

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

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wkład pracy

[REDAKTOWANE]: opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów

[REDAKTOWANE]: opis problemu zdrowotnego; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDAKTOWANE]: opis problemu zdrowotnego; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDAKTOWANE]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa

Informacje dodatkowe

Aktualizacja dokumentu: [REDAKTOWANE] Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2016.

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Etiologia i patogenezą	12
2.1.2 Rozpoznanie	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	13
2.1.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa	14
2.1.3.2 Zapalenie płuc.....	14
2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego	15
2.1.3.4 Rozpowszechnienie szczepów antybiotykoopornych	16
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.4.1 Dane europejskie i światowe	16
2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów pneumokokowych	16
2.1.4.1.2 Częstość występowania zakażeń pneumokokami	18
2.1.4.2 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce.....	19
2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce	19
2.1.4.2.2 Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce	27
2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce.....	30
2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN).....	31
2.1.4.2.5 Teoretyczne pokrycie szczepionkowe (dane KOROUN).....	36
2.1.4.2.6 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe.....	39
2.1.4.2.7 Szczepienia przeciwko pneumokokom w Polsce (dane PZH)	41
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	41
2.1.6 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dzieci.....	42
2.1.6.1 Program Szczepień Ochronnych.....	43
2.1.6.2 Rekomendacja Zarządu Polskiego Towarzystwa Pediatricznego w związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku	44
2.1.6.3 [Redacted]	45
2.1.6.4 Rekomendacja Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZE ds. PSO) na 2019 rok	46
2.1.6.5 [Redacted]	47
2.1.6.6 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW, 2017).....	47

2.1.6.7	Opinia ekspertów na temat skuteczności szczepień ochronnych przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> 48	48
2.1.6.8	Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).....	48
2.1.6.9	Centra Prewencji i Kontroli chorób (CDC).....	49
2.1.6.10	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP).....	49
2.1.6.11	Podsumowanie.....	52
2.2	Wybór populacji docelowej.....	54
3	Interwencja - Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®])	56
3.1	Charakterystyka interwencji.....	56
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	58
3.1.2	Dawkowanie.....	58
3.1.3	Przeciwwskazania.....	60
3.1.4	Przedawkowanie.....	60
3.1.5	Działania niepożądane.....	60
3.1.6	Monitorowanie stosowania technologii.....	64
3.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	65
3.2	Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....	67
3.2.1	Refundacja szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce - historia i stan obecny.....	67
3.2.2	Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w innych krajach.....	70
3.2.3	Warunki refundacji szczepionki Prevenar 13 [®]	87
3.2.4	Wcześniejsze oceny przez AOTMNT.....	88
3.2.5	Przegląd zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.....	95
4	Komparatory	98
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	98
4.2	Charakterystyka szczepionki Prevenar [®] (PCV-7).....	100
4.3	Charakterystyka szczepionki Synflorix [®] (PCV-10).....	102
4.3.1	Status rejestracyjny komparatora.....	103
4.3.2	Wskazania.....	103
4.3.3	Dawkowanie.....	103
4.3.4	Przeciwwskazania.....	104
4.3.5	Przedawkowanie.....	105
4.3.6	Działania niepożądane.....	105
4.3.7	Monitorowanie stosowania technologii.....	106
4.3.8	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	107
5	Efekty zdrowotne	110
6	Rodzaj i jakość dowodów	112
7	Podsumowanie	113
8	Aneks	115
8.1	Tłumaczenie rekomendacji francuskiej agencji HTA (HAS) z dokumentu źródłowego w języku francuskim ¹³⁰	115

Skróty i akronimy

11Pn-PD	jedenastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, będąca szczepionką prototypową obecnie zarejestrowanej szczepionki dziesięciowalentnej - Synflorix® (PCV-10)
ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAP	pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. <i>community-acquired pneumonia</i>)
CDC	Centra Prewencji i Kontroli Chorób (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CXR + CAP	pozaszpitalne zapalenie płuc wykazane za pomocą RTG (ang. <i>chest x-ray-confirmed community-acquired pneumonia</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Diseases Prevention and Control</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICHP	Inwazyjna Choroba Pneumokokowa
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OZUŚ	Ostre Zapalenie Ucha Środkowego
PCV	skoniugowana szczepionka przeciw zakażeniu pneumokokowemu (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine</i>)
PCV-10	dziesięciowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PCV-13	trzynastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PCV-7	siedmiowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PHiD-CV	starszy, rzadziej używany skrót dla szczepionki PCV-10 (dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> ; ang. <i>pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD</i>)
PPSV-23	dwudziestotrzywalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa
PPV	polisacharydowa szczepionka przeciw zakażeniu pneumokokowemu (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine</i>)
PSO	Polski Program Szczepień Ochronnych
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii

PZE ds. PSO	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych
PZE ds PSO	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych
r.ż.	rok życia
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
WBC	wskaźnik określający liczbę białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

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

Do zakażenia pneumokokami dochodzi najczęściej drogą kropelkową, powietrzno-kropelkową lub rzadziej przez bezpośredni kontakt np. z przedmiotami zanieczyszczonymi wydzieliną z dróg oddechowych. Objawy zakażenia pneumokokami różnią się w zależności od miejsca zakażenia, grupy wiekowej i czynników ryzyka. Zakażenie często poprzedzone jest infekcją dróg oddechowych, w tym grypą. Podstawowym badaniem pozwalającym rozpoznać zakażenie pneumokokowe jest badanie bakteriologiczne, które wykonywane jest w trakcie choroby, po wystąpieniu objawów klinicznych wskazujących na możliwość infekcji bakteryjnej.

Zakażenie pneumokokami jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności na świecie. Co roku umiera ponad 1,5 mln osób z powodu zakażeń pneumokokowych, z czego ok. 1 mln to przypadki zapalenia płuc. Zakażenie pneumokokami występuje we wszystkich regionach świata, jednak najczęściej w krajach rozwijających się, ze względu na niską higienę, ubóstwo oraz brak dostępu do nowoczesnej medycyny, szczepionek i antybiotyków. Zakażenie pneumokokowe występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale szczególnie narażone są małe dzieci poniżej 2 r.ż. i osoby dorosłe powyżej 65 r.ż.

Dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) jest gram-dodatnią bakterią, należącą do paciorkowców alfa-hemolizujących. Ze względu na antygeny obecne w otoczcze wyróżnia się ponad 90 typów serologicznych pneumokoków, często występujących w jamie nosowo-gardłowej osób zdrowych. Stopień rozpowszechnienia serotypów wywołujących zakażenie pneumokokowe jest zmienny w czasie i zależy od czynników takich jak: wiek, zespół chorobowy, nasilenie choroby, region geograficzny, obecność genów oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz stosowana szczepionka.

Od momentu wprowadzenia pierwszej skoniugowanej szczepionki PCV-7 w 2000 roku nastąpiła globalna redukcja występowania choroby pneumokokowej wśród dzieci <5. roku życia. Szacuje się, że dzięki powszechnym programom szczepień przeciw pneumokokom od 2000 roku uniknięto blisko 200 000 zgonów.

Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce

W Polsce istnieją trzy jednostki publiczne, które nieustannie monitorują zakażenia pneumokokami i regularnie publikują roczne dane epidemiologiczne: Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej w Zakładzie Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w

Państwowym Zakładzie Higieny - Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego (PZH), Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi w Głównym Inspektoracie Sanitarnym oraz Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) przy Zakładzie Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków. Dwie pierwsze instytucje zbierają dane o zachorowaniach na IChP i wspólnie publikują raporty (m.in. roczny raport „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”). Trzecia instytucja - KOROUN - skupia się na pozyskiwaniu i badaniu materiału biologicznego od chorych. Co roku KOROUN pozyskuje izolaty i przeprowadza serotypowanie dla ok. 80% pacjentów zarejestrowanych przez PZH. Ogółem, od 2010 roku KOROUN otrzymało izolaty od prawie 7 tys. pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową (n=6938).

Monitoring zakażeń pneumokokowych prowadzony przez PZH oraz KOROUN jest z roku na rok coraz bardziej szczelny. Obie instytucje zbierają informacje o coraz większej liczbie przypadków IChP. W 2018 roku w Polsce PZH odnotowało **1321 przypadków IChP**, w tym **206 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu** oraz **900 przypadków posocznicy**. Jednocześnie KOROUN dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 1037 chorych** z tego samego okresu.

W 2018 roku wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat (7,01/100 000)**, a dalej grupach **2-4 lata (4,29/100 000)** oraz **poniżej 2. roku życia (4,11/100 000)**.

Według danych KOROUN, w 2018 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=603/1037, 58%), **zmarło 39,8% pacjentów** (czyli 240 osób). Najwyższą śmiertelność, na poziomie **48,6%**, odnotowano u pacjentów **w wieku 65 i więcej lat**. Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2018 roku, wynosi **32,5% (78/240 zgonów) dla PCV-10** oraz **57,9% (139/240 zgonów) dla PCV-13**.

Trzy dodatkowe serotypy, które znajdują się w szczepionce PCV-13, a nie ma ich w szczepionce PCV-10, to serotyp 3, 6A i 19A.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 5. roku życia (jak również do 2. roku życia) w Polsce były w 2018 roku: **serotyp 3, 14 i 19A. Serotypy 3 i 19A występuje w szczepionce PCV-13, ale nie ma ich w szczepionce PCV-10**. W 2018 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe u dzieci do 2. roku życia w Polsce wyniosło **23,3% dla PCV-10** oraz **56,7% dla PCV-13**, zaś u dzieci do 5. roku życia w Polsce - **33,3% dla PCV-10** oraz **65,3% dla PCV-13**.

Szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2018 roku w Polsce **25,0% izolatów u dzieci do 2. r.ż.** oraz **28,2% izolatów u dzieci do 5. r.ż.** Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **19A** (blisko 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków. Przewidywane **pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów** *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. wyniosło w 2018 roku w Polsce **45,0% dla PCV-10** oraz **95,0% dla PCV-13**.

Zgodnie z danymi PZH dot. szczepień ochronnych w Polsce w na koniec 2018 roku, poziom wyszczepienia pierwszego rocznika dzieci objętych obowiązkiem szczepień w ramach PSO (dzieci urodzone w 2017 roku) wynosi 94,1%.

Szczepionki przeciw pneumokokom

W Polsce dostępne były dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom: polisacharydowe oraz skoniugowane. Szczepionki polisacharydowe w odróżnieniu od szczepionek skoniugowanych nie są wskazane do stosowania u dzieci poniżej 2. roku życia i nie są już więcej dostępne w Polsce (szczepionka Pneumo 23 straciła ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 01.01.2018 roku; szczepionka Pneumovax 23 jest zarejestrowana, ale niedostępna na rynku). Spośród szczepionek skoniugowanych dostępne są: szczepionka trzynastowalentna (PCV-13; Prevenar 13[®]), która zastąpiła szczepionkę siedmiowalentną (PCV-7; Prevenar[®]) oraz szczepionka dziesięciowalentna (PCV-10, Synflorix[®]).

Wszystkie odnalezione wytyczne i rekomendacje oraz Polski Program Szczepień Ochronnych zgodnie zalecają stosowanie szczepień przeciw pneumokokom.

Wprowadzenie z początkiem 2017 roku powszechnych obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom, było krokiem milowym w czynnej profilaktyce chorób pneumokokowych u dzieci, poprzedzonym wieloletnimi staraniami Zespołu Ekspertów ds. Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia. Do 2008 roku szczepienia przeciwko pneumokokom były szczepieniami zalecanymi. W 2009 roku Główny Inspektor Sanitarny, wprowadził szczepienia przeciwko pneumokokom jako „szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie” czyli w tzw. grupach wysokiego ryzyka. W kolejnych latach definicja grup ryzyka ulegała ewaluacji, obejmując coraz szerszą populację dzieci szczególnie narażonych na zakażenia *S. pneumoniae*.

Szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu pneumokokami w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 roku w ramach PSO. Po wprowadzeniu szczepionki przeciw pneumokokom do PSO Ministerstwo Zdrowia w ramach corocznych przetargów podejmuje decyzję, o tym która ze szczepionek będzie w danym roku finansowana.

W marcu 2014 roku, szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) była oceniana przez AOTMiT. W ramach oceny wniosku, zarówno **Rada Przejrzystości**, jak i **Prezes AOTMiT**, uznali za **zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia**.

Agencja AOTMiT oceniła także 129 samorządowych programów zdrowotnych dotyczących profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w oparciu o szczepienia przeciw pneumokokom przeprowadzone z wykorzystaniem szczepionki Prevenar 13. Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych wydane po 31 grudnia 2016 roku zakładają podanie 13-walentnej szczepionki Prevenar 13[®], zwykle jako uzupełnienie świadczeń gwarantowanych poprzez podanie szczepionki dzieciom urodzonym przed 2017 rokiem. Każdy z wnioskowanych programów wydanych po 2017 roku uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT.

W chwili obecnej, w populacji ogólnej dzieci, nie kwalifikujących się do szczepień w ramach Programu Szczepień Ochronnych, całkowity koszt cyklu szczepienia preparatem Prevenar 13[®] pokrywają opiekunowie.

W ramach analizy klinicznej komparator będzie stanowiła dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom (Synflorix[®]), która od 2016 roku jest nabywana w drodze przetargów narodowych, finansowana przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w populacji ogólnej dzieci.

Finansowanie ze środków publicznych preparatu Prevenar 13[®] pozwoli ograniczyć liczbę zakażeń pneumokokowych inwazyjnych (sepsa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), jak i

nieinwazyjnych (m.in. zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego). Powszechne szczepienia przeciw pneumokokom istotnie zwiększą korzyść zdrowotną dotyczącą nie tylko zaszczepionych dzieci, ale i całego społeczeństwa. Poprzez zmniejszenie nosicielstwa bakterii w populacji szczepionej następuje redukcją transmisji pneumokoków i zmniejszeniem zachorowań w populacji niezaszczepionej, głównie wśród ludzi starszych tzw. odporność populacyjna (ang. *herd immunity*).. Redukcja częstości zachorowań spowodowana przez szczepy wielolekoopornych pozwoli na zmniejszenie zużycia antybiotyków i przyczyni się do zahamowania rozwoju antybiotykoodporności.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV-13 w docelowej populacji chorych:

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

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych danych epidemiologicznych dot. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zakażenie pneumokokowe wywołane jest przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*, nazywane dwóinkami zapalenia płuc lub potocznie pneumokokami. Pneumokoki są najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych, bakteryjnych zakażeń układu oddechowego takich jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz zapalenie płuc. **Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP). W pojęciu tym mieści się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa (posocznica) i zapalenie płuc z bakteriami.** Pneumokoki mogą również wywoływać zapalenie spojówek, zapalenie otrzewnej oraz zapalenie stawów.¹

2.1.1 Etiologia i patogenezą

Na wystąpienie zakażenia inwazyjnego mają wpływ: właściwości bakterii, czynniki środowiskowe i cechy gospodarza. Wrotami zakażenia są górne drogi oddechowe. Ważnym czynnikiem zjadliwości bakterii jest otoczka polisacharydowa, zabezpieczająca pneumokoki przed skutkami reakcji obronnej gospodarza, głównie przed fagocytozą. Istotną rolę w patomechanizmie zakażenia odgrywa białko pneumolizyna, która jest toksyczna dla wielu komórek oraz związana z apoptozą lub śmiercią komórek.² Przed zakażeniem inwazyjnym człowieka zdrowego chronią nieswoiste mechanizmy obronne: wytwarzanie śluzu, ruch rzęsek, odruch kaszlowy. Dużą rolę odgrywają granulocyty, immunoglobuliny klasy IgG, makrofagi. Kolonizacja górnych dróg oddechowych przez pneumokoki może być wstępem do fazy inwazji, która jest poprzedzona fazą przenikania do otaczających tkanek. Dochodzi wówczas do zapalenia górnych lub dolnych dróg oddechowych. Drobnoustroje mogą się przedostać do krwi (wywołują bakteriemię lub posocznicę) oraz do ośrodkowego układu nerwowego (powodują bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Udowodniono, że chorobotwórczy potencjał pneumokoka jest związany z jego serotypem.³

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na IChP są: wiek (większe ryzyko choroby u małych dzieci i osób starszych), pochodzenie, brak karmienia piersią, uczęszczanie do żłobków/przedszkoli, choroby zasadnicze i współistniejące (przewlekłe choroby układu oddechowego i krążenia, trisomia 21, przewlekłe choroby wątroby, brak śledziony, niedobory immunoglobulin, zakażenie HIV, choroby nowotworowe, leczenie immunosupresyjne, cukrzyca, zespół nerczycowy, infekcje wirusowe, przetoki płynu mózgowo-rdzeniowego).⁴ Zakażeniu sprzyjają również warunki środowiskowe (np. przełudnienie), palenie tytoniu, alkoholizm.³

2.1.2 Rozpoznanie

Do zakażenia pneumokokami dochodzi najczęściej drogą kropelkową, powietrzno-kropelkową lub rzadziej przez bezpośredni kontakt np. z przedmiotami zanieczyszczonymi wydzieliną z dróg oddechowych. Pneumokoki są najczęstszą przyczyną zapalenia ucha środkowego, które może prowadzić do utraty słuchu. Bakterie *S. pneumoniae* po przedostaniu się do krwi mogą wywołać również zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz sepsę (posocznicę). Jeśli dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych tzw. inwazyjnej choroby pneumokokowej dzieci narażone są na trwałe uszkodzenia narządów, w szczególności mózgu, a także na śmierć.⁵

Objawy zakażenia pneumokokami różnią się w zależności od miejsca zakażenia, grupy wiekowej i czynników ryzyka. Zakażenie często poprzedzone jest infekcją dróg oddechowych, w tym grypą.⁶

Przy **pneumokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych** objawy pojawiają się nagle. Występuje wysoka gorączka, ból głowy i wymioty niezwiązane z przyjmowaniem posiłków oraz w krótkim czasie pojawia się sztywność karku, nadwrażliwość na światło i dotyk (przeuczulica skóry), zaburzenia świadomości i utrata przytomności. W wyniku wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego może dojść do drgawek czy porażenia nerwów czaszkowych (objawy ogniskowe).^{7,8,9,10}

Jedną z najcięższych postaci klinicznych zakażenia pneumokokami jest posocznica (sepsa). Pneumokoki wskutek wniknięcia do krwi, namnażają się w niej i rozprzeczają się po całym organizmie (bakteriemią). W odpowiedzi na zakażenie organizmu pojawiają się nagle objawy tj. gorączka nawet do 40°C, której mogą towarzyszyć dreszcze lub drgawki, skóra przybierająca barwę bladą z odcieniem szarym, przyśpieszona czynność serca, oddechy płytkie i szybkie. U małych dzieci oprócz ogólnej zmiany stanu (dziecko jest podsypiające i niezainteresowane otoczeniem) pojawia się brak apetytu i luźniejsze stolce. Stan dziecka szybko ulega pogorszeniu - pojawić się mogą zaburzenia krzepnięcia krwi, zatrzymanie oddawania moczu, spadek ciśnienia tętniczego krwi, chłodne dłonie i stopy, co w konsekwencji w przypadku nie leczenia prowadzi do utraty przytomności i stanowi zagrożenie życia dziecka. Bakteriemia bez rozpoznanego ogniska zakażenia stanowi około 70% wszystkich inwazyjnych postaci zakażenia pneumokokami.^{7,9,10}

Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia pneumokokami, zarówno u dzieci jak i osób starszych jest **zapalenie płuc**, które objawia się gorączką, kaszlem produktywnym, przyśpieszeniem oddechów, a u małych dzieci zaburzeniem oddychania. Niewłaściwie leczone może prowadzić do powikłań i niewydolności oddechowej.^{11,10}

Zapalenie ucha środkowego to najczęstsza postać choroby pneumokokowej u dzieci. Charakteryzuje się tendencją do nawrotów.¹² Zapalenie ucha środkowego manifestuje się nagłym pojawieniem się objawów, które u dzieci w większości są niespecyficzne i mogą obejmować gorączkę, ból ucha, ból głowy, kaszel, drażliwość, katar, apatię, brak apetytu, wymioty i biegunkę. Przy ustalaniu diagnozy, często najlepszym sposobem potwierdzenia wysięku z ucha środkowego jest otoskopia pneumatyczna. U dzieci z łagodnymi objawami choroby wystarczająca jest obserwacja.¹³

Podstawowym badaniem pozwalającym rozpoznać zakażenie pneumokokowe jest badanie bakteriologiczne, które wykonywane jest w trakcie choroby, po wystąpieniu objawów klinicznych wskazujących na możliwość infekcji bakteryjnej.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Streptococcus pneumoniae wywołuje zakażenia zlokalizowane: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie płuc, zapalenie spojówek. Zakażenia te zwykle nie powodują wysiewu do krwi. Pneumokoki są też odpowiedzialne za ciężkie, zagrażające życiu zakażenia inwazyjne, czyli takie w których bakteria przedostaje się do krwi lub innego miejsca, gdzie nie występuje w warunkach prawidłowych fizjologicznie. Pneumokokowe zakażenia inwazyjne obejmują zapalenie płuc z bakteriami, bakteriami bezobjawową, bakteryjne zapa-

lenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, zapalenie otrzewnej. Rzadziej występuje zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów, jądra i najądrza, zapalenie wyrostka robaczkowego, ślinianki, pęcherzyka żółciowego, mięśnia sercowego.¹⁴

2.1.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

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

Zapalenie opon mózgowych

Bakteryjne zapalenie opon mózgowych, mimo iż występujące rzadziej niż bakteriemia i zapalenie płuc, może być przyczyną poważnych zaburzeń, takich jak opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność motoryczna, zaburzenia napadowe, problemy ze słuchem i mową lub zaburzenia językowe. Ostre powikłania neurologiczne pneumokokowego zapalenia opon mózgowych obejmują: obrzęk mózgu, wodogłowie, ropień mózgu, ropniak lub wysięk podtwardówkowy.¹⁵ Powikłania układowe obejmują wstrząs septyczny, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zespół niewydolności oddechowej u dorosłych i/lub septyczne lub reaktywne zapalenie stawów.¹⁵ Bakteryjne zapalenie opon mózgowych w pierwszym roku życia wiąże się z 10-krotnie większym ryzykiem umiarkowanej lub ciężkiej niepełnosprawności w wieku 5 lat.¹⁶ Pneumokokowe zapalenie opon mózgowych częściej powoduje długoterminową niepełnosprawność w porównaniu z innymi przyczynami bakteryjnego zapalenia opon mózgowych.¹⁷ U dzieci, które chorują na pneumokokowe zapalenie mózgu w niemowlęctwie, występuje zwiększone o 2% ryzyko śmierci przed 5 r.ż.¹⁶

Bakteriemia

Bakteriemia nie jest tak ciężką manifestacją IChP jak zapalenie opon mózgowych, jednak występuje od niego częściej. Bakteriemia może przebiegać bezobjawowo, jak również może wywołać wysoką gorączkę z dreszczami lub bez, drażliwość, nudności, splątanie, przyspieszone oddychanie, szybkie bicie serca i bóle stawów. Posocznica (sepsa) występuje, gdy bakteriemia powoduje niebezpieczne nieprawidłowości w parametrach życiowych (np. niezdolność utrzymania ciśnienia krwi w normalnym zakresie). Wytyczne amerykańskie w przypadku bakteriemii zalecają posiew krwi i zastosowanie antybiotyków u wszystkich dzieci w wieku 3-36 miesięcy z gorączką $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i $>15\ 000\ \text{WBC}/\mu\text{L}$.⁴

