSO na 2014.</p>		<p>interwencją efektywną kosztowo względem aktualnej praktyki, czyli braku szczepień przeciw pneumokokom w populacji najmłodszych dzieci. Oprócz wnioskowanej technologii szczepionka PCV-13 jest bezpieczna i skuteczna 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. PCV-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</p>	<p>Skuteczność szczepionki Synflorix w badaniu w krajach Ameryki Łacińskiej (COMPAS) wynosiła 100% w schemacie 3+1 zapobiegania IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce; a 67% w zapobieganiu IChP wywołanej przez jakikolwiek serotyp pneumokoka. Jednak wg. 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 na uwadze dane KOROUN wydaje się, że najbardziej rekomendowaną technologią powinna być PCV-13-Prevenar. Serotyp 19 A (zawarty jedynie PCV13) jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnym za śmiertelne przypadki IChP w Polsce u dzieci < 5 r. ż., jest on również penicylino- i wielolekooporny. Szczepionka PCV13 pokrywa 100% serotypów Streptococcus pneumoniae opornych na penicylinę wywołujących IChP w Polsce. Nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów Streptococcus pneumoniae stwierdzono u zaledwie 6.5% dzieci, które otrzymały szczepionkę PCV13 (2+1) w Kielcach,</p>	

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
			wieku.	podczas gdy w Ostrowcu Świętokrzyskim (gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom) 50,5% dzieci jest nosicielem tych szczepów. Najnowsze dane pochodzące z HPA (Health Protection Agency) wskazują na utrzymujący się spadek IChP wywołanej przez siedem serotypów zawartych PCV7 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 powyżej 5 lat- grupy wiekowe, w których nie przeprowadzono szczepienia z zastosowaniem szczepionki PCV 13.	
Ekspert 4: (AWA Prevenar13)	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	j.w.	jw.	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 PREVENAR13) jest najważniejszą rekomendowaną technologią medyczną. Serotyp 19A (zawarty jedynie w szczepionce PREVENAR13)	j.w.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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>technologia (szczepionka PREVENAR13) jest już refundowana w obowiązkowym PSO w grupie wcześniaków oraz jako jedyna szczepionka 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. Wnioskowana technologia (szczepionka PREVENAR13) obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi.</p>			<p>jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce u dzieci < 5. r.ż., jest on również penicylino- i wielolekooporny. Szczepionka PREVENAR13 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 PREVENAR13 (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 PREVENAR13 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 PREVENAR13.</p>	

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
Ekspert 5: (AWA dla Synflorix)	Poza szczepionką Synflorix stosowana jest w Polsce szczepionka Prevenar13. W przetargach centralnych organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia dla potrzeb szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka częściej była wybierana w minionych latach szczepionka Prevenar13. Nieznane mi są dane dotyczące liczby dawek obu preparatów podawanych dzieciom w wieku 1-6 miesięcy w minionych latach w Polsce.	Wprowadzenie wnioskowanej technologii może ograniczyć liczbę zakupywanych na wolnym rynku dawek szczepionki Prevenar13.	Najtańszą szczepionką przeciwko pneumokokom dostępną w Polsce, jest opiniowana 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 Prevenar13 (PCV13), na co wskazują następujące dane. Pokrycie szczepionkowe przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w latach 2008-2012 wynosiło dla szczepionki (PCV13) średnio 83,1%, w tym w roku 2012 w grupie dzieci poniżej 2 roku życia wynosiło 81,3%, w grupie 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.	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 tej samej szczepionki.
Ekspert 5: (AWA dla 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 Prevenar13.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Tabela 13. Opinia ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu Synflorix oraz Prevenar13 we wnioskowanym wskazaniu na podstawie AWA [25, 26]

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>Ekspert 1: Prof. <u>Anna Dobrzańska</u> Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii (AWA dla Synflorix)</p>	<p>Jest pilna potrzeba zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec adekwatnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych jest sprawą priorytetową w programie uodpornienia czynnego.</p>	<p>-</p>	<p>Wpływ szczepień ochronnym na zapobieganie groźnym zakażeniom jest niekwestionowany. Istnieje uzasadnienie do szczepień przeciw pneumokokom. Są dostępne skuteczne i bezpieczne szczepionki.</p>
<p>Ekspert 2: Prof. <u>Ewa Bernatowska</u> Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej (AWA dla Synflorix)</p>	<p>W podejmowaniu decyzji o rekomendacji szczepionki do Programu Szczepień Ochronnych bierze się pod uwagę sytuacje epidemiologiczną oraz właściwości szczepionki. W przypadki zakażeń pneumokokowych są one wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia. WHO podaje, że ok 14,5 mln dzieci na świecie, poniżej 5 roku życia choruje na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), z których do 2 roku życia umiera 1mln. W przypadku szczepionek przeciwko IChP, zgodnie z najnowszą dyrektywą WHO, przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju. Szczepionka Synflorix pokrywa 63,3% ogółu szczepów bakterii Streptococcus pneumoniae, odpowiedzialnych za zachorowania na IChP w Polsce u dzieci < 2 r.ż. (lata 2008-2012). Gdyby miała uzyskać finansowanie ze środków publicznych, powinno być ono proporcjonalnie mniejsze od finansowania szczepionki Prevenar13, która zapewnia ochronę przed 81,3% serotypami bakterii powodujących IChP w tej grupie wiekowej. W kontekście dyrektywy WHO oraz zgodnie z praktyką wielu krajów, rekomendacje do Programu Szczepień Ochronnych winna otrzymać przede wszystkim szczepionka Prevenar13.</p>	<p>Biorąc pod uwagę ocenę efektywności dwóch obecnie dostępnych szczepionek skoniugowanych Synflorixu i Prevenaru 13, w kontekście przeprowadzonych w Polsce badań, różnica przeważa na korzyść Prevenaru 13, co winno być brane pod uwagę w kontekście decyzji o finansowaniu ze środków publicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Epidemiologia, dzieci <2 r. ż. Szczepionka Prevenar13 pokrywa 81,3% przypadków IChP. Ważnym faktem, którego nie można pominąć jest to, że szczepionka Synflorix nie zabezpiecza przed zakażeniem serotypem 19A, który jest wielolekoodporny. Inwazyjne zakażenia serotypem 19A, zdarzają się niestety u dzieci zaszczepionych pełnym cyklem szczepionka Synflorix. 2. Oporność na antybiotyki. Szczepionka Prevenar13 pokrywa 100% serotypów Streptococcus pneumoniae opornych na penicylinę, wywołujących IChP w Polsce u dzieci < 5 r.ż. jest on również serotypy penicylino- i wielolekoodporny. 3. Redukcja nosicielstwa: Nie przeprowadzono badań wpływu na nosicielstwo szczepień Synflorixem. Natomiast w Kielcach od prawie 10 lat prowadzone są powszechne szczepienia dzieci do 2 roku życia, w schemacie 2 + 1 szczepionką Prevenar13. Jak wykazały badania oceniających nosicielstwo opornych na 	<p>Gdyby w Polsce dostępną była tylko jedna szczepionka przeciwko IChP, a byłby nią Synflorix, to powinien uzyskać finansowanie ze środków publicznych. Jednak w Polsce dostępna jest druga szczepionka - Prevenar13 (część różnic wymieniona jest w punkcie 1), o większym spektrum efektywności klinicznej, należąca do odrębnej grupy produktów o kodzie ATC PCV13: JG7AL02, wg klasyfikacji WHO. W kontekście tak poważnych, globalnych zagrożeń, jakie stanowią zagrożenia pneumokokowe wybór kwestii finansowania ze środków publicznych jest jednoznaczny - szczepionka Prevenar13 powinna być finansowana, a nie Synflorix.</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>penicylinę szczepów Streptococcus pneumoniae, stwierdzono je zaledwie u 6,5% szczepionych dzieci. W Ostrowcu Świętokrzyskim, gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, aż 50,5% dzieci jest nosicielem tych szczepów.</p> <p>4. Efekt populacyjny. Brak jest informacji o efekcie populacyjnym Synflorixu, gdyż nie przeprowadzono w Polsce takich badań. W przypadku szczepień Prevenar13, istnieją już prawie 10 letnie doświadczenia po wprowadzeniu powszechnych szczepień noworodków, początkowo szczepionką Prevenar, a obecnie Prevenar13, finansowanych przez samorząd miasta Kielce. Szczepienia spowodowały statystycznie znamienne spadek liczby wymagających hospitalizacji zapalen płuc u najmłodszych dzieci. Pośrednim efektem szczepień Prevenarem była statystyczna istotna redukcja zachorowań z powodu zapalen płuc wśród osób między 30 a 49 rokiem życia o 16,5%, w grupie osób od 50 do 64 roku życia spadek wynosił 40,4%, w grupie osób starszych, 65+ spadek hospitalizacji z powodu zapalen płuc był największy, wyniósł 43,5%, od ponad 5 lat obserwowany jest efekt populacyjny.</p>	
<p>Ekspert 2: Prof. dr hab. n.med – <u>Ewa Bernatowska</u> Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej (AWA Prevenar13)</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</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 najszerze z dostępnych pokrycie serotypowe, ma udowodniony efekt populacyjny, a zatem finansowanie tego produktu będzie miało pozytywny wpływ nie tylko na zaszczepioną populację dzieci od</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>narażona na zachorowanie na IChP i jej powikłania. Według 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 Merkuriusz 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 redukcje 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 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 nieszczepionych PCV13 (efekt</p>		<p>O 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>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, zapadalność 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 niezaszczepionych, w Ostrowcu Świętokrzyskim, była skolonizowana aż 50% tymi izolatami (różnica jest istotna statystycznie). Ponadto, w praktyce oznacza to, że dzieci niezaszczepione, 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 nosowo-gardłowej.</p>		
<p>Ekspert 3: (AWA dla Synflorix)</p>	<p>Zakażenia pneumokokowe w postaci inwazyjnej są wiodącą przyczyną umieralności na świecie, w szczególności u dzieci do 2-3 r.ż. i u osób powyżej 50-60 r.ż. Wg danych WHO zakażenia pneumokokowe powodują 500 000 zgonów rocznie u dzieci poniżej 5 r.ż. i ponad 1 mln zgonów z powodu zapalenia płuc we wszystkich grupach wiekowych, stąd powszechnie określa się pneumokoka jako wiodącego globalnego „zabójcę”. Zapadalność i śmiertelność jest największa do 2 roku życia i po 65 r.ż. w grupie >65 r.ż. PZP z bakterią (PZPB) jest główną postacią IChP i wiodącą przyczyną śmiertelności. Źródłem zakażenia osób dorosłych chorujących przewlekłe i osób powyżej 50-60 r.ż. są dzieci u których nosicielstwo pneumokoka dochodzi do 60%. Dlatego WHO uznała</p>	<p>-</p>	<p>„Wnioskowana technologia” na tym etapie epidemiologii zakażeń pneumokokowych w Polsce powinna wejść do narodowego programu szczepień jako refundowana. Jednocześnie należy monitorować epidemiologię inwazyjnych i nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych także w aspekcie pojawiania się serotypów pneumokoka zawartych i niezawartych w szczepionce Synflorix „wnioskowana technologia” a w szczególności serotypu 19A, który pojawił się w krajach, gdzie szczepionka 7 walentna była stosowana od pierwszej dekady obecnego stulecia. Reasumując „wnioskowana technologia” zastosowana w Polsce powinna poważnie zredukować IChP, OZUZ i PZP w Polsce.</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>zapobieganie zakażeniom pneumokokowym za priorytetową procedurę profilaktyczną.</p> <p>Szczepienie przeciw pneumokokom szczepionkami skoniugowanymi początkowo 7 walentną następnie 10 walentną (Synflorix) czyli „wnioskowana technologia” i 13 walentna (Prevenar13) są od pierwszych lat obecnego stulecia integralnym składnikiem narodowego programu szczepień (NPS) w USA, Kanadzie, prawie we wszystkich krajach Europy Zachodniej w większości w schemacie 2+1 tj. 2 szczepienia do 6 miesiąca życia i trzecie 12 m. życia. W Hiszpanii i we Włoszech szczepienia te wchodzi w skład regionalnych programów szczepień ochronnych, które wykazują różnice w zależności od zastosowanych szczepionek oraz programów szczepień.</p> <p>W chwili obecnej 10 walentna szczepionka Synflorix „wnioskowana technologii” jest w NPS między innymi w Finlandii, Austrii, Bułgarii, Litwie, Holandii i Albanii. W Republice Czech i na Słowacji szczepionka Synflorix „wnioskowana technologia” jest w pełni refundowana a szczepionka Prevenar13 częściowo („różnica w cenie między obiema szczepionkami”). Różnice tę pokrywają rodzice szczepionych dzieci.</p> <p>Szczepionka 10 walentna okazała się efektywną przeciw inwazyjnym chorobom pneumokokowym u dzieci do 20 m. ż. (meningitis, sepsa, zapalenie płuc z bakteremią) w Finlandii (badania z FinIP)co uwzględniono w charakterystyce produktu.</p> <p>Wykazano także jej skuteczność przeciw poza szpitalnemu pneumokokowemu zapaleniu płuc (PZP) i ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUS) w kilku krajach Ameryki Południowej (program COMPAS). Skuteczność w zapobieganiu PZP uwzględniono już w charakterystyce szczepionki.</p>		
<p>Ekspert 4: (AWA dla Synflorix)</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> jest gram-dodatnią bakterią tlenową, odpowiadającą za zakażenia inwazyjne (krwiopochodne zapalenia płuc, posocznice, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych, zapalenie stawów, zapalenie otrzewnej) jak i nieinwazyjne</p>	<p>W chwili obecnej szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka przeciwko pneumokokom obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi od 6 tygodnia życia</p>	<p>Skuteczność skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom w zapobieganiu chorobom wywołanym przez typy „szczepionkowe” jest obecnie w pełni potwierdzona.. Szczepionki te stosuje się rutynowo na całym świecie w ok. 88 krajach. WHO jednoznacznie zaleca</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>(zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, odoskrzelowe zapalenie płuc). U dzieci do 2 roku życia inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) występuje najczęściej pod postacią bakteriemii (50%), z zapaleniem płuc lub zapaleniem opon mózgowo- rdzeniowych. Zakażenia wywołane przez Streptococcus pneumoniae są wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia wśród chorób, których można zapobiegać przez szczepienia (WHO, 2008). Pneumokokowe zakażenia inwazyjne charakteryzują się występowaniem poważnych powikłań i wysoką śmiertelnością. Według raportów WHO, choroba pneumokokowa obok malarii stanowi najwyższy priorytet wśród chorób, którym można zapobiegać poprzez szczepienia (WHO, 2008). Przed wprowadzeniem siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) częstość występowania zapaleń płuc u dzieci poniżej 5 r.ż. wynosiła w Europie i Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w Polsce, 34, 40/1000. W tej grupie wieku pneumokoki, według różnych danych, odpowiadają za 17-44% hospitalizacji spowodowanych zapaleniem płuc.</p> <p>Najbardziej zagrożone IChP są dzieci poniżej 2 roku życia z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy. Badania w Polsce prowadzone w latach 2003-2004 oraz 2008-2009 polegające na aktywnym nadzorze zachorowań wywołanych przez Streptococcus pneumoniae wskazywały na częstość występowania choroby inwazyjnej od 19, do 20,1 przypadków na 100 000 w populacji dzieci do 2 roku życia. Problemem jest także nosicielstwo Streptococcus pneumoniae w jamie nosowo- gardłowej u dzieci do 5 roku życia, które może wynosić do 56% u dzieci do 2 roku życia. Nosicielstwo dotyczy w większym stopniu dzieci uczęszczających do przedszkola, żłobka, czy pozostające w domach dziecka.</p> <p>Szczepienia są jedynym dostępnym sposobem zapobiegania IChP, zwłaszcza w sytuacji postępującej odporności na powszechnie stosowane antybiotyki. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom nie są ujęte</p>	<p>po późną starość.</p> <p>Należy podkreślić że wnioskowana technologia szczepionka Synflorix (PHiD-CV10) nie zapewnia najszerszego pokrycia z dostępnych na rynku produktów w tym wskazaniu, w szczególności nie zabezpiecza przed zachorowaniami wywołanymi przez inwazyjny i wielolekoodporny serotyp 19A, gdzie ryzyko zgonu jest bardzo wysokie (PEDIATRICS, 2010; 3:429-436) a także serotypem 3, który powoduje ciężkie inwazyjne zapalenie płuc (Pediatric Infectious Disease Journal: January 2014- Volume 33 Issue 1-p 81-83). Oznacza to że zastosowanie PCV 10 nie zabezpieczy wszystkie dzieci przed zachorowaniem na IChP wywołaną przez serotyp 19A i 3. Według najnowszych danych epidemiologicznych KOROUN wnioskowana technologia PHiD-CV10 pokrywa 63,3% serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) w Polsce poniżej 2 roku życia, natomiast PCV13 pokrywa 81,3% serotypów odpowiedzialnych za IChP (dane z 16.11.2013) (www.koroun.edu.pl/pdf/ICHPDlaMZ16-11-2013.pdf)</p> <p>Wnioskowana technologia ma więc o 18% niższe pokrycie serotypów odpowiedzialnych za IChP od obecnej na rynku PCV13.</p>	<p>szczepienie małych dzieci preparatami skoniugowanymi w celu ochrony przed IChP. Zarówno PHiD-CV10 jak i PCV13 są bezpieczne i skutecznie zapobiegają IChP wywołanej przez typy znajdując się w ich zakresie. Zatem wybór Ze względu na konieczność zapewnienia dzieciom do 2 roku życia możliwie szerokiego zabezpieczenia przed IChP oraz istotną różnicę między szczepionkami, w mojej opinii szczepionka PCV 13 gwarantuje najszersze z dostępnych pokrycie serotypowe oraz ma udowodniony efekt populacyjny.</p> <p>Polskie badania Patrzalka i wsp. Już w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień wykazało u dzieci do 2 lat blisko 65% redukcje hospitalizacji spowodowanych potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc, 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>

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>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 tygodnia życia i/lub poniżej 2500g) oraz u dzieci z określonych grup ryzyka.</p>		
<p>Ekspert 4: (<u>AWA dla Prevenar13</u>)</p>	<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.</p> <p>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</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 PREVENAR13 gwarantuje najszerze 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 Patrzałka i wsp., w których stosowano wnioskowaną technologię początkowo szczepionką PREVENAR 7, a następnie szczepionką PREVENAR13, 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</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>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>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 PREVENAR13, 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 PREVENAR13</p>		<p>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 PREVENAR13 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 PREVENAR13) nad szczepionką PHiD-CV10 (Synflorix). Dlatego przy wprowadzeniu w/w szczepionek w ramach refundacji rekomendujemy utworzenie oddzielnych grup limitowych. Rozwiązanie takie zapewni zwiększenie dostępności do skutecznej profilaktyki, szczególnie dla</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>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 tak że 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 PREVENAR13 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 PREVENAR13 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 PREVENAR13 można by uniknąć zgonów u 65,6% pacjentów.</p>		<p>szczepionki o wyższej skuteczności terapeutycznej.</p>
<p>Ekspert 5: (AWA dla Synflorix)</p>	<p>1. 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 ok. 14,5 mln dzieci poniżej 5 roku życia choruje rocznie na świecie na IChP, a blisko 1 mln dzieci od 1 do 59 miesiąca życia 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</p>	<p>Jako lekarz prowadzący od blisko 20 lat codziennie czynną profilaktykę chorób zakaźnych, nie znajduję podstaw do braku współfinansowania 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 najszerszej formie efektywnych i dostępnych szczepień przeciwko chorobom zakaźnym, w tym zwłaszcza przeciwko pneumokokom.</p>	<p>Podtrzymując w pełni argumentację zamieszczoną w pkt 1A niniejszego formularza, uważam za zasadne wprowadzenie współfinansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko zakażeniu pneumokokowym w grupie dzieci do 5 roku życia.</p> <p>Pokrycie szczepionkowe przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w latach 2008-2012 wynosiło dla szczepionki Synflorix (PCV10) średnio 57,3%, w tym w roku 2012 w grupie dzieci poniżej 2 roku życia wynosiło 63,3%, w grupie poniżej 5 roku życia 67,3%. Wśród serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zgodny w roku 2012 blisko 40% występuje w szczepionce PCV10. Pokrycie szczepionkowe w grupie dzieci < 5 roku życia pneumokoków nadwrażliwych na penicylinę dla szczepionki PCV10 wynosi 81,8%, a nadwrażliwych na erytromycynę dla</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>przedziale wiekowym od 0 do 5 r.ż. wynosi 17,6/100 000. Zakażenia wywołane przez Streptococcus pneumoniae 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>Według 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.</p> <p>W roku 2011 zarejestrowano w naszym kraju 430 przypadki IChP, a zapadalność na nią kształtowała się na poziomie 1,12/100 00. Wskaźnik śmiertelności IChP w roku 2012 w grupie <2 r. ż wyniósł 3,5, a grupie 2-4 wynosił 5,3.</p> <p>W 2010 roku zarejestrowano w 26 krajach Europy 21 565 potwierdzonych przypadków IChP, co odpowiada średniemu wskaźnikowi zachorowań 5,22/100 000.</p> <p>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>2. 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>3. Wg źródeł zagranicznych szczepionka Synflorix zawiera serotypy odpowiedzialne za 56-90% zachorowań na IChP, za 30-50% zapaleń płuc wywołanych przez Streptococcus pneumoniae oraz będące przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Badanie FinIP wykazało wysoką skuteczność szczepionki 10 walentnej w zapobieganiu IChP podawanej w schemacie 2+1 (92%) jak i w schemacie 3+1 (100%).</p>		<p>tej szczepionki wynosiło 77,8%.</p> <p>Podanej wyżej wartości dla szczepionki PCV 13 są o około 20% wyższe w każdym z ww. wskaźników.</p> <p>Biorąc pod uwagę podane wyżej fakty wydaje się zasadne wprowadzenie dofinansowania szczepień pneumokokowych z zastosowaniem szczepionki Synflorix (PCV10), która z uwagi na niższą cenę zapewni szerszy dostęp do profilaktyki IChP. Mając jednak na uwadze, że w przetargach organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia przy centralnych zakupach szczepionek pneumokokowych przeznaczonych dla dzieci z grup ryzyka mogą brać udział dostawcy wszystkich preparatów zarejestrowanych w tej grupie wiekowej, zasadnym wydaje się dofinansowanie indywidualnych zakupów obu dostępnych szczepionek skoniugowanych. Dałoby to rodzicom swobodę wyboru pomiędzy obu preparatami.</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>Ekspert 5: (AWA dla <u>Prevenar13</u>)</p>	<p>Punkt 1 i 2 j.w. 3 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 odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce u dzieci <5 r.ż., jest on również penicylino- i wielolekooporny. <p>Szczepionka PCV13 pokrywa 100% serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornych na penicylinę wywołujących IChP w Polsce. Nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów stwierdzono u zaledwie 6,5% dzieci, które otrzymały szczepionkę PZV13 (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>Jako lekarz prowadzący od blisko 20 lat codziennie czynną profilaktykę chorób zakaźnych, nie znajduję podstaw do braku współfinansowania 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 najszerszej 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 3-3-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). Warte przytoczenia są także dane z Niemiec dotyczące</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>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). 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 opłucnej u dzieci w wieku <15 lat.</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</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>prospektywnego badania przeprowadzonego w okresie października 2010 r. i września 2011 r. w Rochester (NJ - USA) porównującego okresy powszechnych szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV (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. 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 PCV.</p> <p>Szczepienia z zastosowaniem preparatu PREVENAR13 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 PCV 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 Prevenar13, która z uwagi na oczywistą efektywność zapewni właściwy efekt profilaktyki IChP.</p>

3.3. Zalecenia międzynarodowe i aktualna sytuacja dotycząca szczepień przeciwko pneumokokom na świecie

Odnaleziono wiele dokumentów wytycznych, w których zalecano szczepienia przeciwko pneumokokom u dzieci. Wytyczne te opierały się na narodowych programach szczepień w poszczególnych krajach. W tabeli poniżej przedstawiono aktualne zalecenia w odniesieniu do szczepień stosowanych w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych u dzieci do lat 5 obowiązujące w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz Wielkiej Brytanii. Przedstawiono również międzynarodowe rekomendacje WHO dotyczące szczepień przeciwko pneumokokom. Wszystkie odnalezione wytyczne międzynarodowe i krajowe zalecają stosowanie szczepień przeciw pneumokokom u dzieci. W 2013 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci (UNICEF) ogłosiły Światowy Plan Działań w celu zapobiegania zapaleniu płuc i biegunce, który m.in. promuje szczepienia przeciwko pneumokokom szczepionkami skoniugowanymi (PCV) jako strategię umożliwiającą osiągnięcie jednego z Milenijnych Celów Rozwoju wyznaczonych przez ONZ – redukcji umieralności dzieci [71].

Wytyczne WHO z 2019 roku wskazują, że obie dostępne szczepionki (PCV10 i PCV13) mogą być zastosowane. Produkty te mają porównywalną immunogenność i wpływ na zmniejszenie zapadalności na IChP, zapalenie płuc i nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej w zakresie wspólnych serotypów szczepionkowych. Nie ma obecnie wystarczających dowodów na wykazanie różnicy pomiędzy dwiema szczepionkami w ich wpływie na choroby pneumokokowe ogółem [72, 73]. Potwierdzają to również eksperci, którzy wskazują, że nie ma różnic pod względem tak zwanej ogólnej skuteczności pomiędzy dwiema szczepionkami. Obie wykazały bardzo dobre wyniki pod względem ochrony przed inwazyjnymi chorobami pneumokokowymi, a także wywoływanymi przez pneumokoki zakażeniami śluzówkowymi. W ramach analizy danych należy porównywać wyniki uzyskiwane w różnych krajach [74].

WHO wskazuje, że przy wyborze danego produktu leczniczego w konkretnym kraju należy się kierować m.in. lokalną/regionalną częstością występowania serotypów szczepionkowych, dostępem do danej szczepionki oraz jej ceną i efektywnością kosztową. WHO rekomenduje także stałe monitorowanie wskaźników epidemiologicznych chorób pneumokokowych. Aktywny nadzór epidemiologiczny powinien być wprowadzony najlepiej jeszcze przed wpisaniem szczepień przeciwko pneumokokom do kalendarza, a także kontynuowany po rozpoczęciu powszechnych szczepień ochronnych, by móc ocenić skuteczność wprowadzonych działań [72, 73].

Wytyczne australijskie, amerykańskie, kanadyjskie i brytyjskie zalecają natomiast zastosowanie szczepionki PCV13 (Tabela 14).

Zgodnie z rekomendacjami WHO zalecanym schematem szczepienia PCV niemowląt jest schemat trzydawkowy, składający się z trzech dawek podstawowych (schemat 3+0) lub dwóch dawek podstawowych i jednej przypominającej (schemat 2+1). Niezależnie od wybranego schematu pierwszą dawkę można podać od 6. tygodnia życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić przynajmniej 4 tygodnie w schemacie 3+0, natomiast co najmniej 8 tygodni przy schemacie 2+1, a dawka przypominająca powinna być podana między 9. a 18. miesiącem życia. Przy wyborze schematu szczepienia należy wziąć pod uwagę m.in. założenia programowe, zakładany poziom wyszczepialności oraz zgodność schematu z kalendarzem szczepień w danym kraju [72, 73]. Wytyczne amerykańskie zalecają rutynowe szczepienia w schemacie 3+1, kanadyjskie w schemacie 3+1 lub 2+1, natomiast australijskie i brytyjskie opowiadają się za schematem 2+1 (Tabela 14).