2.1.3.2 Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych przez zakażenie pneumokokami na świecie.¹⁸ W USA pozaszpitalne zapalenie płuc powoduje najwięcej zgonów w porównaniu z innymi infekcjami.¹⁹ Czas inkubacji pneumokokowego zapalenia płuc wynosi około jednego do trzech dni. Pierwszymi objawami są zazwyczaj nagłe pojawienie się gorączki i dreszczy. Najczęściej u chorych występuje pojedynczy dreszcz, a nie powtarzające się, dłuższe drżenia. Innymi objawami, które mogą występować są: ból opłucnowy, kaszel z odksztuśnianiem śluzowej lub ropnej wydzieliny, skrócenie oddechu (duszność), przyspieszony oddech, niedotlenienie, tachykardia, złe samopoczucie i osłabienie. Mogą wystąpić również nudności, wymioty i bóle głowy.⁴

Pozaszpitalne zapalenie płuc najczęściej występuje w zatłoczonych środowiskach, takich jak domy opieki, szpitale, zakłady poprawcze. Epidemie występują zazwyczaj w populacji osób podatnych na infekcje, o osłabionych mechanizmach obronnych organizmu z powodu choroby zasadniczej. W tych grupach chorych śmiertelność spowodowana zapaleniem płuc jest wysoka.⁴ W 20%-40% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych przyczyną choroby są pneumokoki.^{20,21} Pozaszpitalne i szpitalne zapalenia płuc u dorosłych związane są ze znaczną śmiertelnością u osób starszych.²²

W latach 2010-2012 na terenie polskich ośrodków w Chrzanowie przeprowadzono badanie obserwacyjne mające na celu oszacowanie zapadalności na pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP), pozaszpitalne zapalenie płuc wykazane za pomocą RTG (CXR + CAP) oraz powyższe wywołane przez bakterie *S. pneumoniae* w populacji osób w wieku ≥ 50 lat. Spośród 5055 pacjentów włączonych do badania, 1195 (23,7%) zostało zdiagnozowanych pod względem CAP oraz 1166 (23,4%) jako CXR + CAP. Obecność *S. pneumoniae* wykazano u 144 (12,1%) oraz 131 (11,2%) pacjentów odpowiednio z grup: CAP i CXR + CAP. Współczynniki zapadalności w czterech wyżej wymienionych kohortach: CAP, CXR + CAP, CAP i CXR + CAP wywołane *S. pneumoniae* wyniosły odpowiednio: 12,8; 12,5; 1,6 oraz 1,4 na 1000 mieszkańców. Współczynniki zapadalności zwiększały się wraz z wiekiem. Najbardziej powszechnymi serotypami *S. pneumoniae* wśród pacjentów z grupy CXR + CAP były: 3 (n=15), 23F (n=10), 18C (n=9) i 9V (n=6). Autorzy badania sugerują, iż zwiększenie dostępności szczepionki przeciw pneumokokom PCV-13 (zawierającej wszystkie 4 serotypy, które najbardziej rozpowszechnione są w grupie chorych na zapalenie płuc) przyczyniłoby się do zmniejszenia zachorowalności na pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych pacjentów powyżej 50 roku życia.²³

Wyniki badania przeprowadzonego na terenie jednego z polskich ośrodków w Kielcach jednoznacznie wskazały na zmniejszenie zachorowalności na zapalenia płuc u dzieci do 5 roku życia po wprowadzeniu szczepionki PCV-7. W pierwszym roku po wprowadzeniu szczepionki zaobserwowano malejącą liczbę zachorowań u dzieci w 1. roku życia oraz w wieku 2-4 lat o odpowiednio 65 oraz 23%. W kolejnym roku rejestrowane zmiany były mniejsze tj. rzędu kilku procent.²⁴ Analiza pośredniego wpływu masowego szczepienia dzieci PCV-7/PCV-13 na populację osób dorosłych również wskazała na zmniejszającą się liczbę zachorowań z powodu zapalenia płuc. Największy spadek zachorowalności tj. 66,5% zarejestrowano u pacjentów >65 roku życia. W pozostałych grupach wiekowych spadek trendu zachorowalności był mniejszy, ale istotny statystycznie: 30,75% oraz 56,8% odpowiednio w grupach wiekowych: 30-49 oraz 50-64 lata.²⁵

2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego

Wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego na terenie polskiego ośrodka, przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciw zakażeniom pneumokokowym, wskazują na to, iż za wystąpienie ostrego zapalenia ucha środkowego odpowiedzialne są głównie bakterie *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*. U dzieci w wieku 12-23 miesięcy zanotowano znacząco więcej szczepów bakterii *S. pneumoniae* oraz nietypowych szczepów *H. influenzae* w porównaniu z dziećmi w wieku poniżej 12 miesięcy. Wynikać może to z faktu, iż dzieci w Polsce (podobnie jak w innych krajach europejskich) w wieku powyżej 1. roku życia uczęszczając do żłobków czy przedszkoli w większym stopniu narażone są na zakażenia.²⁶

Prawidłowe leczenie zapalenia ucha środkowego zależy od szybkiej i precyzyjnej diagnostyki oraz właściwego rozróżnienia między ostrym a wysiękowym zapaleniem ucha środkowego.

W ciągu ostatniej dekady, u większego odsetka coraz młodszych dzieci obserwowano nawracające ostre zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Z danych epidemiologicznych wynika, że do ukończenia 1. roku życia u 60% dzieci wystąpi co najmniej jeden epizod zapalenia ucha środkowego, w tym ok. 17% dzieci zachoruje na nie co najmniej trzy razy.^{27,28} OZUŚ jest najczęstszym powodem wizyt u lekarza wśród dzieci poniżej 5. r.ż.²⁹

2.1.3.4 Rozpowszechnienie szczepów antybiotykoopornych

Od czasu wprowadzenia antybiotyków ich skuteczność stopniowo maleje, w związku z pojawieniem się wielolekoopornych szczepów bakterii. Dotyczy to w szczególności antybiotyków B-laktamowych, podstawowych leków stosowanych w terapii IChP.

Wielolekooporny *S. pneumoniae* utrudnia leczenie chorób pneumokokowych i wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi oraz wyższymi kosztami opieki zdrowotnej. Zgodnie z raportem *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) z 2013 roku, antybiotykooporne szczepy *S. pneumoniae* stanowią poważne zagrożenie i rokrocznie powodują 19 000 dodatkowych hospitalizacji, 7000 dodatkowych zgonów oraz odpowiadają za 96 mln \$ dodatkowych kosztów medycznych. Dalsze stosowanie antybiotyków przyczynia się do narastania częstości występowania szczepów lekoopornych *S. pneumoniae*. Kluczowym serotypem wielolekoopornym jest serotyp 19A, nieobecny w szczepionkach PCV-10 czy PCV-7, ale zawarty w szczepionce PCV-13.

Chorobowość antybiotykoopornych szczepów *S. pneumoniae* stanowi powszechny, znaczący problem, natomiast dokładny obraz epidemiologiczny w Europie jest zróżnicowany. W Polsce, szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2018 roku: 25% izolatów u dzieci do 2. r.ż. oraz 28% izolatów u dzieci do 5. r.ż.. Serotypem pneumokoka o największej wielolekooporności, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest 19A (blisko 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków). W omawianym kontekście, przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *S. pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. wyniosło w Polsce w 2018 roku 45% dla PCV-10 oraz 95% dla PCV-13 (patrz str. 39).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Dane europejskie i światowe

2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów pneumokokowych

Dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*) jest gram-dodatnią bakterią, należącą do paciorkowców alfa-hemolizujących. Ze względu na antygeny obecne w otoczcze wyróżnia się ponad 90 typów serologicznych pneumokoków, często występujących w jamie nosowogardłowej osób zdrowych. Stopień rozpowszechnienia serotypów wywołujących zakażenie pneumokokowe jest zmienny w czasie i zależy od czynników tj.: wiek, zespół chorobowy, nasilenie choroby, region geograficzny oraz obecność genów opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe.³⁰

W 2017 roku, według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), najczęstszą przyczyną zachorowań w Europie były pneumokoki typu: 8, 3, 22F, 19A, 12F, 9N, 15A, 10A, 11A oraz 23B (kolejność według zmniejszającej się częstotliwości), które stanowiły 66% wszystkich przypadków zachorowań ze znanym serotypem. Porównanie rozpowszechnienia serotypów w kolejnych latach między 2013 a 2017 rokiem wykazało iż często-

tliwość występowania serotypów: 8, 12F i 9N wzrosła o odpowiednio 120, 87 i 85%. Pięć najbardziej rozpowszechnionych serotypów szczepionkowych w poszczególnych grupach wiekowych zaprezentowano w Tab. 1. Serotypy 3 i 19A, które zawarte są tylko w szczepionce PCV-13 były jednymi z najczęściej pojawiających się we wszystkich grupach wiekowych.³⁷

Tab. 1 Odsetek pięciu najbardziej rozpowszechnionych serotypów *S. pneumoniae* w potwierdzonych przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej według grup wiekowych w Europie w roku 2017.³⁷

Grupa wiekowa (lata)	<1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	≥65
Pięć najczęściej występujących serotypów w danych grupach wiekowych (% wszystkich przypadków zakażeń w danej grupie wiekowej)	3 (10,0)	24F (12,1)	3 (8,1)	8 (24,8)	8 (24,1)	8 (18,3)	3 (14,1)
	10A (8,9)	12F (9,2)	8 (8,7)	12F (13,7)	12F (12,0)	3 (12,4)	8 (12,3)
	8 (8,7)	19A (7,6)	19A (6,9)	3 (9,8)	3 (9,7)	12F (8,6)	22F (8,1)
	24F (8,1)	3 (7,4)	12F (5,7)	19A (7,7)	19A (6,2)	22F (7,2)	19A (7,3)
	19A (6,5)	23B (6,4)	10A (5,2)	1 (3,9)	9N (5,6)	19A (6,6)	9N (5,2)

2.1.4.1.2 Częstość występowania zakażeń pneumokokami

Zakażenie pneumokokami jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności na świecie.³¹ Co roku umiera ponad 1,5 mln osób z powodu zakażeń pneumokokowych, z czego ok. 1 mln to przypadki zapalenia płuc. Zakażenie pneumokokami występuje we wszystkich regionach świata, jednak najczęściej w krajach rozwijających się, ze względu na niską higienę, ubóstwo oraz brak dostępu do nowoczesnej medycyny, szczepionek i antybiotyków.³² Zakażenie pneumokokowe występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale szczególnie narażone są małe dzieci poniżej 2 r.ż. i osoby dorosłe powyżej 65 r.ż. Ponadto, na zakażenie pneumokokami są podatne osoby z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności humoralnej, chorzy na AIDS, osoby z brakiem śledziony lub jej niewydolnością, dzieci z implantami ślimakowymi oraz dzieci uczęszczające do żłobka/przedszkola.³³ Ponadto, w polskim Programie Szczepień Ochronnych w ramach grup ryzyka ochroną objęte są dzieci: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych; dzieci chorujące na przewlekłe choroby serca; dzieci ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakami, sferocytozą wrodzoną; dzieci chorujące na przewlekłą niewydolność nerek lub nawracający zespół nerczycowy; dzieci z chorobami metabolicznymi, w tym cukrzycą; dzieci z przewlekłymi chorobami płuc, w tym astmą.