Tabela 14. Wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych w wybranych krajach oraz rekomendacje międzynarodowe

Organizacja	Metodyka	Rekomendacje
WHO 2019 [72, 73] (międzynarodowe)	Konsensus ekspertów	<p>Zaleca się stosowanie szczepionek, PCV10 lub PCV13, w ramach populacyjnych narodowych programów szczepień u dzieci.</p> <p>Schemat szczepień: WHO zaleca stosowanie schematu 3-dawkowego (2+1 lub 3+0), zaczynając szczepienie już w wieku 6 tygodni. Wybór odpowiedniego schematu powinien uwzględniać założenia programowe, oczekiwaną wyszczepialność oraz terminowość szczepień. W przypadku schematu 3+0 zaleca się min. 4 tyg. odstęp pomiędzy dawkami, a w przypadku schematu 2+1 zaleca się min. 8 tyg. przerwę pomiędzy dawkami szczepienia podstawowego, dawka przypominająca powinna być podana między 9. a 18. mies. życia. Dzieci wcześniej nieszczepione lub u których schemat szczepienia nie był ukończony, a które przeszły IChP, powinny zostać zaszczepione zgodnie z zalecanymi schematami odpowiednimi do wieku. Przerwane schematy należy wznowić bez powtarzania poprzedniej dawki.</p> <p>Wybór szczepionki: Obie dostępne szczepionki (PCV10 i PCV13) są skuteczne i bezpieczne, wykazano ich bezpośredni jak i pośredni wpływ na zmniejszenie ryzyka choroby pneumokokowej wywołanej serotypami zawartymi w szczepionce. Obecnie nie ma wystarczających dowodów na istnienie różnicy w wpływie netto obu produktów na ogólne obciążenie chorobami.</p> <p>Zastosowanie PCV13 może przynieść dodatkową korzyść w warunkach znacznego udziału zakażeń wywołanych przez serotyp 19A lub 6C. Wybór pomiędzy dostępnymi szczepionkami powinien zależeć od takich czynników jak: założenia programowe, lokalna/regionalna częstość występowania serotypów szczepionkowych, dostępność szczepionek i ich cena oraz obecność szczepów opornych na antybiotyki.</p> <p>Wymienność szczepionek: Po rozpoczęciu programu szczepień przeciwko PCV zmiana produktu nie jest zalecana, chyba że nastąpią znaczące zmiany w czynnikach epidemiologicznych lub programowych, które determinowały pierwotny wybór produktu, np. rosnące obciążenie serotypem 19A. Jeśli nie można ukończyć serii szczepionką tego samego typu, należy użyć dostępnego produktu PCV. Ponowne rozpoczęcie serii nie jest zalecane, nawet w przypadku serii podstawowej.</p> <p>Szczepienia wyłapujące (catch-up): Tam, gdzie to możliwe, należy zastosować szczepienie wyłapujące w momencie wprowadzenia PCV, aby przyspieszyć jego wpływ u dzieci w wieku 1–5 lat, szczególnie w środowiskach o wysokim obciążeniu chorobowym i śmiertelności.</p> <p>Jeśli dostępność szczepionki lub środków finansowych na szczepienia wyłapujące jest ograniczona, pierwszeństwo należy przyznać najmłodszym dzieciom (np. w wieku <2 lat), ze względu na większe ryzyko choroby pneumokokowej.</p> <p>Szczepienie wyłapujące można przeprowadzić za pomocą pojedynczej dawki szczepionki dla dzieci w wieku ≥24 miesięcy.</p> <p>Nieszczepione dzieci w wieku od 1 do 5 lat, które są narażone na wysokie ryzyko zakażenia pneumokokami z powodu podstawowych chorób, takich jak zakażenie wirusem HIV lub anemia sierpowata, powinny otrzymać co najmniej 2 dawki w odstępie co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Nadzór epidemiologiczny:</p>

Organizacja	Metodyka	Rekomendacje
		<p>Zaleca się kompleksowy system nadzoru nad chorobą pneumokokową, kraje bez takiego systemu nie powinny czekać na wprowadzenie szczepionek przeciwko pneumokokom. Monitorowanie wpływu szczepień powinno odbywać się w sposób nieprzerwany, prawidłowo nadzorowany i powinno mieć charakter populacyjny w zakresie IChP oraz okresowy w przypadku nosicielstwa.</p> <p>Taki nadzór i badania powinny być przeprowadzane w celu monitorowania zmian w obciążeniu IChP i krążeniu serotypów pneumokoków w społeczeństwie po zastosowaniu różnych produktów PCV w różnych schematach dawkowania oraz w różnych warunkach geograficznych i epidemiologicznych z różnymi obciążeniami i przenoszeniem chorób pneumokokowych.</p> <p>Najlepiej byłoby, gdyby aktywny nadzór rozpoczął się co najmniej 1-2 lata przed wprowadzeniem PCV i powinien być kontynuowany bezterminowo, ale co najmniej 5 lat po wprowadzeniu szczepień do kalendarza szczepień.</p>
<p>CDC 2019 [81]/ ACIP 2019 [80, 88]/ AAP 2015 [83, 85] (USA)</p>	<p>Uzgodniony kalendarz szczepień (CDC/ACIP)/ Konsensus ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny (AAP)</p>	<p>Zalecenia CDC oraz ACIP: ACIP rekomenduje PCV13 dla wszystkich dzieci w wieku 2-59 miesięcy Wiek rozpoczęcia szczepienia: co najmniej 6 tyg. dla PCV13 Rutynowe szczepienie: szczepionka PCV13 w schemacie 4-dawkowym (w 2., 4., 6., miesiącu życia + dawka uzupełniająca między 12. a 15. miesiącem życia). Przerwy pomiędzy dawkami szczepienia podstawowego powinny wynosić około 8 tygodni, ale nie mniej niż 4 tygodnie. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie minimum 8 tygodni od podania 3 dawki szczepienia podstawowego. Szczepienia wyłapujące (catch-up): jedna dawka PCV13 u wszystkich zdrowych dzieci w wieku 24-59 mies., które nie ukończyły pełnego schematu szczepień w stosownym terminie. Szczepienia u dzieci w grupach ryzyka szczepionką PCV13 i PPSV23: Wszystkie zalecane dawki PCV13 należy podać przed szczepieniem PPSV23, jeśli to możliwe. PCV13 i PPSV23 nie powinny być podawane w ramach tej samej wizyty. U dzieci w wieku 2-5 lat chorujących na przewlekłe choroby serca, przewlekłe choroby płuc (włączając astmę poddaną doustnej terapii kortykosteroidami w wysokich dawkach), cukrzycę, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, z wszczepionym implantem ślimakowym, anemię sierpowatą lub inne hemoglobinopatie, anatomiczną lub czynnościową asplenię, zakażonych HIV, z przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, choroby związane z leczeniem lekami immunosupresyjnymi lub radioterapią, w tym nowotwory złośliwe, białaczki, chłoniaki i choroba Hodgkina, po przeszczepieniu narządów mięszkowych oraz z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 dawkę PCV13 w odstępie min. 8 tygodni należy podać, gdy nie został ukończony wcześniej 3-dawkowy schemat szczepienia PCV13; • 2 dawki PCV13 w odstępach co najmniej 8 tygodni od siebie należy podać u wcześniej nieszczepionych lub u których nie ukończono wcześniej schematu odejmującego mniej niż 3 dawki; <p>u dzieci nieszczepionych uprzednio PPSV23, podanie 1 dawki PPSV23 powinno nastąpić co najmniej 8 tygodni po ostatniej dawce PCV13, drugą dawkę należy podać po 5 latach tylko w przypadku chorób innych niż przewlekłe choroby serca, przewlekłe choroby płuc, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, wszczepiony implant ślimakowy. W dokumencie opisano również zalecenia dotyczące dzieci powyżej 5 r.ż.</p> <p>Zalecenia AAP: Lekarze powinni zalecać szczepienie przeciwko pneumokokom przy pomocy szczepionek skoniugowanych wszystkim dzieciom zgodnie ze schematem ustalonym przez ACIP (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>), AAP (<i>American Academy of Pediatrics</i>) i AAFP (<i>American Academy of Family Physicians</i>). (jakość dowodów: Grade B; siła rekomendacji: mocne zalecenie)</p>
<p>Public Health Agency of Canada 2016 [82] (Kanada)</p>	<p>Konsensus ekspertów/uzgodniony kalendarz szczepień</p>	<p>Rutynowe szczepienia przeciwko pneumokokom zaleca się u wszystkich dzieci. Dzieci i dorośli ze zwiększonym ryzykiem IChP powinni zostać poddani szczepieniu zgodnie ze schematem rekomendowanym dla danej grupy wiekowej i określonych czynników ryzyka.</p> <p>Skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom jest preferowana.</p> <p>Rutynowe szczepienie (dzieci w wieku 2-11 mies.): u zdrowych dzieci PCV13 można stosować w schemacie 4-dawkowym z odstępami pomiędzy poszczególnymi dawkami co najmniej 8 tyg. (w 2., 4., 6., miesiąc życia + dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia) lub 3-dawkowym (szczepienie w 2., 4. i 12. mies. życia). Nieszczepione zdrowe dzieci w wieku 7-12 miesięcy powinny otrzymać 2 dawki PCV13 w odstępach min. 8 tyg. i 3 dawkę pomiędzy 12. a 15. mies. życia w odstępach min. 8 tyg. od drugiej dawki.</p> <p>Dzieci w wieku 12-23 mies.: zaleca się 2 dawki PCV13 w odstępach co najmniej 8 tyg. u dzieci wcześniej nieszczepionych skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom lub</p>

Organizacja	Metodyka	Rekomendacje
		<p>które otrzymały jedną dawkę przed 12 miesiącem życia. Dzieci, które otrzymały kompletne, odpowiednie do wieku szczepienie przeciwko pneumokokom, ale nie otrzymały szczepionki PCV13, powinny otrzymać 1 dawkę szczepionki PCV13.</p> <p>Dzieci w wieku 24-35 mies.: zaleca się 1 dawkę PCV13 dzieciom wcześniej nieszczepionym lub dzieciom, które nie ukończyły schematu szczepienia żadną z dostępnych szczepionek skoniugowanych. Dzieci, które otrzymały kompletne, odpowiednie do wieku szczepienie przeciwko pneumokokom, ale nie otrzymały szczepionki PCV13, powinny otrzymać 1 dawkę szczepionki PCV13.</p> <p>Dzieci w wieku 36-59 mies. - zaleca się podanie 1 dawki PCV13:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u zdrowych dzieci pochodzenia rdzennego lub dzieci objętych opieką grupową, które otrzymały stosowny do grupy wiekowej schemat szczepienia przeciw pneumokokom, ale nie były szczepione produktem PCV13. Należy rozważyć podanie 1 dawki szczepionki u innych zdrowych dzieci, • u dzieci z wysokim ryzykiem IChP, które otrzymały stosowny do grupy wiekowej schemat szczepienia przeciw pneumokokom, ale nie były szczepione PCV13, • u dzieci wcześniej nieszczepionych lub u dzieci, które nie ukończyły schematu szczepienia żadną z dostępnych skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom.
<p>ATAGI (Australian Technical Advisory Group on Immunisation) 2019 [84] (Australia)</p>	<p>Konsensus ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny / Uzgodniony kalendarz szczepień</p>	<p>Dzieci w wieku ≤5 lat U wszystkich dzieci rekomenduje się PCV13 w schemacie 3-dawkowym w 2., 4., oraz 12. mies. życia. Niemowlęta mogą otrzymać pierwszą dawkę skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom już w wieku 6 tygodni. Schemat 4-dawkowy z dodatkową dawką w 6 mies. życia jest rekomendowany dla rdzennych mieszkańców i wyspiarzy z Cieśniny Torresa w wieku ≤5 lat zamieszkujących określone regiony i terytoria. U dzieci w wieku ≤5 lat ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do IChP rekomendowany jest 4-dawkowy schemat PCV13 i jedna dawka PPV23 w wieku 4-5 lat.</p>
<p>UK Department of Health 2013 [86] (Wielka Brytania)</p>	<p>Uzgodniony kalendarz szczepień („Zielona Księga”</p>	<p>Rutynowe szczepienie: PCV13 jest zalecana dla niemowląt w wieku od 2 mies. w ramach rutynowego programu szczepień dziecięcych. Podstawowy cykl szczepień PCV13 składa się z dwóch dawek w odstępie 2 mies. między każdą dawką. Zalecany harmonogram szczepień to 2. i 4. mies. życia. Jeśli cykl podstawowy zostanie przerwany, należy jak najszybciej podać dawkę PCV13, a następnie dawkę przypominającą w wieku 12 mies. lub później, zachowując odstęp dwóch miesięcy między dawkami. Dawka przypominająca PCV13 jest zalecana w wieku 12 mies. lub później. Szczepionka jest podawana w tym samym czasie co szczepionki Hib/MenC, 4CMenB i MMR.</p> <p>Szczepienia dzieci, które nie ukończyły pełnego schematu szczepień lub ich status nie jest znany: 2 dawki PCV13 w odstępie 2 miesięcy przed ukończeniem 1 roku życia (jeśli to możliwe) + dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia (2 miesiące po ostatniej dawce podstawowej PCV13). Niezaszczepieni lub częściowo zaszczepieni w wieku od 1 do 2 lat - jedna dawka szczepionki PCV13.</p> <p>Dzieci z grup ryzyka w wieku do 2 lat: schemat taki jak w przypadku rutynowych szczepień oraz PPV23 w wieku 2 lat, min. 2 mies. od ostatniej dawki PCV13. Zaleca się, aby dzieci w tej grupie wiekowej, u których występują ciężkie zaburzenia odporności oraz dzieci z asplenią, zaburzeniami śledziona lub zaburzeniami układu dopełniacza, otrzymały dodatkową dawkę PCV13.</p> <p>Dzieci z grup ryzyka w wieku 2-5 lat: dzieci, które ukończyły szczepienie rutynowe przeciwko pneumokokom powinny otrzymać jedną dawkę PPV23 po co najmniej 2 mies. od ostatniej dawki PCV13. Dzieci wcześniej nieszczepione lub dzieci, które nie ukończyły pełnego schematu szczepienia powinny otrzymać 1 dawkę PCV13, a następnie po co najmniej 2 mies. PPV23.</p> <p>Dzieci, u których występują ciężkie zaburzenia odporności powinny otrzymać dodatkową dawkę PCV13 nawet w przypadku ukończenia pełnego szczepienia rutynowego przeciwko pneumokokom, a następnie po co najmniej 2 miesiącach PPV23.</p> <p>Dzieci z grup ryzyka, które powinny otrzymać PCV13, ale uprzednio zostały zaszczepione PPV23, powinny odczekać co najmniej 6 mies. przed podaniem PCV13.</p> <p>Dzieci, u których planowana jest splenektomia lub rozpoczynające terapię immunosupresyjną: najlepiej szczepionkę podać 4 do 6 tygodni przed planowaną splenektomią lub rozpoczęciem chemioterapii czy radioterapii. W przypadku, gdy nie jest to możliwe, szczepienie można zastosować do 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli nie jest to możliwe, rozpoczęcie leczenia (splenektomii, chemioterapii lub radioterapii) nie powinno być opóźniane z tego tytułu.</p> <p>Jeśli nie było to możliwe, aby dokonać szczepienia 2 tyg. przed splenektomią, szczepienie należy opóźnić do co najmniej 2 tyg. po operacji. Jeśli nie było to możliwe, aby dokonać szczepienia 2 tyg. przed rozpoczęciem chemioterapii i/lub radioterapii, szczepienie należy</p>