Według danych globalnych w 2015 roku, liczbę zgonów wśród dzieci <5 roku życia oszacowano na 5,83 mln, z czego 294 tys. stanowiły przypadki zakażeń pneumokokami.³⁴

Przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokowych do narodowych programów immunizacji od 2006 roku u dzieci <2 roku życia zarejestrowano średnią roczną zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wynoszącą 44,4/100 tys. w Europie i 167/100 tys. w USA.^{35,36}

Od momentu wprowadzenia pierwszej skoniugowanej szczepionki PCV-7 w 2000 roku nastąpiła globalna redukcja występowania choroby pneumokokowej wśród dzieci <5 roku życia. Szacuje się, że dzięki powszechnym programom szczepień przeciw pneumokokom od 2000 roku uniknięto blisko 200 000 zgonów.³²

Według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) w 2017 roku w Europie potwierdzono 23 886 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej, najczęściej u dorosłych ≥ 65 lat (zapadalność: 18,9/100 tys.) oraz dzieci <1 roku życia (zapadalność: 14,5/100 tys.).³⁷

2.1.4.2 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce

2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce

W Polsce istnieją trzy jednostki publiczne, które nieustannie monitorują zakażenia pneumokokami i regularnie publikują roczne dane epidemiologiczne:

- Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej w Zakładzie Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w Państwowym Zakładzie Higieny - Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego (PZH),
- Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi w Głównym Inspektoracie Sanitarnym oraz
- Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) przy Zakładzie Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków.

Dwie pierwsze organizacje współdziałają przy tworzeniu dwutygodniowych i rocznych meldunków epidemiologicznych (dostępne na stronach WWW: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/index_mp.html oraz http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html). W poniższym raporcie wykorzystano informacje ze zbiorczych biuletynów rocznych z tytułowanych „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”.³⁸ Na stronach PZH dostępne są biuletyny z lat 1999 - 2018, przy czym informacje o zakażeniach pneumokokami zbierane są od 2005 roku. Ostatni z dostępnych biuletynów obejmuje wstępne dane z roku 2018 (n=1321 przypadków IChP).³⁹

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) został powołany decyzją Ministra Zdrowia 1 lutego 1997 roku.^{40,41} Ośrodek działa w obrębie Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (dawniej Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego). Celem działania KOROUN jest monitorowanie pozaszpitalnych bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego i innych inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem, w szczególności tych wywołanych przez następujące gatunki bakteryjne:⁴²

- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Neisseria meningitidis*,
- *Haemophilus influenzae*,
- *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce ropotwórcze grupy A),
- *Streptococcus agalactiae* (paciorkowce grupy B),
- *Listeria monocytogenes*.

Monitorowanie to odbywa się poprzez:

- zbieranie informacji na temat przypadków zachorowań i ich etiologii,
- identyfikację i wszechstronne opracowywanie izolatów bakteryjnych pochodzących z zakażeń inwazyjnych oraz materiałów klinicznych pobranych od chorych z podejrzeniem zakażeń inwazyjnych,

- typowanie serologiczne szczepów bakteryjnych,
- typowanie molekularne szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych dla celów epidemiologicznych,
- oznaczanie wrażliwości izolatów na antybiotyki i chemioterapeutyki mające znaczenie w leczeniu zakażeń oraz w eradykacji nosicielstwa,
- identyfikację mechanizmów oporności na leki,
- tworzenie i utrzymywanie kolekcji drobnoustrojów izolowanych z zakażeń.⁴²

Badania prowadzone w KOROUN są źródłem informacji niezbędnych m. in. dla celów tworzenia polityki szczepień ochronnych i schematów (rekomendacji) chemioprophylaktyki oraz schematów terapeutycznych na potrzeby:

- Ministerstwa Zdrowia,
- Głównego Inspektoratu Sanitarnego,
- Inspekcji Sanitarnej, zarówno krajowej jak i zagranicznej,
- klinicystów,
- Światowej Organizacji Zdrowia - WHO,
- Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób - ECDC,
- Unii Europejskiej,
- innych instytucji zajmujących się polityką zdrowotną.⁴²

Ponadto, KOROUN prowadzi:

- wszechstronne szkolenie mikrobiologów, lekarzy i epidemiologów,
- współpracę ze Światową Organizacją Zdrowia i jej agendami,
- konsultacje na temat metod diagnostycznych, terapeutycznych i profilaktycznych w zakresie bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego i innych inwazyjnych zakażeń bakteryjnych.⁴²

KOROUN jest również instytucją aktywną naukowo. W ciągu ostatnich 20 lat, badacze KOROUN opublikowali ponad 30 artykułów naukowych w medycznych czasopismach recenzowanych dotyczących zakażeń *Streptococcus pneumoniae* (Tab. 2).

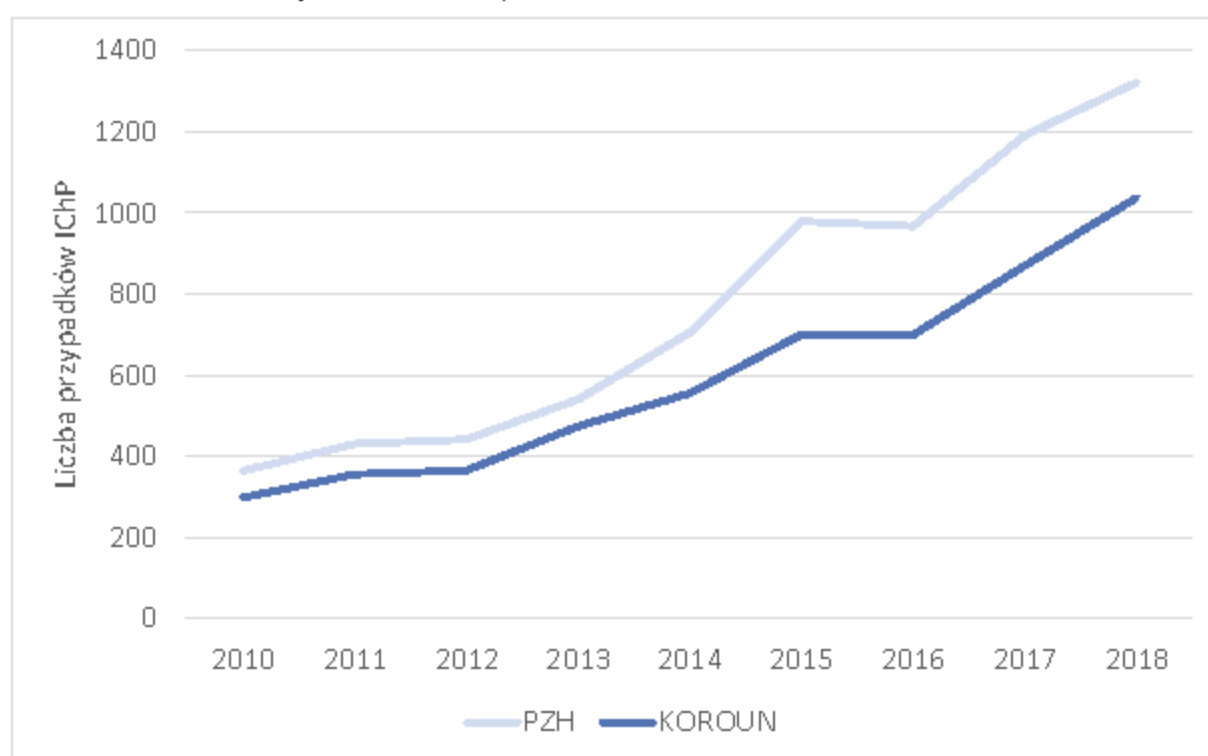
W ramach Programu Zdrowotnego „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków”, moduł I: „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2014-2015” stworzono sieć ponad 180 mikrobiologicznych laboratoriów szpitalnych (BINet), której celem jest lepsze rozpoznanie inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem.^{43,44,45} Dane KOROUN dot. zakażeń pneumokokowych zbierane są w znaczącym stopniu w oparciu o sieć laboratoriów BINet.

Na stronach KOROUN (<http://koroun.edu.pl/dane-epidemiologiczne/>) można odnaleźć raporty podsumowujące dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń pneumokokowych w Polsce i wyizolowanych serotypów od 2006 roku.^{46,47,48,49,50,51,52} Ostatni dostępny raport został opublikowany 22.07.2019 i dotyczy przypadków IChP odnotowanych przez KOROUN w 2018 roku

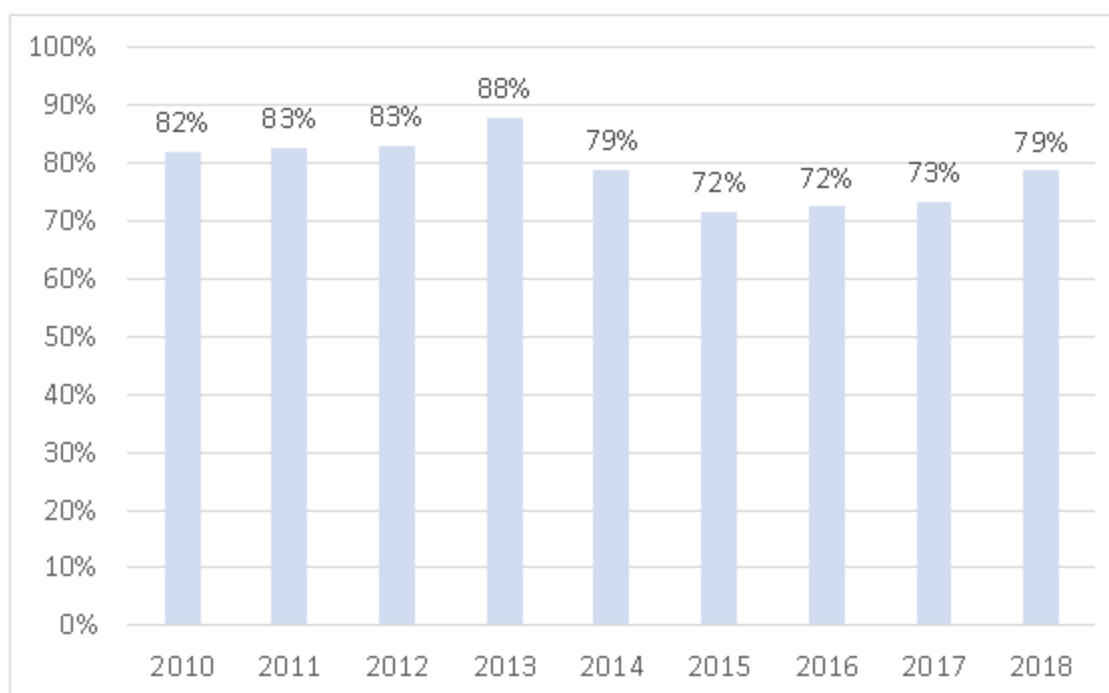
(n=1037).⁵³ Ogółem od 2010 roku KOROUN otrzymało izolaty od 6938 pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową.

Monitoring zakażeń pneumokokowych prowadzony przez PZH oraz KOROUN jest z roku na rok coraz bardziej szczelny. Obie instytucje zbierają informacje o coraz większej liczbie przypadków IChP (Ryc. 1). PZH ogranicza się do odnotowywania przypadków, podczas gdy KOROUN zbiera izolaty szczepów chorobotwórczych pneumokoka i przeprowadza serotypowanie. Średnio ok. 80%-tam (zakres od 72% do 88%) przypadków odnotowywanych przez PZH towarzyszą izolaty bakteryjne, które poddawane są badaniom mikrobiologicznym przez KOROUN (Ryc. 2).

Ryc. 1 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010-2018 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).



Ryc. 2 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010-2018 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatruć w Polsce oraz raportów KOROUN).



Tab. 2 Publikacje Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dotyczące *Streptococcus pneumoniae*.

Rok publikacji	Referencja
2019	Polkowska A, Skoczyńska A, Paradowska-Stankiewicz I, Stefanoff P, Hryniewicz W, Kuch A, Lyytikäinen O, Pekka Nuorti J. Pneumococcal meningitis before the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the National Childhood Immunization Program in Poland. <i>Vaccine</i> 37; 2019: 1365-1373. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18317018?via=ihI
2018	Azarian T, Mitchell PK, Georgieva M, Thompson CM, Ghouila A, Pollard AJ, von Gottberg A, du Plessis M, Antonio M, Kwambana-Adams BA, Clarke SC, Everett D, Cornick J, Sadowy E, Hryniewicz W, Skoczyńska A, Moisi JC, McGee L, Beall B, Metcalf BJ, Breiman RF, Ho PL, Reid R, O'Brien KL, Gladstone RA, Bentley SD, Hanage WP. Global emergence and population dynamics of divergent serotype 3 CC180 pneumococci. <i>PLoS Pathog.</i> 2018; 14(11):e1007438. doi: 10.1371/journal.ppat.1007438 . https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1007438&type=printable
2017	Skoczyńska A. Epidemiologia inwazyjnej choroby pneumokokowej. <i>Med. Prakt. Szczepienia</i> 2017, 1:71-73. http://www.mp.pl/szczepienia/praktyka/ekspert/pneumokoki_ekspert/161657,epidemiologia-inwazyjnej-choroby-pneumokokowej
2016	Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, Chemyshova L, Dinleyici EÇ, Hryniewicz W, Kulcsár A, Mad'arová L, Pazdiora P, Sidorenko S, Streinu-Cercel A, Tambić-Andrašević A, Yeraliyeva L. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2016, 8: 2124-2134. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994721/pdf/khvi-12-08-1159363.pdf
2015	<p>Waśko I, Hryniewicz W, Skoczyńska A. Significance of meningococcal hyperinvasive clonal complexes and their influence on vaccines. <i>PJM</i> 2015, 64: 313-321. http://www.pjm.microbiology.pl/archive/vol6442015313.pdf</p> <p>Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Erratum to: Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2015; 34: 415-6. doi: 10.1007/s10096-014-2258-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643578/pdf/10096_2014_Article_2258.pdf</p> <p>Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2015; 34: 19-31. doi: 10.1007/s10096-014-2208-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281374/pdf/10096_2014_Article_2208.pdf</p> <p>Skoczyńska A, Kuch A, Sadowy E, Waśko I, Markowska M, Ronkiewicz P, Matynia B, Bojarska A, Wasiak K, Gołębiewska A, van der Linden M, Hryniewicz W; Participants of a laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). Recent trends in epidemiology of invasive pneumococcal disease in Poland. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2015; 34: 779-87. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-014-2283-8.pdf</p> <p>Navarro-Torné A, Dias JG, Hruha F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ; Invasive Pneumococcal Disease Study Group (Sabbe M, Detcheva A, Georgieva T, Bagatzouni DP, Křižová P, Valentiner-Branth P, Fenoll A, Virolainen-Julkunen A, Georgakopoulou T, Tzanakaki G, Melles M, Vickers I, Cotter S, Humphreys H,</p>

	<p>Kristinsson KG, Caporali MG, D'Ancona FP, Iannazzo S, Pantosti A, Galajeva J, Caruana P, Melillo JM, Fenech TM, De Melker H, Knol M, Van Der Ende A, Steinbakk M, Vestrheim DF, Hryniewicz W, Kuch A, Paradowska-Stankiewicz I, Skoczynska A, Pana M, Henriques-Normark B, Kraigher A, Soëan M, Hupkova H, MacDonald E, Slack MP, Waight PA). Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. Emerg Infect Dis. 2015; 21: 417-25. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344260/pdf/14-0634.pdf</p>
2014	<p>Torné AN, Dias JG, Quinten C, Hruby F, Busana MC, Lopalco PL, Gauci AJ, Pastore-Celentano L; ECDC country experts for pneumococcal disease (Sabbe M, Verhaegen J, Koliou M, Pieridou-Bagkatzouni D, Křížová P, Kozakova J, Motlova J, Valentiner-Branth P, Lambertsen L, Georgakopoulou T, Humphreys H, Melillo T., Caruana P., Knol M., de Merkel H, Elberse K, Frimann D, Skoczynska A., Hryniewicz W., Kuch A., Paradowska-Stankiewicz I., Pana M, Vitek M, Učakar V, Normark BH, Lepp T, Slack M, Waight PA). European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. Vaccine 2014; 32:3644-3650. https://ac.els-cdn.com/S0264410X14006045/1-s2.0-S0264410X14006045-main.pdf?_tid=12349492-1438-4538-92d0-2d71de4cd0ed&acdnat=1535469825_bce1f4a41ba816fbd52f25a644189cf0</p> <p>Kuch A, Gołębiewska A, Waśko I, Ronkiewicz P, Markowska M, Hryniewicz W, Skoczynska A. Usefulness of Pneumotest-Latex for Direct Serotyping of Streptococcus pneumoniae Isolates in Clinical Samples. J Clin Microbiol. 2014, 7: 2647-2649. http://jcm.asm.org/content/52/7/2647.full.pdf</p> <p>Albrecht P, Antczak A, Hryniewicz W, Skoczynska A, Radzikowski A, Kędzióra-Kornatowska K, Bernatowska E, Stompór T, Grodzicki T, Gryczuk E, Imiela J, Jędrzejczak W, Windak A. Rekomendacje dotyczące profilaktyki pozaszpitalnego zapalenia płuc z bakterią jako wiodącej postaci inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w populacji osób powyżej 50 roku życia oraz w grupach ryzyka powyżej 19 roku życia. Polski Merkuriusz Lek 2014, 212: 79-87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24720101</p>
2013	<p>Ludwig E, Unal S, Bogdan M, Chlibek R, Ivanov Y, Kozlov R, Lode H, Mészner Z, Prymula R, Rahav G, Skoczynska A, Solovic I, Sayiner A. Regional Advisory Board Position Statement on optimal Pneumococcal Vaccination in Adults. Update to 2011. Consensus on Adult Pneumococcal Disease: Update on Optimal Pneumococcal Vaccination in Adults. Cent Eur J Public Health 2013, 4: 233-237. https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2013/04/11.pdf</p>
2012	<p>Ludwig E, Unal S, Bogdan M, Chlibek R, Ivanov Y, Kozlov R, van der Linden M, Lode H, Mészner Z, Prymula R, Rahav G, Skoczynska A, Solovic I, Uzaslan E. Opportunity for healthy ageing: Lessening the burden of adult pneumococcal disease in central and eastern Europe and Israel. Cent Eur J Public Health 2012, 2:121-125. https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2012/02/06.pdf</p> <p>Albrecht P, Skoczynska A, Dembiński Ł, Pieścik M, Gieruszczak-Białek D, Wójtowicz A, Kielan-Gumna I. Szczepić czy nie szczepić dzieci przeciw pneumokokom? - opis kilku przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp). Pediatria Polska 2012, 87: 410-418. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393912000091</p> <p>Skoczynska A, Sadowy E, Krawiecka D, Czajkowska-Malinowska M, Ciesielska A, Przybylski G, Zebracka R, Hryniewicz W. Nosocomial outbreak of Streptococcus pneumoniae Spain9V ST156 14 clone in a pulmonary diseases ward. Pol Arch Med Wewn. 2012; 122: 361-366. http://pamw.pl/sites/default/files/PAMWW_2012-7-8_Skoczynska.pdf</p> <p>Bernatowska E, Skoczynska A. Ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej - od wieku niemowlęcego po późną starość. Standardy Medyczne/Pediatria 2012, 9: 146-155.</p>

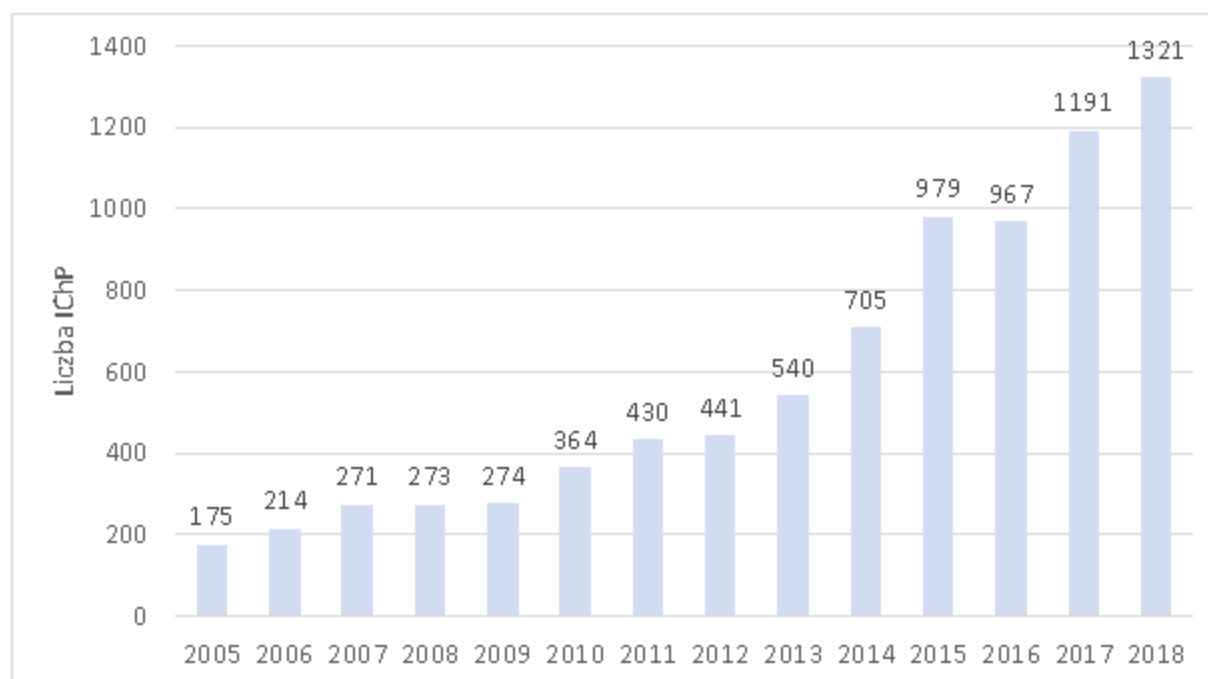
2011	<p>Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Gołębiewska A, Waśko I, Foryś M, van der Linden M, Hryniewicz W; Participants of a laboratorybased surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. Vaccine 2011; 29: 2199-205. https://ac.els-cdn.com/S0264410X10014428/1-s2.0-S0264410X10014428-main.pdf?tid=7dea66db-f1a7-4113-9fbf-a97b8cd0c801&acdnat=1535471998_eb0194fb7637db9aa0fcbf912a737e48</p> <p>Hryniewicz W. Komentarz. Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych i zasady stosowania 23-walentnej szczepionki polisacharydowej w grupach ryzyka. Med Praktyczna 2011, Wydanie specjalne: Zakażenia, 1: 13-15. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=60111&tc=46A117CC30432654960CC0F8163E DE 5E</p> <p>Skoczyńska A, Kuch A, Gołębiewska A, Waśko I, Ronkiewicz P, Markowska M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. Pol Merkur Lek. 2011; 31: 80-85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21936342</p>
2010	<p>Kuch A, Sadowy E, Skoczyńska A, Hryniewicz W, Sadowy E, Matynia B, Hryniewicz W. First report of Streptococcus pneumoniae serotype 6D isolates from invasive infections. Vaccine. 2010; 28: 6406-7. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10010492?via%3Dihub</p> <p>Sadowy E, Kuch A, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Expansion and evolution of the Streptococcus pneumoniae Spain9V-ST156 clonal complex in Poland. Antimicrob Agents Chemother. 2010, 54:1720-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863602/pdf/1340-09.pdf</p> <p>Hanquet G, Pernocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gaudi A, Celentano LP; Country Experts for Pneumococcal Disease. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? Vaccine. 2010; 28: 3920-8. https://ac.els-cdn.com/S0264410X1000469X/1-s2.0-S0264410X1000469X-main.pdf?tid=8b41e8c5-8f80-4748-9427-4263e9f31d01&acdnat=1535473158_2ad137af26456d0d22c085584f414f1e</p>
2009	<p>Konior R, Skoczyńska A, Bojarska K, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Invasive pneumococcal disease in the Małopolska region of Poland, in the year 2002-2008. Is introduction of mass vaccination with conjugated pneumococcal vaccine justified? Med Wieku Rozwoj. 2009; 13: 317-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081281</p>
2008	<p>Izdebski R, Rutschmann J, Fielt J, Sadowy E, Gniadkowski M, Hryniewicz W, Hakenbeck R. Highly variable penicillin resistance determinants PBP 2x, PBP 2b, and PBP 1a in isolates of two Streptococcus pneumoniae clonal groups, Poland 23F-16 and Poland 6B-20. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 1021-1027. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258499/pdf/1082-07.pdf</p> <p>Grzesiowski P, Skoczynska A, Albrecht P, Konior R, Patrzalek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W; Polish Pediatric IPD Group. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27: 883-5. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s20096-008-0512-8.pdf</p>
2006	<p>Sadowy E, Skoczynska A, Fielt J, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Multilocus sequence types, serotypes, and variants of the surface antigen PspA in Streptococcus pneumoniae isolates from meningitis patients in Poland. Clin Vaccine Immunol. 2006; 13: 139-44. http://cvi.asm.org/cgi/reprint/13/1/139</p>