Organizacja	Metodyka	Rekomendacje
		<p>opóźnić do co najmniej trzech miesięcy po zakończeniu leczenia w celu maksymalizacji reakcji na szczepionkę. W przypadku pacjentów z białaczką PCV13 należy podać po sześciu mies. po zakończeniu chemioterapii, a u pacjentów z przeszczepem szpiku kostnego PCV13 należy podać w ciągu 9-12 miesięcy po przeszczepie.</p> <p>Przeciwwskazania: Szczepionki nie należy podawać osobom, które miały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzoną reakcję anafilaktyczną na poprzednią dawkę szczepionki, • potwierdzoną reakcję anafilaktyczną na którykolwiek składnik szczepionki.

Zgodnie z danymi WHO szczepienia przeciwko pneumokokom do końca 2018 roku wprowadzono w 145 krajach. Globalny poziom wyszczepialności szacuje się na poziomie 47% [75]. W tabelach poniżej (Tabela 15, Tabela 16) zestawiono dane WHO w odniesieniu do poziomu wyszczepialności populacji szczepionką przeciwko pneumokokom (pierwsza dawka oraz trzy dawki szczepienia) dla regionu europejskiego WHO, dla których w co najmniej jednym roku dostępne były dane w okresie lat 2012-2018 [77, 78].

Tabela 15. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko pneumokokom – pierwsza dawka (dane WHO – region europejski) [77, 78]

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012
1	Albania	99	99	99	99	99	99	99
2	Andora	99	-	-	-	-	-	-
3	Białoruś	-	99	97	99*	99	-	-
4	Belgia	98	98	98	98	98	98	98
5	Bułgaria	92	95	94	95	95	96	95
6	Cypr	-	98	98	98	97	97	97
7	Dania	97	99	97	92	94	95	95
8	Finlandia	96	96	95	-	-	-	-
9	Francja	-	96	-	-	95	-	95
10	Gruzja	97	96	94	99*	10	-	-
11	Niemcy	90	89	-	88	-	-	-
12	Grecja	99*	99*	99*	99*	99	94	94
13	Węgry	99*	99*	99*	98	96	95	-
14	Islandia	97	97	96	95	96	96	96
15	Łotwa	93	93	93	91	86	88	84
16	Litwa	83	83	82	-	-	-	-
17	Luksemburg	-	97	97	97	-	97	-
18	Norwegia	99*	99	99	99	99	99	99
19	Mołdawia	96	82	82	77	83	17	-
20	Portugalia	-	-	-	80	-	-	-
21	San Marino	69	52	38	-	-	-	-
22	Szwajcaria	88	86	85	85	84	-	79
23	Turcja	96	93	96	98	96	97	97
24	Wielka Brytania	-	-	-	-	-	-	-

* - szacowany poziom wyszczepialności powyżej 99,5%

Tabela 16. Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko pneumokokom – trzy dawki (dane WHO – region europejski) [77, 78]

	Kraj	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012
1	Albania	99	99	99	99	99	99	99
2	Andora	94	98	92	92	93	-	-
3	Białoruś	-	98	99	99	86	-	-
4	Belgia	94	94	94	94	93	93	93
5	Bułgaria	89	91	90	90	92	94	94
6	Cypr	-	81	81	81	-	-	-
7	Dania	96	97	94	91	93	94	93
8	Finlandia	88	85	87	92	-	-	-
9	Francja	-	92	92	91	89	89	89
10	Gruzja	81	80	75	16	-	-	-
11	Niemcy	84	84	86	85	85	68	41
12	Grecja	96	96	96	96	96	32	32
13	Węgry	99*	99*	98	91	93	92	90
14	Islandia	90	88	90	91	90	89	86
15	Irlandia	90	91	91	92	92	91	91
16	Izrael	-	94	93	94	94	94	93
17	Łotwa	84	87	84	85	84	87	56
18	Litwa	82	83	82	-	-	-	-
19	Luksemburg	96	95	95	95	95	95	95
20	Holandia	93	93	94	94	95	96	96
21	Norwegia	94	94	94	93	91	93	93
22	Mołdawia	94	78	77	71	72	1	-
23	Polska	60	-	-	-	-	-	-
24	Portugalia	98	96	73	-	-	-	-
25	Rosja	82	70	35	-	-	-	-
26	San Marino	58	-	53	22	9	12	6
27	Serbia	48	-	-	-	-	-	-
28	Słowacja	96	96	96	96	97	98	99
29	Słowenia	-	-	50	-	-	-	-
30	Hiszpania	90	93	86	-	-	-	-
31	Szwecja	97	97	97	97	98	98	98
32	Szwajcaria	85	83	80	80	80	75	75
33	Turcja	97	96	98	97	96	97	97
34	Wielka Brytania	92	92	92	93	93	93	92
35	Włochy	92	91	88	89	87	87	88

* - szacowany poziom wyszczepialności powyżej 99,5%

W tabeli poniżej (Tabela 17) przedstawiono dodatkowo rekomendowany schemat szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci do 5. r.ż. obowiązujący w poszczególnych krajach członkowskich Unii Europejskiej na podstawie danych opublikowanych na stronie *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (stan na listopad 2019 roku). W większości krajów w programie

szczepień ochronnych nie wskazuje się konkretnej szczepionki, która ma być podana dzieciom w ramach szczepienia w populacji ogólnej. W przypadku krajów UE takich jak Finlandia oraz Islandia zaleca się podanie szczepionki PCV10, natomiast w przypadku kilku innych krajów (Grecja, Dania, Węgry, Liechtenstein, Norwegia, Portugalia oraz Wielka Brytania) rekomenduje się podanie szczepionki PCV13. Większość krajów europejskich stosuje obecnie w kalendarzach szczepień schemat 2+1 [79]. Należy wskazać, że sytuacja w danym kraju w odniesieniu do rodzaju szczepionki stosowanej w ramach powszechnych szczepień często się zmienia i dane prezentowane na stronie ECDC mogą nie być pełne (np. w przypadku Polski na stronie ECDC wskazano tylko, że szczepienie przeciwko pneumokokom jest obowiązkowe, natomiast nie podano informacji o stosowanym obecnie produkcie).

Tabela 17. Zalecany schemat szczepienia przeciwko pneumokokom w poszczególnych krajach Unii Europejskiej (dane ECDC) w grupie dzieci do 5 lat [79]

Kraj	Miesiąc życia															Rok życia	
	1	2	3	4	5	6	10	11	12	13	14	15	18	23	2	5	
Austria		PCV		PCV					PCV ¹								
Belgia		PCV		PCV					PCV								
Bułgaria ⁶		PCV	PCV	PCV					PCV ⁷								
Chorwacja																	
Cypr		PCV		PCV					PCV ²					PPV23 ³			
Czechy			PCV ⁴		PCV ⁴			PCV ⁴									
Dania			PCV13		PCV13				PCV13								
Estonia																	
Finlandia			PCV10		PCV10				PCV10								
Francja ⁶		PCV		PCV				PCV									
Niemcy		PCV		PCV				PCV				PCV ⁵					
Grecja		PCV13		PCV13		PCV13	PCV13					PCV13					
Węgry ⁶		PCV13		PCV13					PCV13								
Islandia			PCV10		PCV10				PCV10								
Irlandia		PCV				PCV					PCV						
Włochy			PCV		PCV			PCV									
Łotwa		PCV		PCV					PCV								
Liechtenstein		PCV13 ⁹		PCV13 ⁹					PCV13 ⁹								
Litwa		PCV		PCV					PCV								
Luxemburg		PCV		PCV					PCV							PCV	
Malta																	
Holandia		PCV ⁸			PCV			PCV									
Norwegia			PCV13		PCV13			PCV13									
Polska ⁶		PCV		PCV							PCV						
Portugalia		PCV13		PCV13					PCV13								

Kraj	Miesiąc życia														Rok życia	
	1	2	3	4	5	6	10	11	12	13	14	15	18	23	2	5
Rumunia		PCV ¹⁰		PCV ¹⁰				PCV ¹⁰								
Słowacja ⁶		PCV		PCV			PCV									
Słowenia			PCV			PCV			PCV							
Hiszpania		PCV ¹¹		PCV ¹¹				PCV								
Szwecja			PCV		PCV				PCV							
Wielka Brytania		PCV13		PCV13					PCV13							
		- zalecenie ogólne														
		- zalecenia tylko dla wybranych grup ryzyka														
		- szczepienie wychwytyjące (<i>catch-up</i>) np. dla osób, które wcześniej nie otrzymały pełnego cyklu szczepień														

1 – najwcześniej 6 mies. po drugiej dawce

2 – “*catch-up*” możliwy do 6 r.ż., jeśli wcześniejsze zalecane dawki zostały pominięte;

3 – szczepienie tylko w wybranych określonych wskazaniach;

4 – tylko rekomendacja, szczepienie jest objęte ubezpieczeniem zdrowotnym;

5 – liczba dawek zależy od wieku dziecka;

6 – szczepienia obowiązkowe;

7 – najwcześniej 6 mies. po 3 dawce;

8 – pierwsza dawka powinna być podana pomiędzy 6 a 9 tygodniem;

9 – nie jest częścią podstawowego programu szczepień;

10 – Szczepienie zostanie włączone do krajowego kalendarza szczepień w zależności od dostępnych funduszy;

11 – dzieci powyżej 5 roku życia i dorośli z grup ryzyka powinni otrzymać PCV13

(http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf)

4. Oceniana interwencja i możliwe komparatory

Tak jak wskazano wcześniej, w Polsce program powszechnych obowiązkowych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom rozpoczął się w 2017 roku. Objęto nim wszystkie dzieci urodzone po dniu 31 grudnia 2016 roku. Do tej pory (lata 2017-2019) program powszechnych szczepień w populacji ogólnej dzieci jest realizowany szczepionką PCV10, natomiast u dzieci z określonych grup ryzyka stosowana jest szczepionka PCV13. Szczepionka 10-walentna Synflorix® jest obecnie zatem tzw. istniejącą praktyką w populacji ogólnej dzieci. Jedyną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Synflorix® jest natomiast szczepionka Prevenar13®.

Poniżej w tabelach (Tabela 18, Tabela 19) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące zarejestrowanych i stosowanych na rynku skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom: ocenianej interwencji - Synflorix® (PCV10; polisacharydy pneumokokowe w tej szczepionce adsorbowane są na fosforanie glinu i w większości skoniugowane z białkiem nośnikowym D) [35] oraz komparatora – Prevenar13® (PCV13; polisacharydy pneumokokowe w tej szczepionce skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ i adsorbowane na fosforanie glinu) [36]. Szczegółową ocenę dotyczącą skuteczności i profilu bezpieczeństwa, w tym analizę istotnych klinicznie działań niepożądanych ocenianych szczepionek przeciwko pneumokokom, przeprowadzoną na podstawie przeglądu systematycznego, przedstawiono w Analizie Klinicznej stanowiącej część raportu HTA.

Szczepionka Synflorix® zawiera wielocukry 10 serotypów: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oraz 23F, natomiast szczepionka Prevenar13 dodatkowo 3 serotypy: 3, 6A oraz 19A, dlatego pokrycie szczepionkowe szacowane przez KOROUN dla obu szczepionek różni się (rozdział 2.8). Należy jednak uwzględnić istnienie ochrony krzyżowej szczepionki PCV10 przeciwko serotypom 6A oraz 19A (rozdział 2.11). W odniesieniu do serotypu 3 należy wskazać, że pierwotny skład ocenianej szczepionki (obecnie PCV10; Synflorix®) zawierał serotyp 3. Został on usunięty z powodu defektu immunogenności po szczepieniu boosterowym. Serotyp 3 okazał się również słabo efektywny po szczepieniu PCV13, co stwierdzono m.in. w raporcie brytyjskiej Komisji ds. Szczepień i Immunizacji z 2012 roku [13]. Podstawą tego stwierdzenia były wstępne brytyjskie badania nad efektywnością PCV13, które wykazały znacznie lepszą efektywność szczepienia serotypem 7F i 19A niż serotypem 3 [13]. Badania kliniczne oceniające immunogenność szczepionki PCV13 wskazują na wysokie stężenia przeciwciał przeciwko serotypowi 3 po podaniu szczepienia, jednak m.in. w postmarketingowym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Andrews 2014) szacowana efektywność szczepionki PCV13 w odniesieniu do zakażeń wywołanych serotypem 3 jest niska i wynosi 26% (w pracy tej nie wykazano istotnej statystycznie skuteczności PCV13 wobec serotypu 3, na co wskazują wartości 95% przedziału ufności dla tego punktu końcowego [95% CI: -69%; 68%]) [18]. Od czasu

wprowadzenia PCV13 w wielu badaniach klinicznych wykazano jej ograniczoną skuteczność wobec serotypu 3 [19, 20, 21].

Tabela 18. Zestawienie dostępnych w Polsce skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom [37]

Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Postać farmaceutyczna/kategoria dostępności	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny /Wytwórca	Kod EAN
Synflorix	Szczepionka przeciw pneumokokom	zawiesina do wstrzykiwań /Rp	1 amp.-strzyk. z 2 igłami	GlaxoSmithKline Biologicals S.A./GlaxoSmith Kline Biologicals S.A.	5909990678099
			1 amp.-strzyk.		5909990198214
Prevenar13	Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna)/ Vaccinum pneumococcale saccharidicum coniugatum adsorbatum (13-valentum)	zawiesina do wstrzykiwań /Rp	1 amp.-strzyk. z igłą	Pfizer Europe MA EEIG/Pfizer Manufacturing Belgium NV Wyeth Pharmaceuticals	5909990678075
			1 fiol.		5909990678105
			10 fiol. 2 ml		5909990678068
			10 amp.-strzyk.		
			10 amp.-strzyk. + 10 igieł		5909990678082
			10 fiol.		5909990678112
			50 amp.-strzyk.		5909990678129
			100 fiol. 2 ml		
			100 fiol.		5909990678136
			100 fiol.		5909990737413
1 fiol. 0,5 ml	5909990737420				
1 amp.-strzyk. 0,5 ml		5909990737437			
1 amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła					
1 fiol. 2 ml		5909990737444			
5 fiol. 0,5 ml					
5 fiol. 2 ml		5909990737451			
10 amp.-strzyk. 0,5 ml					
10 fiol. 0,5 ml		5909990737468			
10 fiol. 2 ml					
10 amp.-strzyk. 0,5 ml + 10 igieł		5909990737468			
25 fiol. 0,5 ml					
25 fiol. 2 ml	5909990737451				
50 amp.-strzyk. 0,5 ml					
50 amp.-strzyk. 0,5 ml + 50 igieł	5909990737468				
50 fiol. 0,5 ml					
50 fiol. 2 ml	5909990737468				

Tabela 19. Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych - Synflorix® i Prevenar13®

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
Nazwa produktu leczniczego	Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce Synflorix zawiesina do wstrzykiwań Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym (2 dawki) Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym (4 dawki) Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana	Prevenar13 zawiesina do wstrzykiwań/zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej fiolce/zawiesina do wstrzykiwań w wielodawkowym pojemniku Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)
Skład jakościowy i ilościowy	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2} – 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2} – 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3} – 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4} – 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2} – 1 mikrogram ¹ - adsorbowany na fosforanie glinu - 0,5 miligrama Al ³⁺ ² - skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>) - 9-16 mikrogramów ³ - skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym - 5-10 µg ⁴ - skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym - 3-6 µg	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹ - 4,4 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹ - 2,2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹ - 2,2 µg ¹ - skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ i adsorbowany na fosforanie glinu 1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM197 i 0,125 mg glinu.
Postać farmaceutyczna	Zawiesina do wstrzykiwań. Szczepionka jest mętną, białą zawiesiną.	Zawiesina do wstrzykiwań. Szczepionka jest jednorodną, białą zawiesiną.
Wskazania do stosowania	Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat.	Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia. Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dorosłych w wieku

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
	<p>Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu chorób wywoływanych przez pneumokoki w różnych grupach wiekowych, jak również zmienności danych epidemiologicznych na różnych obszarach geograficznych.</p>	<p>≥18 lat i osób w podeszłym wieku. Stosowanie szczepionki Prevenar13 powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Dawkowanie</u> Schematy uodparniania szczepionką Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.</p> <p><u>Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia</u> <i>Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego</i> Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka). <i>Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego</i> Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana już w wieku 6 tygodni, a druga dawka dwa miesiące później. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka).</p> <p><u>Wcześnieiki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)</u> U wcześniaków urodzonych po co najmniej 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.</p> <p><u>Niemowlęta i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy, które nie były szczepione</u> - niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch</p>	<p>Schematy szczepienia szczepionką Prevenar13 powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.</p> <p><u>Dawkowanie</u> <u>Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia</u> Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar13 dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar13.</p> <p><u>Niemowlęta w wieku od 6. tygodni a do 6. miesiąca życia</u> <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. a 15. miesiącem życia. <i>Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia</i> Alternatywnie, jeżeli Prevenar13 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.</p> <p><u>Wcześnieiki (<37 tygodnia ciąży)</u> 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.</p> <p><u>Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku >7 miesięcy</u></p>

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
	<p>dawkę szczepienia pierwotnego, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego.</p> <p>- dzieci w wieku 12 miesięcy – 5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy. Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> Pacjenci ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak zakażenie HIV, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (SCD) lub zaburzenia czynności śledziony) mogą otrzymać szczepionkę Synflorix zgodnie ze schematami opisanymi powyżej. Niemowlęta rozpoczynające szczepienie w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy powinny otrzymać 3-dawkowy cykl szczepienia pierwotnego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.</p>	<p><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.</p> <p><i>Dzieci w wieku 12-23 miesięcy</i> Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat</i> Jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Schemat szczepienia produktem Prevenar13 u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar (7-walentnym) (<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)</u> Prevenar13 zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇. U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar, można zmienić szczepionkę na Prevenar13 na każdym etapie schematu szczepienia.</p> <p><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 Prevenar13 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).</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat</i> Dzieci w wieku od 5 do 17 lat mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar13, jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar. Tę dawkę szczepionki Prevenar13 należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej).</p> <p><u>Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku</u> Jedna dawka. Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar13. Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar13 jako pierwszy.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p>

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
		<p>Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar13.</p> <p>W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar13, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którekolwiek białko nośnikowe.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar13 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.</p>
Stosowanie z innymi szczepionkami	<p>Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.</p>	<p><u>Niemowleta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia</u> Prevenar13 można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi - acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.</p> <p><u>Dzieci i młodzież w wieku od 6. do 17. roku życia</u> Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.</p> <p><u>Dorośli w wieku od 18. do 49. roku życia</u> Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.</p> <p><u>Dorośli w wieku 50 lat i starsi</u> Prevenar13 można podawać równocześnie z sezonową trójwartościwą</p>

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
		inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV).
Właściwości farmakodynamiczne	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki pneumokokowe, kod ATC: J07AL02. Prevenar13 zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ .
Właściwości farmakokinetyczne	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Działania niepożądane – podsumowanie dla populacji docelowej	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa szczepionki Synflorix była oparta na badaniach klinicznych, w których podano 63 905 dawek szczepionki Synflorix grupie 22 429 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 19 466 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.</p> <p>U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio około 41% i 55% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku około 51% i 53% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.</p> <p>Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego. Miejscowa reaktogenność po szczepieniu pierwotnym była podobna u niemowląt < 12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 39% niemowląt < 12 miesięcy i u ponad 58% dzieci > 12 miesięcy. Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci > 12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego</p>	<p>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 stosowanie samej szczepionki Prevenar 13.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6 tygodni i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. We wszystkich badaniach z udziałem niemowląt Prevenar 13 podawano równocześnie ze szczepionkami zalecanymi w okresie dziecięcym.</p> <p>Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.</p> <p>Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.</p> <p>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%).</p> <p>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</p>

Cecha	Synflorix® [35]	Prevenar13® [36]
	szczepionką Synflorix.	umiarkowane nasilenie (gorączka \geq 39°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.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
Data wydania i numer pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	<u>30 marca 2009 r.</u> Ampułkostrzykawka: EU/1/09/508/001, EU/1/09/508/002, EU/1/09/508/003 EU/1/09/508/004, EU/1/09/508/005, EU/1/09/508/010 Fiolka: EU/1/09/508/006, EU/1/09/508/007, EU/1/09/508/008 Opakowanie wielodawkowe: <i>Fiolka dwudawkowa</i> EU/1/09/508/009 <i>Fiolka czterodawkowa</i> EU/0/00/000/012, EU/0/00/000/013	9 grudnia 2009 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 IX 2014 r.) EU/1/09/590/001 EU/1/09/590/002 EU/1/09/590/003 EU/1/09/590/004 EU/1/09/590/005 EU/1/09/590/006

5. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko pneumokokom

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych/refundacyjnych dotyczących stosowania u dzieci dostępnych na rynku skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom (Synflorix® oraz Prevenar13®) wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA działające w systemie ochrony zdrowia:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- JCVI - *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium* (Szkocja),
- NCPE - *National Centre for Pharmacoeconomics* (Irlandia);
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia),
- PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*/PHARMAC - *Pharmaceutical Management Agency* (Nowa Zelandia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada).

Tabela 20. Wyszukiwanie rekomendacji i decyzji finansowych dotyczących szczepionek przeciwko pneumokokom

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data przeszukania
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13 pneumo Przeszukanie strony AOTMiT („Zlecenia MZ” oraz BIP)	2 0/2 2 1/4 24	30 VIII 2019
<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	0 39/0 0 22/0	29 VIII 2019
<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> (JCVI)	Synflorix “PCV-10”/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	1 0/0 4 1/8	29 VIII 2019

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data przeszukania
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	0 0/0 0 0/0	29 VIII 2019
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	0 0/0 0 0/1	29 VIII 2019
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Synflorix Prevenar Wyszukanie na stronie: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#S	1 7	29 VIII 2019
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)/Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Synflorix Prevenar	56 77	29 VIII 2019
Haute Autorite de Sante (HAS)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	11 9/2 17 9/4	29 VIII 2019
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Synflorix PCV-10/PCV10 Prevenar PCV-13/PCV13	0 6/0 2 6/2	29 VIII 2019

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych/refundacyjnych. Spośród wybranych instytucji AOTMiT (Polska), PBAC (Australia), HAS (Francja) i PTAC/PHARMAC (Nowa Zelandia) wydały opinie lub decyzje odnośnie do stosowania i/lub finansowania ze środków publicznych zarówno szczepionki Synflorix®, jak również szczepionki Prevenar13® (pozytywne rekomendacje AOTMiT oraz PBAC dla obu szczepionek, w przypadku PTAC/PHARMAC pierwotnie negatywna decyzja dla szczepionki Synflorix® oraz pozytywna decyzja dla szczepionki Prevenar13®, a w 2016 r. zdecydowano o zastąpieniu PCV13 przez PCV10 w szczepieniu populacji ogólnej dzieci, natomiast w przypadku HAS – pozytywna decyzja dla PCV13 oraz negatywna decyzja dla PCV10). Brytyjska agencja JCVI wydała rekomendację dotyczącą tylko szczepionki Prevenar13® - opinia pozytywna w odniesieniu do stosowania szczepionki Prevenar13® w wybranych subpopulacjach/grupach ryzyka lub zgodnie z kalendarzem szczepień. W przypadku pozostałych instytucji, w tym szkockiej, walijskiej i kanadyjskiej, nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji lub decyzji finansowych (irländzka NCPE oceniła, że PCV13 jest bardziej efektywna kosztowo niż PCV10, uwzględniając dane dotyczące dystrybucji serotypów z 2011 roku, ale nie wydano rekomendacji). Odnalezione rekomendacje oraz opinie zostały opisane w tabeli poniżej.

Należy zaznaczyć, iż szczepienia przeciwko pneumokokom w wielu krajach są finansowane całkowicie lub częściowo ze środków publicznych w ramach narodowych powszechnych programów szczepień lub w ramach programów prowadzonych w wybranych grupach ryzyka, albo należą do szczepień zalecanych niefinansowanych ze środków publicznych (rozdział 3.3).

Tabela 21. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko pneumokokom

Agencja/instytucja	Synflorix®	Prevenar13®
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska)	pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (24 Luty 2014 r.) [23] (Tabela 22)	pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (26 maj 2014 r.) [24] (Tabela 22)
AWMSG - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (Walonia)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
JCVI - <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> (Wielka Brytania)	brak rekomendacji	Szczepienie PCV13 jest rekomendowane i stosowane u małych dzieci. Pozytywna rekomendacja dla wybranych grup ryzyka oraz negatywna dotycząca rozszerzenia programu szczepień w wybranych grupach starszych dzieci lub osób dorosłych (lipiec 2013 r.) [27]
SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
NCPE - <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (Irlandia)	brak rekomendacji (ocena efektywności kosztowej – PCV13 jest strategią najbardziej efektywną kosztowo, uwzględniając dystrybucję serotypów w Irlandii w 2011 r.)	brak rekomendacji (ocena efektywności kosztowej – PCV13 jest strategią najbardziej efektywną kosztowo, uwzględniając dystrybucję serotypów w Irlandii w 2011 r.)
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (Australia)	pozytywna rekomendacja (lipiec 2009 r.) [28] pozytywna opinia w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F	pozytywna rekomendacja (lipiec oraz listopad 2010 r.) [29, 30] PBAC rekomenduje włączenie szczepionki PCV13 do narodowego programu szczepień w celu zapobiegania IChP. Szczepionka ma zastąpić dotychczas stosowaną szczepionkę PCV7. Koszt całego cyklu szczepienia razem z kosztem podania szczepionek z zastosowaniem PCV10 oraz PCV13 powinien być taki sam. Dzieci zaszczepione PCV7 powinny otrzymać dawkę uzupełniającą PCV13. W latach 2015-2018 wydano także dodatkowe rekomendacje dotyczące stosowania PCV13 u osób dorosłych i w grupach ryzyka.