2005	Sadowy E, Izdebski R, Skoczyńska A, Gniadkowski M, Hryniewicz W. High genetic diversity of ciprofloxacin-nonsusceptible isolates of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Poland. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2126-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1087676/pdf/1352-04.pdf
2004	Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S, Schrijnemakers P, Degener J, Tiemersma E, Hryniewicz W, Monen J, Grundmann H; European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Europe. J Antimicrob Chemother. 2004; 54: 1045-50. http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/54/6/1045 Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E, Flett J, Hryniewicz W. Characteristics of <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, and <i>Moraxella catarrhalis</i> isolated from the nasopharynges of asymptomatic children and molecular analysis of <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> strain replacement in the nasopharynx. J Clin Microbiol. 2004; 42:3942-9. http://jcm.asm.org/cgi/reprint/42/9/3942
2003	Skoczyńska A, Hryniewicz W. Genetic relatedness, antibiotic susceptibility, and serotype distribution of <i>Streptococcus pneumoniae</i> responsible for meningitis in Poland, 1997-2001. Microb Drug Resist. 2003; 9: 175-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820803
Przed 2000	Skoczyńska A, Hryniewicz W. Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego w świetle zmian oporności drobnoustrojów <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Streptococcus pneumoniae</i> na leki przeciwbakteryjne. Nowa Medycyna 1999; 9: 21-25.

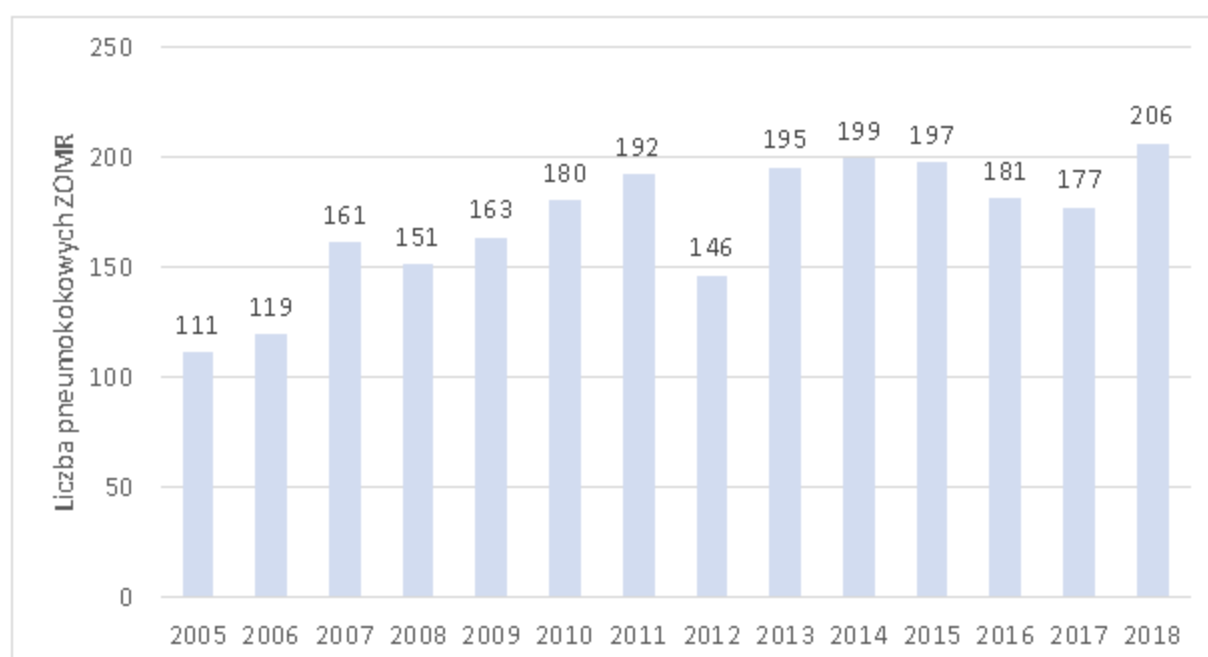
2.1.4.2.2 Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce

W 2018 roku w Polsce Państwowy Zakład Higieny - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego oraz Główny Inspektorat Sanitarny odnotowały **1321 przypadków IChP** (Ryc. 3), w tym **206 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu** (Ryc. 4) oraz **900 przypadków posocznicy** (Ryc. 5).³⁹

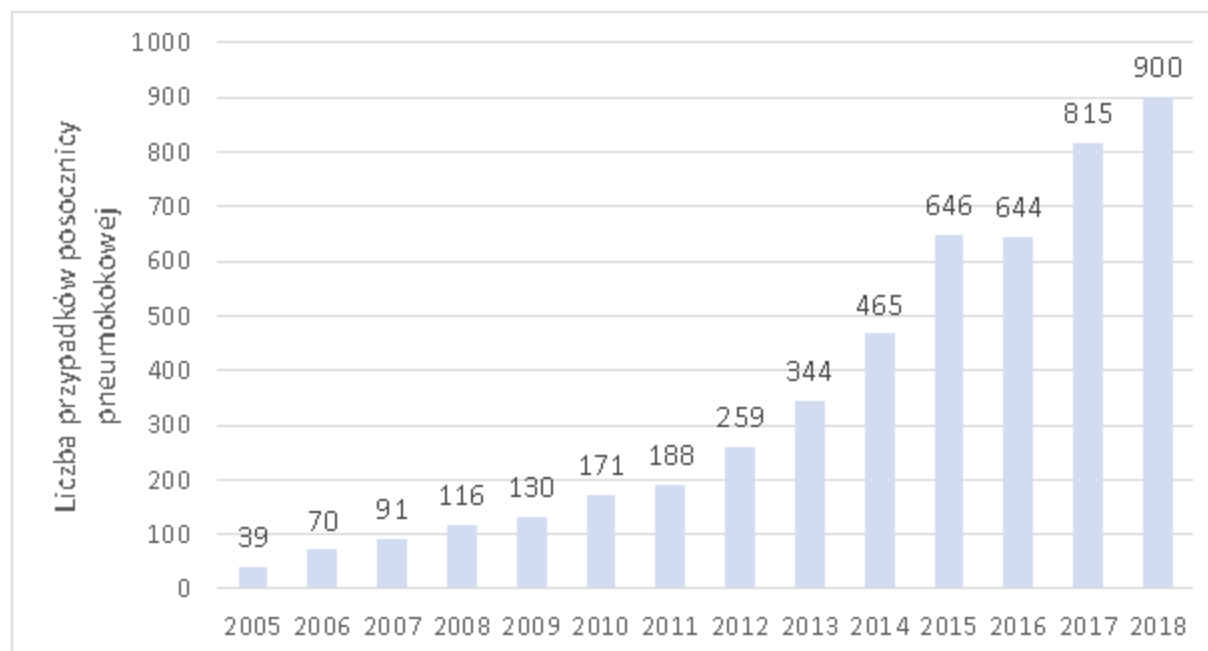
Ryc. 3 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).



Ryc. 4 Liczba przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).



Ryc. 5 Liczba przypadków posocznicy pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).



Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 1037 chorych** z tego samego okresu (Ryc. 1).⁵³

Wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat (7,01/100 000)**, a dalej grupach **2-4 lata (4,29/100 000)** oraz **poniżej 2. roku życia (4,11/100 000)**; Ryc. 6).

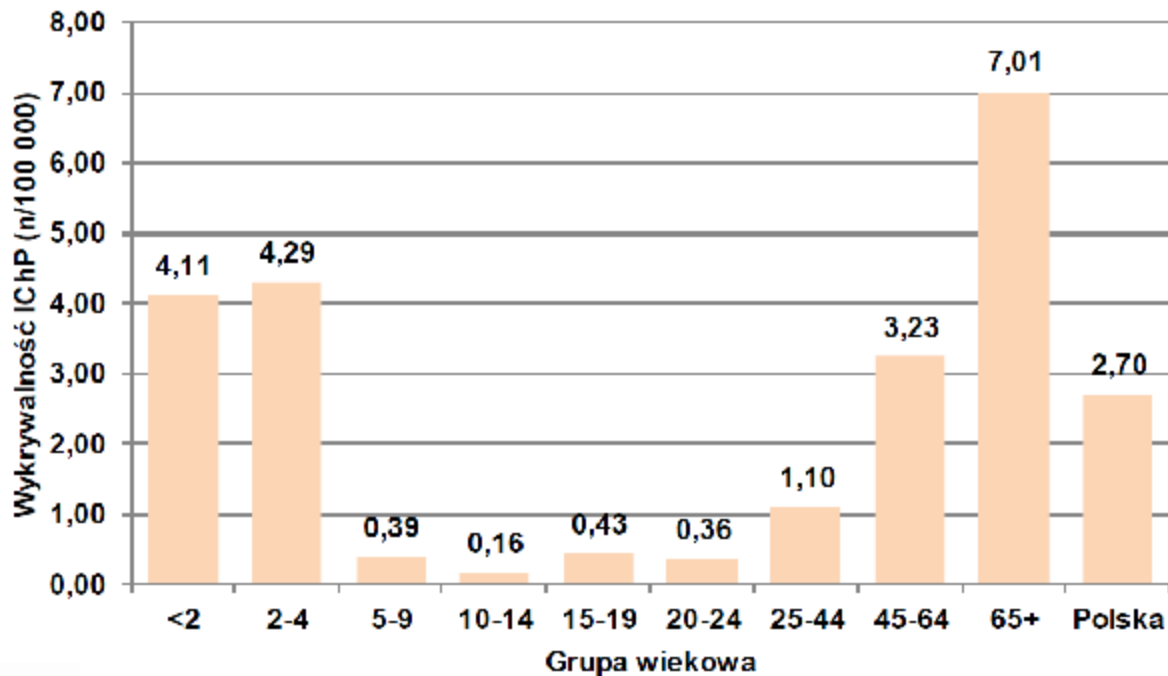
Wykrywalność IChP przez KOROUN w grupie wiekowej poniżej 2. roku życia spadła z 5,43/100 000 w 2016 roku, poprzez 4,69/100 000 w 2017 roku do 4,11/100 000 w 2018 roku.^{51,52,53}

Jednocześnie w grupie wiekowej 2-4 lata wzrosła z 2,34/100 000 w 2016 roku, poprzez 1,76/100 000 w 2017 roku do 4,29/100 000 w 2018 roku.^{51,52,53}

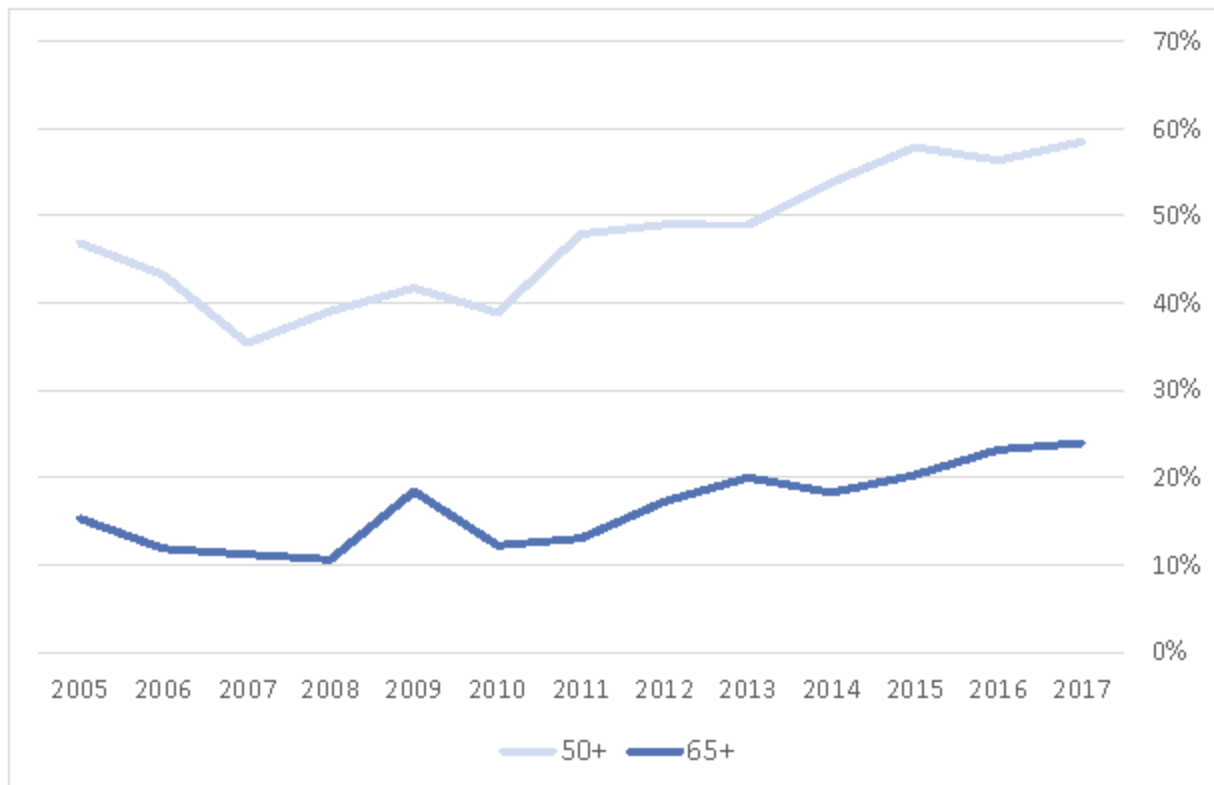
Wzrosła również w grupie wiekowej 65+ lat: z 4,76/100 000 w 2016 roku, poprzez 6,55/100 000 w 2017 roku do 7,01/100 000 w 2018 roku.^{51,52,53}

Udział pacjentów w wieku 50+ i 65+ lat w całkowitej liczbie pneumokokowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce rośnie. W grupie 65+ teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV-10 w 2018 roku wyniosło 30,1% (135/449 odnotowanych przypadków IChP), zaś teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV-13 - 59,2% (266/449 odnotowanych przypadków IChP). Osoby w wieku 65+ lat nie są bezpośrednią grupą docelową szczepień, ale mogą skorzystać z opomości środowiskowej (ang. *herd immunity*) i ograniczenia rezerwuarów środowiskowych patogennych serotypów bakterii.

Ryc. 6 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2018 roku (n=1037, dla 15 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 4).



Ryc. 7 Udział pacjentów w wieku 50+ i 65+ lat w całkowitej liczbie pneumokokowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce w latach 2005-2017 wg danych PZH (Źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).

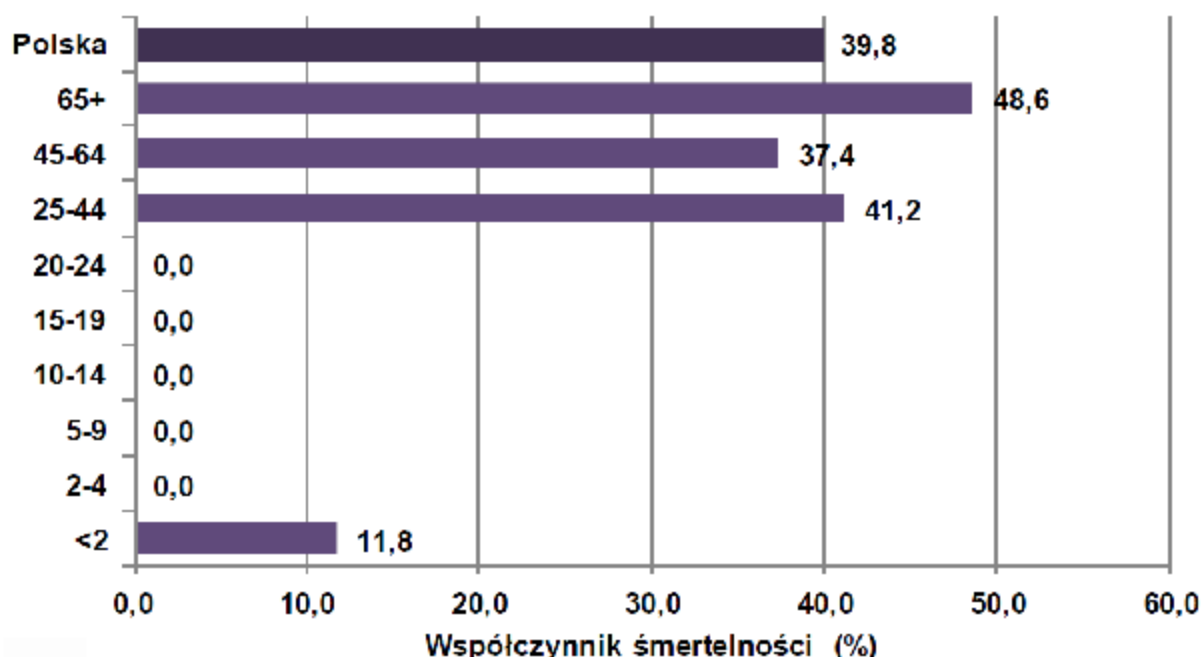


2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce

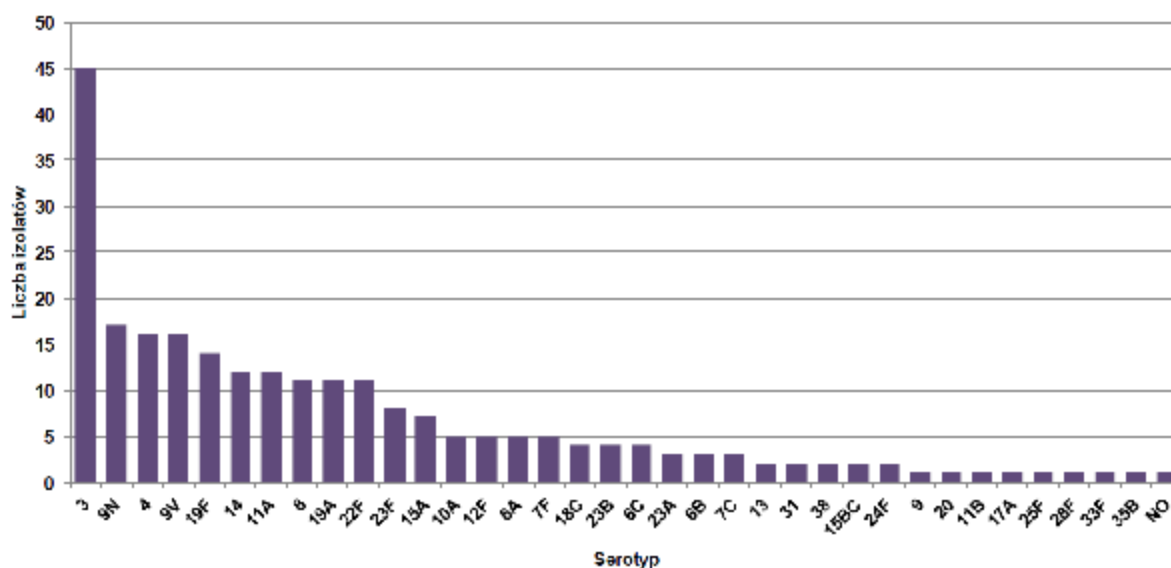
Według danych KOROUN, w 2018 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=603/1037, 58%), **zmarło 39,8% pacjentów** (czyli 240 osób; Ryc. 8). Najwyższą śmiertelność, na poziomie **48,6%**, odnotowano u pacjentów **w wieku 65 i więcej lat**.

Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2018 roku, wynosi 32,5% (78/240 zgonów) dla PCV-10 oraz 57,9% (139/240 zgonów) dla PCV-13 (Ryc. 9).

Ryc. 8 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2018 (zakażenia ze znanym zejściem, n=603/1037; 58%) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 21)



Ryc. 9 Serotypy izolatów *S. pneumoniae* odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2018 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=240) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 22).



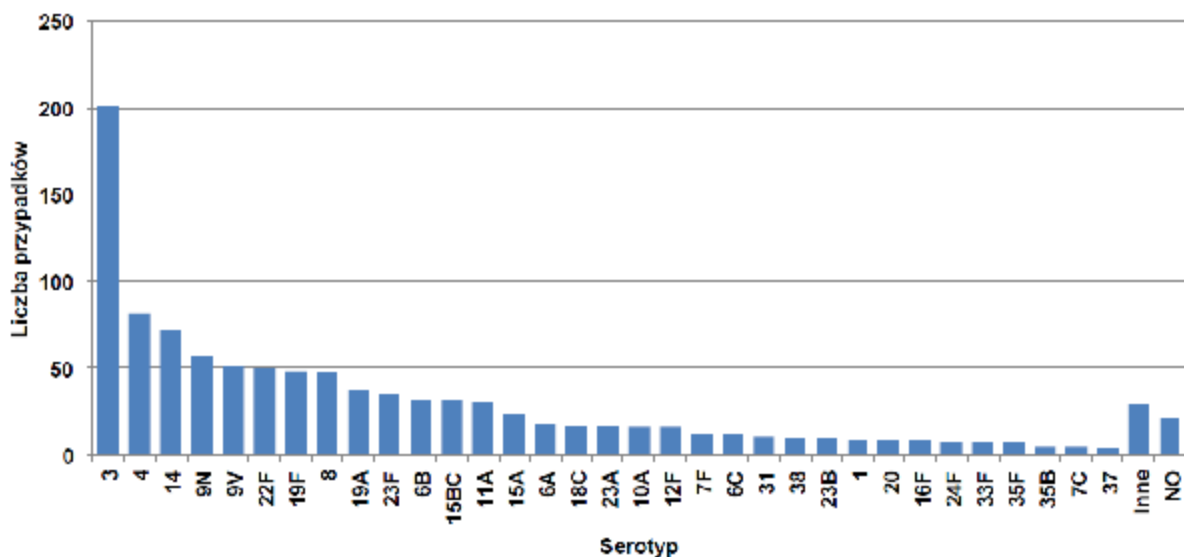
2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN)

Rozkład serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 roku został przedstawiony na Ryc. 10 oraz Ryc. 11.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w Polsce były: **serotyp 3** (n=201), **4** (n=81) oraz **14** (n=72). **Wszystkie trzy najczęstsze serotypy występują w szczepionce PCV-13.** Szczepionka PCV-10 nie jest skierowana przeciwko najczęstszemu serotypowi w Polsce (serotyp 3).