Agencja/instytucja	Synflorix®	Prevenar13®
PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> PHARMAC - <i>Pharmaceutical Management Agency</i> (Nowa Zelandia)	<p>negatywna decyzja [31] W dniu 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix została zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar13 w krajowym schemacie szczepień (od 1 X 2014 r. szczepionka Synflorix została wycofana z refundacji)</p> <p>pozytywna decyzja [32] Od 1 lipca 2017 r. PCV13 została zastąpiona PCV10 u dzieci w populacji ogólnej.</p>	<p>pozytywna decyzja [31] W dniu 1 lipca 2014 r. 10-walentna szczepionka Synflorix została zastąpiona 13-walentną szczepionką Prevenar13 w krajowym schemacie szczepień</p> <p>negatywna decyzja [32] Od 1 lipca 2017 r. PCV13 została zastąpiona PCV10 u dzieci w populacji ogólnej. PCV13 zostaje dostępna dla dzieci w grupach ryzyka.</p>
HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> (Francja)	<p>negatywna rekomendacja (marzec 2018 r.) [34]</p>	<p>pozytywna rekomendacja (marzec 2010 r.) [33] <i>The Transparency Committee</i> zaleca, by włączyć Prevenar13 na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem schematów szczepień w populacji rekomendowanej przez <i>Haut Conseil de la santé publique</i>.</p>
CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada)	brak rekomendacji	brak rekomendacji (ocena bez rekomendacji; przeprowadzona w 2001 r.)

Oceniana technologia medyczna (Synflorix®), a także komparator – szczepionka Prevenar13®, były przedmiotem oceny AOTMiT w zakresie wniosku refundacyjnego w 2014 roku (Synflorix® - zlecenie MZ do AOTMiT nr 351/2013; Prevenar13® - zlecenie MZ do AOTMiT nr 59/2014). W dniu 24 lutego 2014 roku Rada Przejrzystości wydała stanowisko w sprawie oceny leku Synflorix® we wskazaniu: czynne uodpornienie 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 którym uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix® w tym wskazaniu. Prezes AOTMiT nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i wydał rekomendację, w której rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix® we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar13® zostały wydane natomiast w dniu 26 maja 2014 roku. Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13® we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, natomiast Rada Przejrzystości wskazała, że nie jest zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13® w tym wskazaniu, gdyż zasadne jest finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych (Tabela 22).

Tak jak wskazano wcześniej, powszechne obowiązkowe szczepienie przeciwko pneumokokom wprowadzono do kalendarza szczepień ochronnych w Polsce od 2017 roku. Wybór produktu leczniczego (Synflorix®/Prevenar13®) opiera się na wynikach przeprowadzanych corocznie postępowań o zamówienie w ramach zamówień publicznych. W latach 2017-2019 w ramach szczepień powszechnych dla dzieci stosowana była i jest szczepionka Synflorix®.

W dniu 29 sierpnia 2019 r. MZ zlecił AOTMiT (pismo ZPŚ.078.216.2019.JK; zlecenie MZ nr 191/2019; podstawa prawna zlecenia MZ: art. 31 ca Ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych) przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV13 i PCV10 w aspekcie aktualnych badań nad immunogennością obu preparatów, która posłuży do weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczania szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach PSO.

Tabela 22. Rekomendacje Prezesa AOTMiT/Stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące stosowania szczepionek przeciw pneumokokom

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Rekomendacja nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix (polisacharyd pneumokoku wy 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 Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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 Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix.</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku <u>Synflorix</u> (EAN 5909990678075)</p> <p>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>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <u>Synflorix</u> (EAN 5909990678075)</p> <p>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><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 Prevenar13). Ponadto tylko 7 serotypów zawartych w Synflorix odpowiada serotypom w Prevenar13. Prevenar13 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).</p> <p>Szczepionka Prevenar13 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 wielolekkoopornym. Szczepionka Prevenar13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego 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 Prevenar13 całkowicie spełnia te kryteria.</p> <p><u>Dodatkowe uwagi Rady:</u></p> <p>Rada uważa, że szczepienia profilaktyczne powinny być finansowane w ramach Kalendarza Szczepień rekomendowanego przez Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii.</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego <u>Prevenar13</u>, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawiesina do wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułkostrzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod EAN: 5909990737420</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego <u>Prevenar13</u> we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia</p>	<p>Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar 7 przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar13 wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.</p> <p>Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar13 w porównaniu do szczepionki PCV-7, dla wszystkich wspólnych serotypów obu szczepionek wskazywały porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej.</p> <p>Światowa Organizacja Zdrowia zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko dwoinkom zapalenia płuc. Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania szczepionki Prenevar13 ze środków publicznych.</p> <p>Polscy eksperci wskazują na pilną potrzebę zwiększenia dostępności szczepionek przeciwko pneumokokom, a docelowo wprowadzenia powszechnych szczepień. Ma to istotne znaczenie wobec rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną.</p> <p>Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce Prevenar13 jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w grupie wiekowej poniżej 2. roku życia oraz 95 % szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 roku życia.</p> <p>Serotyp 19A – zawarty tylko w szczepionce Prevenar13 – jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP u dzieci poniżej 5 roku życia. Jest to serotyp penicylino- i wielolekooporny.</p> <p>Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowań nie tylko w populacji szczepionej, ale i populacji nieszczepionej. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do osób starszych i noworodków poniżej 6 tygodnia życia.</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku <u>Prevenar13</u> - Szczepionka przeciw pneumokokom (kod EAN: 5909990737420) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia</p>	<p style="text-align: center;">Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <u>Prevenar13</u> - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, 13-walentna, adsorbowana, kod EAN 5909990737420, 1 dawka (0,5 ml), we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, gdyż uważa za zasadne finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych</p>	<p>Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar13 we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar13 do szczepionki PCV-7, dla wszystkich wspólnych serotypów obu szczepionek wskazywały porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej.</p> <p>Światowa Organizacja Zdrowia zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko dwoinkom zapalenia płuc.</p> <p>Polscy eksperci wskazują na pilną potrzebę zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom, a docelowo wprowadzenia powszechnych szczepień. Ma to istotne znaczenie wobec rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną.</p> <p>Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce (m.in. dane KOROUN 2013) Prevenar13 jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w grupie wiekowej poniżej 2. r. życia oraz 95 % szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 r.ż.</p> <p>Serotyp 19A – zawarty tylko w szczepionce Prevenar13 – jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP u dzieci poniżej 5 roku życia. Jest to serotyp penicylino- i wielolekooporny.</p> <p>Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowań nie tylko w populacji szczepionej, ale i populacji nieszczepionej. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do osób starszych i noworodków poniżej 6 tygodnia życia.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania szczepionki Prevenar13 ze środków publicznych (szczepionka Prevenar13 w porównaniu z brakiem szczepienia oraz w porównaniu ze szczepionką Synflorix jest terapią kosztowo efektywną/względem aktualnej praktyki).</p> <p>Rada Przejrzystości jest przekonana o zasadności wprowadzenia szczepionek pneumokokowych do kalendarza szczepień gwarantowanych. Uwzględnienie szczepionki w programie szczepień obowiązkowych pozwoliłoby na uzyskanie efektu populacyjnego – redukcji zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych.</p> <p>Stosowanie szczepionki Prevenar13 w szczepieniu populacyjnym niemowląt pozwala na stosowanie schematu 3 dawkowego, zamiast 4 dawkowego, Procedura zakupu szczepionki na potrzeby realizacji programu szczepień obowiązkowych pozwala na wynegocjowaniu niższej ceny szczepionki.</p>

6. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres planowanych analiz HTA wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów

6.1. Populacja

Szczepionkę Synflorix®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL tego produktu leczniczego, stosuje się w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat.

Szczepionka Prevenar13® może być natomiast stosowana zgodnie z ChPL w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia, a także w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Uwzględniając zapisy aktualnego PSO w Polsce i kryteria w zakresie obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci, a także zalecane schematy szczepienia zgodnie z ChPL ocenianych produktów leczniczych, populację docelową w analizach HTA stanowić będą zdrowe niemowlęta i dzieci po ukończeniu 6 tygodnia życia do 6 miesięcy życia, u których można zastosować szczepienie w celu czynnego uodporniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* i u których pierwsza dawka szczepienia podana może być w 2 miesiącu życia (szczepienie podane w schemacie zgodnym z ChPL produktu leczniczego Synflorix® oraz Prevenar13® dla tej grupy wiekowej oraz zgodnie z zapisami obowiązującego PSO w Polsce).

6.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest szczepionka przeciwko pneumokokom Synflorix® (szczepionka przeciwko pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 10-walentna, zawierająca adsorbowane na fosforanie glinu polisacharydy pneumokokowe serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D, oraz serotyp 18C i 19F skoniugowane odpowiednio z toksoidem tężcowym i błoniczym jako nośnikami białkowym). Zgodnie z ChPL produktu Synflorix® szczepionka ta zapewnia także ochronę przed reagującym krzyżowo serotypem 19A.

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania kliniczne, w których stosowano szczepionkę Synflorix® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia [35].

Zgodnie z ChPL u niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia można zastosować trójdawkowy (schemat 3+1) lub dwudawkowy (schemat 2+1) schemat szczepienia pierwotnego. Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego to zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony, który składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka). Alternatywnie, kiedy Synflorix® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego, składający się z trzech dawek szczepionki. Pierwsza dawka może być podana już w wieku 6 tygodni, a druga dawka dwa miesiące później. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka) [35].

Zgodnie z aktualnie obowiązującym PSO w Polsce, a także PSO na 2020 rok w populacji ogólnej dzieci szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus Pneumoniae* u dzieci nienależących do grup ryzyka obejmuje podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępach 8 tygodniowych) w 1 roku życia oraz trzeciej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2 roku życia (co najmniej po upływie 6 miesięcy od 2 dawki szczepienia podstawowego), o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia. Wskazane jest podanie pierwszej dawki szczepienia w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6 tygodnia życia) [38, 39]. Z tego względu ocenianą interwencją w ramach analiz HTA stanowić będzie szczepienie podane w schemacie 2+1. Dodatkowo w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla oceny szczepienia podanego w schemacie 3+1 w ocenianej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie także porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa obu schematów szczepienia (schemat 2+1 vs schemat 3+1) wskazanych w ChPL szczepionki Synflorix® do stosowania u niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia.

6.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania profilaktycznego dla ocenianej interwencji (podanie szczepionki Synflorix® w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych), brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazania do stosowania dla dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom, a także polskie i światowe wytyczne postępowania profilaktycznego.

Zdecydowano, że w ramach analiz HTA szczepionka Synflorix® zostanie porównana względem innej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom – szczepionki Prevenar13® (skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom).

Potencjalnymi rozważanymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) dla produktu leczniczego Synflorix®, były wszystkie szczepionki przeciw pneumokokom stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, jednak 23-walentna szczepionka polisacharydowa nie jest stosowana u dzieci poniżej 2 r.ż., dlatego nie została uznana za technologię opcjonalną dla Synflorix® w ocenianej populacji.

Ze względu na to, że szczepienie przeciwko pneumokokom zostało wprowadzone do PSO w Polsce w 2017 roku jako szczepienie obowiązkowe u dzieci w populacji ogólnej, brak szczepienia przeciwko pneumokokom (placebo/szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych) nie stanowi obecnie technologii opcjonalnej dla szczepionki Synflorix® w ocenianym wskazaniu.

6.4. Punkty końcowe

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną dokonana zostanie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, poprzez analizę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w jednostkach chorobowych, którym zapobiega szczepienie przeciwko pneumokokom. W analizie zostaną uwzględnione wszystkie punkty końcowe odnoszące się do występowania i przebiegu/nasilenia tych chorób, które będą oceniane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badaniach klinicznych.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

3. skuteczność:

- inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) (w tym m.in. IChP wywołana przez serotyp szczepionkowy, IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy, IChP niepotwierdzona/potwierdzona lub rozpoznana na podstawie objawów klinicznych),

- zapalenie płuc (w tym m.in. zapalenie płuc potwierdzone/niepotwierdzone, z lub bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG),
- ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) (w tym m.in. OZUŚ potwierdzone/niepotwierdzone, OZUŚ wywołane przez jakiegokolwiek serotyp szczepionkowy, OZUŚ wywołane przez jakiegokolwiek serotyp pneumokokowy), a także
- wszystkie inne klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszące się do występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi;

4. bezpieczeństwo:

- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem,
- zgon,
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem,
- miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, w tym zdarzenia o 3 stopniu nasilenia,
- niespodziewane/spodziewane zdarzenia niepożądane.

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono badania randomizowane oceniające skuteczność szczepionki PCV10 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom w zapobieganiu IChP. Skuteczność szczepionki Prevenar13[®] w zapobieganiu IChP nie była natomiast badana w ramach randomizowanych badań klinicznych. Ocena potencjalnej skuteczności PCV10 i PCV13 w zapobieganiu IChP przed rejestracją, zgodnie z zaleceniami WHO, oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix[®], Prevenar13[®] i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar) [35, 36]. W przypadku analizy klinicznej przeprowadzonej na podstawie badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Synflorix[®] ze szczepionką Prevenar13[®] oraz porównujących dwa schematy podania szczepionki Synflorix[®] w przypadku braku lub skąpych wyników dotyczących oceny skuteczności w zakresie wskazanych powyżej istotnych klinicznie punktów końcowych, zakłada się z tego względu rozszerzenie analizy poprzez uwzględnienie również punktów końcowych oceniających immunogenność szczepionek, tj.:

- seropozytywność tj. liczba dzieci seropozytywnych czyli tych, u których osiągnięto minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ i/lub $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$),

- aktywność opsonofagocytna (OPA) (osiągnięcie miana aktywności opsonofagocytniej przeciwciał ≥ 8),
- średnie geometryczne stężeń przeciwciał,
- średnie geometryczne miana aktywności opsonofagocytniej przeciwciał,
- awidność przeciwciał – wskaźnik oceniający siłę wiązania antygen-przeciwciała (wyższa wartość oznacza większą siłę wiązania).

Surogat efektywności klinicznej, jakim jest immunogenność mierzona stężeniem swoistych przeciwciał, jest często wykorzystywany w badaniach klinicznych oceniających szczepionki. Uzyskanie odpowiedniego poziomu przeciwciał zapewniającego ochronę przed zachorowaniem jest uznanym zastępczym wskaźnikiem skuteczności i często projektuje się badania kliniczne mające na celu wykazanie nie mniejszej/nie gorszej immunogenności (badania typu „*non-inferiority*”) nowej szczepionki w porównaniu do szczepionki stosowanej do tej pory w określonym wskazaniu wobec wspólnych serotypów. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku szczepionek PCV10 i PCV13, oceniając ich skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej pośrednio, porównując immunogenność tych szczepionek ze standardem wyznaczonym przez pierwszą zarejestrowaną do stosowania w tym wskazaniu skoniugowaną 7-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV7). Bezpośrednia ocena skuteczności wymagałaby uczestniczenia w badaniach nieszczepionej grupy kontrolnej, a wówczas niepotrzebnie narażano by te dzieci na ryzyko powikłań zakażeń pneumokokowych [89].

Jak wykazano we wcześniejszej analizie klinicznej dla produktu Synflorix® [90], w oparciu o literaturę medyczną można stwierdzić, że uwzględnione w niniejszym raporcie surogaty są przydatne do oceny immunogenności szczepionek przeciwpneumokokowych. Wzięto pod uwagę ocenę: aktywności opsonofagocytniej przeciwciał, czyli ich zdolności do opłaszczania rozpoznanych antygenów (siły, z jaką dane przeciwciała przyłącza się do rozpoznanego antygeny), ponieważ ochrona przed zakażeniem wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest głównie wynikiem fagocytozy zależnej od opsonin; oraz minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał indukowanych podaniem szczepionki, czyli odpowiednio wysokiego stężenia przeciwciał zapewniającego ochronę przeciw zakażeniu pneumokokami. Analizowane surogaty są obecnie uznawane za najbardziej wiarygodne parametry oceny immunogenności szczepionek i zalecane przez WHO, a wyniki uzyskane za pomocą obu metod są ze sobą skorelowane [91-97].

W ramach niniejszej analizy rozpatrzono również uwzględnienie w analizie klinicznej punktów końcowych odnoszących się do zależnej od zdrowia jakości życia (*health related quality of life*, HRQoL). Na podstawie analizy ChPL ocenianej interwencji oraz komparatorów, a także wstępnej analizy klinicznej oraz analizy wytycznych postępowania w zapobieganiu zakażeniom

pneumokokowym stwierdzono jednak, że szczepionki przeciwko pneumokokom, podobnie jak inne szczepionki stosowane u zdrowych dzieci np. szczepionki przeciwko rotawirusom, nie są oceniane w tym zakresie w dostępnych badaniach klinicznych. W przypadku oceny interwencji profilaktycznych, jakimi są szczepionki stosowane u zdrowych dzieci, istotnym klinicznie punktem końcowym w badaniach klinicznych jest przede wszystkim wystąpienie bądź brak choroby/zdarzenia, któremu ma zapobiegać interwencja profilaktyczna, a także zdarzenia/działania niepożądane występujące po zastosowaniu interwencji.

Wyniki zostaną poddane analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. O ile to będzie możliwe, analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (*total vaccinated cohort*).

6.5. Metodyka analiz

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia) zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [1] i będą spełniać minimalne wymagania określone dla tych analiz w Ustawie 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.) [52] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [51].

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® względem szczepionki Prevenar13® w profilaktyce zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* u dzieci. W analizie, przeprowadzonej na podstawie wyników przeglądu systematycznego literatury, uwzględnione zostaną zarówno prace bezpośrednio porównujące obie szczepionki (jeśli takie zostaną odnalezione), jak również dane z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepień ochronnych PCV10/PCV13 w danym kraju spośród wszystkich krajów europejskich i badania obserwacyjne. W ramach wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących szczepionkę Synflorix® ze szczepionką Prevanar13® w zakresie oceny skuteczności, dlatego, jeśli będzie to możliwe, w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie skuteczności obu szczepionek poprzez wspólną grupę referencyjną (w analizie klinicznej zostaną uwzględnione badania kliniczne oceniające skuteczność każdej z ocenianych szczepionek względem placebo lub innego wspólnego komparatora, jeśli w badaniach tych będzie oceniana skuteczność szczepienia w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych).

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanych i nierandomizowanych eksperymentalnych badań klinicznych oceniających zarówno efektywność eksperymentalną, jak i praktyczną szczepionek, a także opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury. Analiza zostanie poszerzona o badania o niższym poziomie wiarygodności, oceniające efektywność praktyczną szczepionek, w tym opublikowane rejestry krajowe (dane z nadzoru epidemiologicznego w poszczególnych krajach europejskich) oraz badania obserwacyjne. Zostaną przeszukane m.in. bazy Medline, Embase oraz The Cochrane Library, a także inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT. Szczegółowy zakres analizy klinicznej określony zostanie w protokole przeglądu systematycznego.

Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT i wymogami Rozporządzenia MZ.

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia, podobnie jak analiza kliniczna zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach.

W analizie ekonomicznej zostaną oszacowane koszty i efekty zdrowotne postępowania medycznego z uwzględnieniem profilaktyki zakażeń pneumokokami z zastosowaniem szczepionki Synflorix® w ramach programu szczepień ochronnych, a także koszty i efekty zdrowotne strategii uwzględniającej to szczepienie z zastosowaniem szczepionki Prevenar13®. W analizie ekonomicznej wykorzystany zostanie centralny model wykonany dla innych krajów, ale odpowiadający polskiej praktyce i do niej dostosowany. W ramach prac nad analizą w modelu uwzględnione zostaną polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, a także polskie dane epidemiologiczne. Analiza zostanie przeprowadzona przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniając brak współfinansowania szczepionki stosowanej w ramach powszechnego obowiązkowego programu szczepień ochronnych przez świadczeniobiorcę, a także z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizie wpływu na budżet, przedstawione zostaną natomiast oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków związanych z profilaktyką zakażeń pneumokokowych i leczeniem pacjentów, u których doszło do zakażenia pneumokokiem w przypadku podjęcia decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko pneumokokom w ramach programu szczepień ochronnych z zastosowaniem szczepionki Synflorix® bądź zmiany stosowanej szczepionki na szczepionkę Prevenar13®. Analiza będzie przeprowadzona z perspektywy takiej jak w przypadku analizy ekonomicznej. Liczebność populacji zostanie określona na podstawie polskich danych epidemiologicznych.

7. Bibliografia

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 15.09.2019]
2. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 Tom I. Wydanie 2008. Rewizja dziesiąta. WHO. CSIOZ - <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 8.09.2019]
3. ICD-10 version:2016 - WHO - <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/> [dostęp: 8.10.2019]
4. Mrukowicz J. Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych i zasady stosowania 23-walentnej szczepionki polisacharydowej w grupach ryzyka. Aktualne wytyczne Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP). Medycyna Praktyczna 2011 – <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/70663,zapobieganie-inwazyjnej-chorobie-pneumokokowej-u-doroslych-i-zasady-stosowania-23-walentnej-szczepionki-polisacharydowej-w-grupach-ryzyka-aktualne-wytyczne-amerykanskiego-komitetu-doradczygo-ds-szczepien-acip> [dostęp: 5.12.2019]
5. Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia Info - <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/2/#czym-jest-zakazenie-pneumokokowe> [dostęp: 5.12.2019]
6. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
7. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2016 - <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf> [dostęp: 23.09.2019]
8. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd Immunity": A Rough Guide. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(7):911-16.
9. Zieliński A. Pojęcie odporności zbiorowiskowej w zastosowaniu do oceny efektywności szczepień ochronnych. *Przeegl Epidemiol* 1999;53, 3-4:245-55.
10. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120290.
11. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, et al. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov;21(11):2040-4.
12. Patrzalek M, Kotowska M, Goryński P, Albrecht P. Indirect effects of a seven-year PCV7/PCV13 mass vaccination programme in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov 13:1-25.
13. Radzikowski A., Albrecht P. Efektywność 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej skoniugowanej z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). *Pediatr. Pol*. 2013; 88: 177-183.
14. Radzikowski A., Albrecht P. 10-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). Nowa koncepcja – perspektywa na przyszłość? *Pediatrics Polska*. 2011; 86: 360-371.
15. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2012;30:6416–20.
16. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:464–71.
17. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015 May 28;33(23):2684-9.
18. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):839-46.
19. Linley E, Bell A, Gritzfeld JF, Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? *Vaccines (Basel)*. 2019 Jan 3;7(1). pii: E4.
20. Medycyna Praktyczna. Czy ocena szczepionek przeciwko pneumokokom powinna obejmować serotyp 3? <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/220921,czy-ocena-szczepionek-przeciwko-pneumokokom-powinna-obejmowac-serotyp-3>
21. Medycyna Praktyczna. PCV-13 i kłopotliwy serotyp 3. <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/220922,pcv-13-i-klopoltiwy-serotyp-3>
22. AOTMiT. Opinie do programów polityki zdrowotnej - <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> [dostęp: 30.09.2019]

23. AOTMiT - 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 *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)
24. AOTMiT – Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar13, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawiesina do wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod EAN: 5909990737420
25. AOTMiT - Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 351/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku 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 *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1). AOTM-OT-4350-33/2013. Warszawa, luty 2014 r.
26. AOTMiT – Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 59/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Prevenar13 (szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa skoniugowana 13-walentna, adsorbowana) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. AOTM-OT-4350-9/2014. Warszawa, maj 2014 r.
27. JCVI – JCVI statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK July 2013 - https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224765/JCVI_statement_on_pneumococcal_vaccination_for_clinical_risk_groups_Final.pdf [dostęp: 20.09.2019]
28. PBAC – Synflorix – lipiec 2009 - http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Pneumococcal_vaccine_SYNFLORIX_GSK_Australia_PBAC_PSD_5-11_2009-07_FINAL.pdf [dostęp: 19.09.2019]
29. PBAC – Prevenar13 – lipiec 2010 – http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Pneumococcal_PREVENAR-13_PSD_Wyeth.pdf [dostęp: 19.09.2019]
30. PBAC – Prevenar13 – listopad 2010 – http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Pneumococcal_vaccine_PREVENAR_13_Wyeth_PSD_2010-11_6-7_FINAL.pdf [dostęp: 19.09.2019]
31. PTAC – Synflorix i Prevenar13 – lipiec 2014 - <http://www.pharmac.govt.nz/2014/06/19/SU.pdf> [dostęp: 19.09.2019]
32. PTAC/PHARMAC - <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-07-28-immunisation-schedule/> [dostęp: 24.09.2019]
33. HAS – Prevenar13 – http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/prevenar_ct_7346.pdf [dostęp: 19.09.2019]
34. HAS – Synflorix - https://www.has-sante.fr/jcms/c_2838905/fr/place-du-vaccin-synflorix-dans-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-a-pneumocoques-chez-l-enfant-age-de-moins-de-5-ans [25.09.2019]
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 9.09.2019]
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar13 – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 9.09.2019]
37. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej - <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-5-czerwca-2019-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych> [26.09.2019]
38. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019 - <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
39. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 - <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2019/87/> [dostęp: 6.11.2019]
40. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia - <http://www.zzpprzyz.mz.pl/> [dostęp: 29.09.2019]
41. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 10 – do kontynuacji rozpoczętych cykli szczepień w I i II kwartale 2020 r. Znak postępowania: ZZP-11/20. <http://www.zzpprzyz.mz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-10-do-kontynuacji-rozpoczetych-cykli-szczepien-w-i-ii-kwartale-2020-r-zzp-11-20/>
42. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV 10 – do kontynuacji szczepień. Część: 1÷2. Znak postępowania: ZZP-202/18. <http://www.zzpprzyz.mz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-pcv-10-do-kontynuacji-szczepien-czesc-1-c3%b72-postepowanie-zzp-202-18/>

43. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci. Znak postępowania: ZZP-189/18. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-postepowanie-znak-zzp-189-18/>
44. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci. Znak postępowania: ZZP-231/17. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci/>
45. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, część 1-2. Znak postępowania: ZZP-277/16. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-czesc-1-2/>
46. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dziecikompatybilna ze szczepionką PCV 13 – do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. Znak postępowania: ZZP-12/20. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-13-do-szczepienia-dzieci-z-grup-ryzyka-do-5-r-zycia-zzp-12-20/>
47. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 – do kontynuacji szczepień. Znak postępowania: ZZP-143/18. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-13-do-kontynuacji-szczepien-postepowanie-znak-zzp-143-18/>
48. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 – do kontynuacji szczepień. Znak postępowania: ZZP-04/18. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-13-do-kontynuacji-szczepien-postepowanie-znak-zzp-0418/>
49. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką pcv13 – do kontynuacji szczepień. Znak postępowania: ZZP-133/17. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv13-do-kontynuacji-szczepien/>
50. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 – do kontynuacji szczepień, część 1-2. Znak postępowania: ZZP-14/17. <http://www.zzpprzyz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv13-do-kontynuacji-szczepien-czesc-1-2/>
51. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388); <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf> [dostęp: 22.09.2019]
52. 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.)
53. NIZP-PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (biuletyn roczny) - http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04 [dostęp: 24.09.2019]
54. NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny) - http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05 [dostęp: 25.09.2019]
55. Rekomendacje Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) dotyczące realizacji szczepień obowiązkowych, skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom; PCV10 i PCV13, w Programie Szczepień Ochronnych na 2015/2016 rok dla dzieci z grup ryzyka od 6 tygodnia życia do 5 roku. Warszawa, 15.06.2015 - <http://www.ogolnopolskidzienszczepien.pl/og%F3Inopolski%20dzie%F1%20szczepie%F1/Rekomendacje%20Pediatrycznego%20Zespołu%20Ekspertów%20ds%20Programu%20Szczepien%20Ochronnych%20dla%20dzieci%20w%20grupach%20ryzyka%20-%202015.06.2015.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
56. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych ponownie przedstawił Ministerstwu Zdrowia stanowisko w sprawie realizacji szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom u dzieci do 2 roku życia w ramach szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych na 2017 rok. Warszawa 16.11.2016 - <http://ogolnopolskidzienszczepien.pl/og%F3Inopolski%20dzie%F1%20szczepie%F1/Rekomendacje%20Pediatrycznego%20Zespołu%20Ekspertów%20ds%20Programu%20Szczepien%20Ochronnych%20w%20sprawie%20realizacji%20szczepien%20ochronnych%20przeciwko%20pneumokokom%20u%20dzieci%20do%202%20roku%20zycia%20w%20ramach%20szczepien%20obowiazkowych%20w%20Programie%20Szczepien%20Ochronnych%20na%202017%20rok.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
57. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PzePSO). Propozycja zmian w Programie Szczepień Ochronnych na 2019 rok, zapewniających skuteczną ochronę przed inwazyjną chorobą

- pneumokokową (IChP) noworodkom urodzonym przed 37. tygodniem życia oraz dzieciom od 6. do 19. roku życia z grup ryzyka. Analiza Przypadków. *Pediatrics* 2018;2: 14-17.
58. KOROUN. Inwazyjna choroba pneumokokowa – dane epidemiologiczne; dane archiwalne - <http://koroun.edu.pl/dane-epidemiologiczne/> [dostęp: 24.09.2019]
 59. KOROUN. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Wybrane dane KOROUN. 22.07.2019 - <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2019/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2018-roku-22.07.2019.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
 60. KOROUN. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2017 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 25.04.2018 – <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2018/08/IChP-2017.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
 61. KOROUN. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2016 roku. Dane KOROUN, uzupełnione. Warszawa, 26.09.2017 – <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/IChP2016.pdf> [dostęp: 24.09.2019]
 62. Skoczylńska A. Epidemiologia inwazyjnej choroby pneumokokowej – aktualizacja (2018 r.). *Medycyna Praktyczna* 2018 - https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/197424,epidemiologia-inwazyjnej-choroby-pneumokokowej-aktualizacja-2018-r [dostęp: 5.12.2019]
 63. Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. et al. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Warszawa 2011. Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015".
 64. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2017 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> [dostęp: 25.09.2019]
 65. Jackowska T., Szafranec S. et al. Opinia Grupy Ekspertów na temat skuteczności szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Warszawa, kwiecień 2014
 66. Szczapa J., Jackowska T., Szenborn L. et al. Szczepienia dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała. Zalecenia ekspertów. *Ped. Pol.* 2011; 86: 506-16.
 67. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Wakcynologii dotyczące szczepienia wcześniaków przeciwko pneumokokom zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2018 rok. <http://ptwalc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-dotyczace-szczepienia-wczesniakow-przeciwko-pneumokokom-zgodnie-z-programem-szczepien-ochronnych-na-2018-rok/> [dostęp: 24.08.2019]
 68. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 10 marca 2017 roku w sprawie uproszczonego schematu szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom w ramach szczepień zalecanych. <http://ptwalc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-z-dnia-10-marca-2017-roku-w-sprawie-uproszczonego-schematu-szczepienia-podstawowego-przeciwko-pneumokokom-w-ramach-szczepien-zalecanych/> [dostęp: 24.08.2019]
 69. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017 r. w sprawie wyboru szczepionki do powszechnego, bezpłatnego szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych <http://ptwalc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-z-dnia-30-01-2017-r-w-sprawie-wyboru-szczepionki-do-powszechnego-bezplatnego-szczepienia-dzieci-przeciwko-pneumokokom-w-polsce-w-ramach-programu/> [dostęp: 24.08.2019]
 70. Mirsaiedi, M. Schraufnagel, D. E. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc* 2014;V 11 N 6: 980-5.
 71. WHO i UNICEF. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The Integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013 - https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79200/9789241505239_eng.pdf [dostęp: 23.09.2019]
 72. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position, February 2019 *Weekly Epidemiological Record*, 22 February 2019, vol. 94, 08 (pp. 85–104) - <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf?ua=1>
 73. WHO Publication. WHO Position Paper on Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age—February 2019 - https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_pcv_2019_presentation.pdf?ua=1. [dostęp: 26.09.2019]
 74. Termedia. Prof. Susanna Esposito: Skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom są bardzo skuteczne – <https://www.termedia.pl/mz/Prof-Susanna-Esposito-Skoniugowane-szczepionki-przeciwko-pneumokokom-sa-bardzo-skuteczne,35914.html> [dostęp: 12.11.2019]
 75. WHO. Immunization coverage - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> [dostęp: 19.09.2019]

76. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e744-e757.
77. WHO. Reported estimates of PCV1 coverage (Last update: 8-Jan-2016) - http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragepcv1.html [dostęp: 26.08.2019]
78. WHO. Reported estimates of PCV3 coverage (Last update: 8-Jan-2016) - http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragepcv3.html [dostęp: 26.08.2019]
79. ECDC. Vaccine Schedule. Recommended immunisations for pneumococcal disease - <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> [dostęp: 26.09.2019]
80. ACIP. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Feb 8;68(5):112-114.
81. CDC. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger; United States, 2019 <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>[dostęp: 25.09.2019]
82. PHAC. Public Health Agency of Canada, Canadian Immunization Guide - [h https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a7](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a7) [dostęp: 27.09.2019]
83. Siddiq S, Grainger J. The diagnosis and management of acute otitis media: American Academy of Pediatrics Guidelines 2013. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015 Aug;100(4):193-7.
84. The Australian Immunisation Handbook (updated April 2019) - <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/pneumococcal-disease> [dostęp: 27.09.2019]
85. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e964-99.
86. UK Department of Health. Green Book, chapter 25, Pneumococcal https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/674074/GB_Chapter_25_Pneumococcal_V7_0.pdf [dostęp: 27.09.2019]
87. NFZ. Statystyka JGP - <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 23.09.2019]
88. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, Pilishvili T. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Sep 4;64(34):944-7.
89. Szczepienia.info - <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/skuteczność-szczepień/3/> [dostęp: 05.12.2019]
90. Analiza kliniczna do zlecenia 351/2013 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix_Pneumokoki_AK_2014.02.13.pdf [dostęp: 05.12.2019]
91. WHO, World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of: TRS 927, Annex 2. WHO Technical Report Series, 2009. - https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf?ua=1 [dostęp: 05.12.2019]
92. WHO, World Health Organization. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 2007. Geneva, Switzerland, 25-26 January. - https://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/OPA%20meeting%20report-%20FINAL_June07.pdf [dostęp: 05.12.2019]
93. Henckaerts I., Durant N., De Grave D., et al. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine*, 2007; 25(13): 2518 - 2527.
94. Romero-Steiner S., Frasch C.E., Carlone G., et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol*, 2006; 13(2): 165 - 169.
95. WHO. Pneumococcal vaccines. *Weekly epidemiological record*. 2012. 14: 129-144 - <https://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf> [dostęp: 05.12.2019]
96. Karyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw Streptococcus pneumoniae. *Przewod. Lek*. 2010; 5: 31-33.
97. Poolman J.T., Frasch C.E., Kayhty H. et al. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol*. 2010; 17: 134-142.
98. EconMed Europe. Ocena realizacji szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce. 26 listopad 2019. <http://pharmamarket.pl/260-2/>

8. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej według ekspertów klinicznych – AWA dla Synflorix® oraz Prevenar13®	16
Tabela 2.	Klasyfikacja ICD-10 – choroby wywołane przez Streptococcus pneumoniae [2, 3]	19
Tabela 3.	Dystrybucja serotypów S. pneumoniae w grupach wiekowych u osób z IChP w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN)	27
Tabela 4.	Choroba wywołana przez Streptococcus pneumoniae, inwazyjna: ogółem (B95.3; A40.3; J13) w latach 2005-2018 w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]	35
Tabela 5.	Choroba wywołana przez Streptococcus pneumoniae, inwazyjna, w tym zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznica (A40.3) oraz inna określona i nieokreślona (B95.3; J13) w 2018 r. w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]	36
Tabela 6.	Choroba wywołana przez Streptococcus pneumoniae, inwazyjna: ogółem (B95.3; A40.3; J13) w poszczególnych województwach w 2018 roku w Polsce (dane NIZP-PZH) [53]	37
Tabela 7.	Liczba hospitalizacji w wybranych grupach JGP – Statystyka JGP NFZ [87]	39
Tabela 8.	Wyszukiwanie rekomendacji i zaleceń postępowania oraz danych na temat szczepień przeciwko pneumokokom	46
Tabela 9.	Zamówienia publiczne dotyczące szczepionek przeciwko pneumokokom przeprowadzone w latach 2016-2019 (populacja ogólna) [40]	51
Tabela 10.	Zamówienia publiczne dotyczące szczepionek przeciwko pneumokokom przeprowadzone w latach 2016-2019 (grupy ryzyka) [40]	51
Tabela 11.	Polskie wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych	56
Tabela 12.	Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae (AWA dla Synflorix)/profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia (AWA dla Prevenar13) [25, 26]	60
Tabela 13.	Opinia ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu Synflorix oraz Prevenar13 we wnioskowanym wskazaniu na podstawie AWA [25, 26]	68
Tabela 14.	Wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych w wybranych krajach oraz rekomendacje międzynarodowe	82
Tabela 15.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko pneumokokom – pierwsza dawka (dane WHO – region europejski) [77, 78]	85
Tabela 16.	Poziom wyszczepialności szczepionką przeciwko pneumokokom – trzy dawki (dane WHO – region europejski) [77, 78]	86
Tabela 17.	Zalecany schemat szczepienia przeciwko pneumokokom w poszczególnych krajach Unii Europejskiej (dane ECDC) w grupie dzieci do 5 lat [79]	88
Tabela 18.	Zestawienie dostępnych w Polsce skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom [37]	91
Tabela 19.	Zestawienie charakterystyk produktów leczniczych - Synflorix® i Prevenar13®	92
Tabela 20.	Wyszukiwanie rekomendacji i decyzji finansowych dotyczących szczepionek przeciwko pneumokokom	98
Tabela 21.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania szczepionek przeciwko pneumokokom	100
Tabela 22.	Rekomendacje Prezesa AOTMiT/Stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące stosowania szczepionek przeciw pneumokokom	102

9. Spis rysunków

Rysunek 1.	Liczba przypadków IChP potwierdzonych hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR) w Polsce w latach 2010-2018 (dane KOROUN) [59]	27
Rysunek 2.	Wykrywalność IChP w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN) [59]	28
Rysunek 3.	Wykrywalność IChP (n/100 tys.) w Polsce w latach 2009-2018 (dane KOROUN) [58, 59].....	29
Rysunek 4.	Współczynnik śmiertelności związany z IChP w grupach wiekowych w Polsce w 2018 r. (dane KOROUN) [59]	30
Rysunek 5.	Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 r. dla wszystkich grup wiekowych (dane KOROUN) [59]	30
Rysunek 6.	Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 r. u dzieci w wieku <5 lat (dane KOROUN) [59].....	31
Rysunek 7.	Serotypy izolatów odpowiedzialnych za zgony w Polsce w 2018 r. dla wszystkich grup wiekowych (dane KOROUN) [59].....	31
Rysunek 8.	Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w latach 2014-2018 (dane KOROUN) [59]	32
Rysunek 9.	Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 w wybranych grupach wiekowych w 2018 r. (dane KOROUN) [59].....	33
Rysunek 10.	Liczba przypadków IChP w Polsce wg danych KOROUN w latach 2014-2018 (ogółem i serotyp 19A) [58, 59]	34
Rysunek 11.	Liczba przypadków IChP w Polsce wg danych KOROUN w latach 2014-2018 (ogółem i serotyp 3) [58, 59]	34
Rysunek 12.	Choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> , inwazyjna: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1) – zapadalność na 100 tys. (dane NIZP-PZH)[50]	36
Rysunek 13.	Liczba osób zaszczepionych przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> * w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2017 r. (dane NIZP-PZH) [54]	52



PRACOWNIA HTA

Pracownia HTA

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

www.pracowniaHTA.pl