Trzy dodatkowe serotypy, które znajdują się w szczepionce PCV-13, a nie ma ich w szczepionce PCV-10, to serotyp 3, 6A i 19A.

Ryc. 10 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=10 37; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 9).



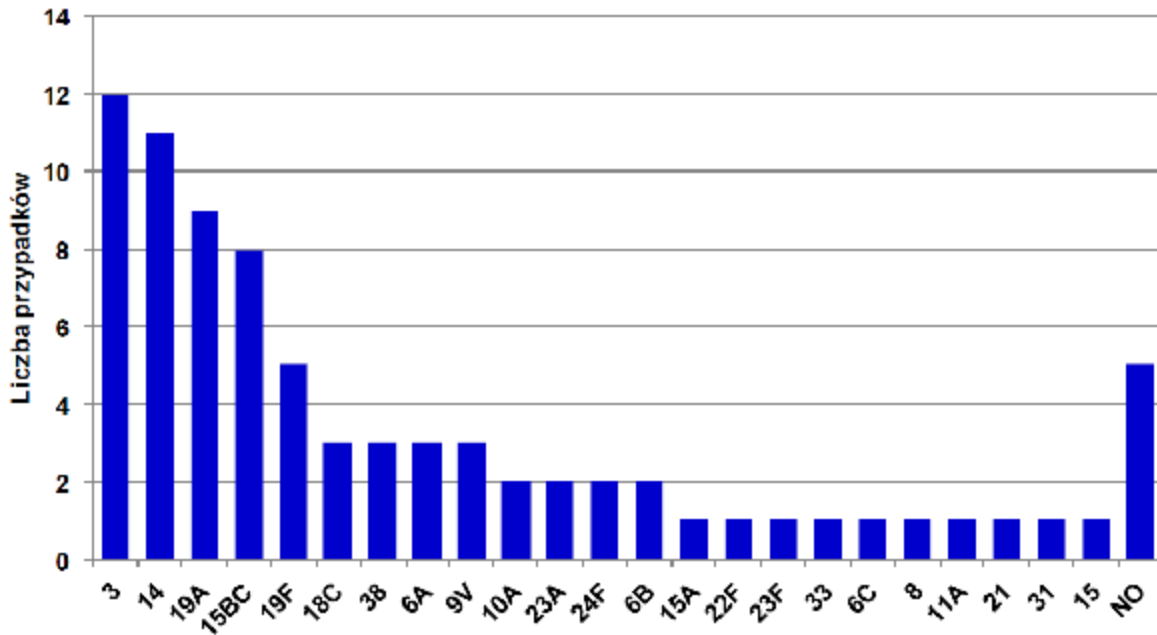
Ryc. 11 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 8).

Serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	NPW*	Ogółem
1			1				2	4	1		8
4						2	22	30	23	4	81
6B	1	1	1		1		1	9	17		31
7F					1		2	4	5		12
9V		3	1		1	1	12	16	15	2	51
14	4	7			1	1	6	20	33		72
18C		3				2	3	2	6	1	17
19F	1	4					6	14	23		48
23F	1			1			5	15	12	1	35
3	5	7	1			1	16	62	106	3	201
6A	2	1		1				5	8	1	10
19A	3	6					3	9	17		38
9N			1				10	22	24		57
22F		1					5	17	27		50
8	1		1		1		7	13	24		47
15BC	2	6	1				4	7	11		31
11A		1					1	10	17	1	30
15A		1	1				2	8	13		23
23A	2				1		3	5	6		17
10A	2						1	0	5		16
12F							3	8	5		16
6C		1					2	3	6		12
31	1						2	4	3		10
38	2	1					1		5		9
23B				1				7	1		9
20								4	4		8
16F							2	2	3	1	8
24F	2							1	4		7
33F								1	6		7
36F					1		2	3	1		7
36B								3	1		4
7C						1			3		4
37								1	2		3
Inne	1	2					6	8	12		29
Nie określono	2	3			1		2	4	8	1	21
Ogółem	32	48	8	3	8	8	131	321	449	15	1037

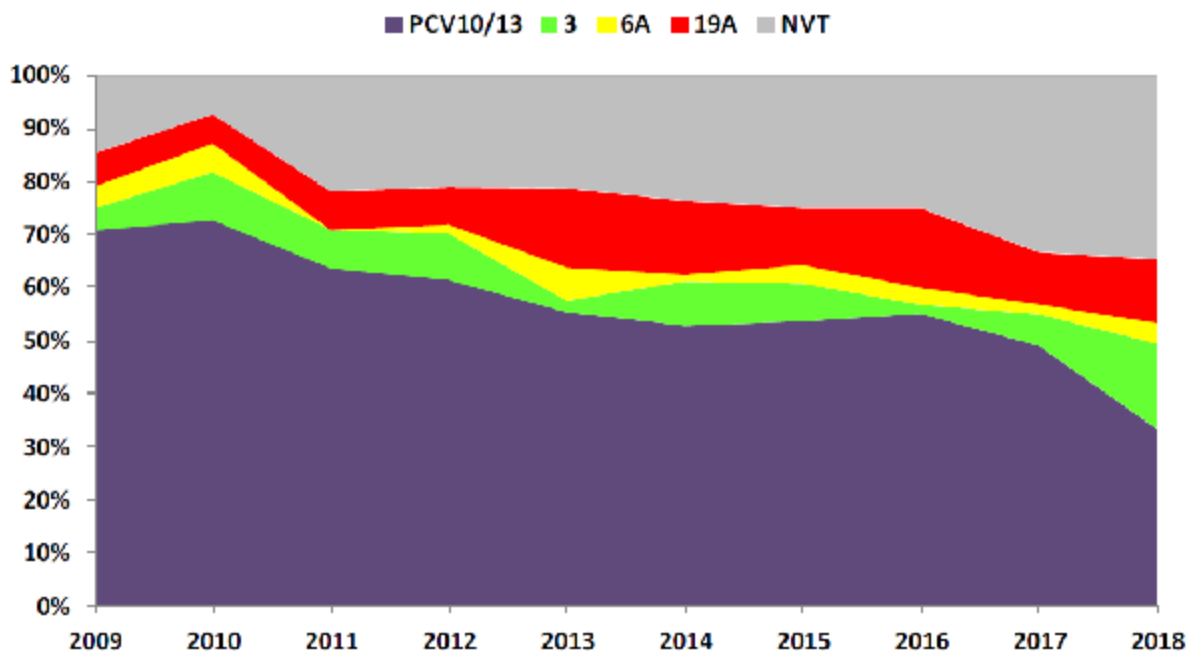
* żółtym kolorem oznaczono serotypy wspólne dla obu szczepionek; łososiowym - serotypy występujące tylko w szczepionce PCV-13. Serotyp 5, występujący w obu szczepionkach, nie został w Polsce odnotowany w 2018 roku.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 5. roku życia w Polsce były w 2018 roku: serotyp **3**, **14** i **19A** (Ryc. 12, Ryc. 13, Ryc. 16). Serotypy **3** i **19A** występuje w szczepionce PCV-13, ale nie ma ich w szczepionce PCV-10.

Ryc. 12 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP < 5 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=80) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 10).

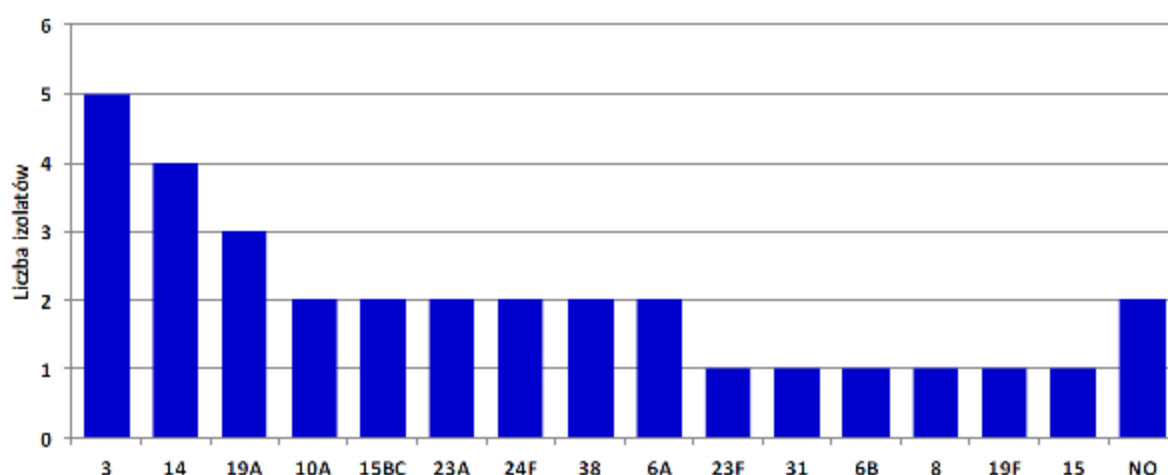


Ryc. 13 Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2009-2018 (n=576; NVT - serotypy nieszczepionkowe) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 11).

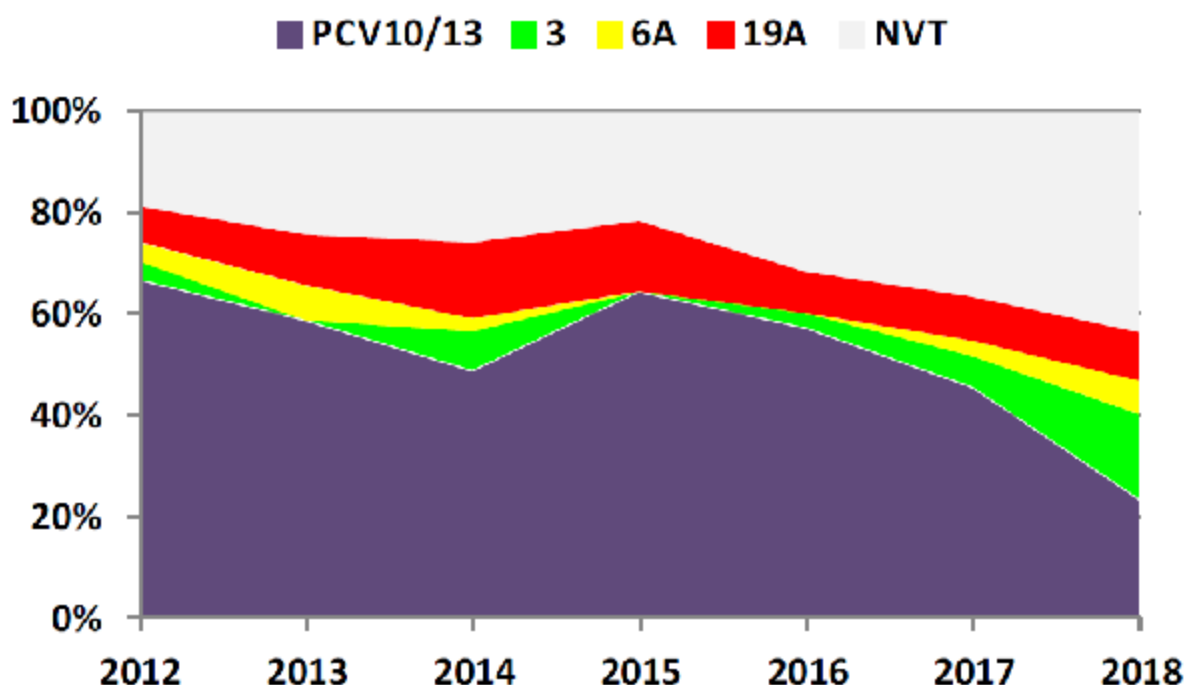


Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 2. roku życia były, podobnie jak u dzieci do 5. roku życia, serotypy: **3, 14 i 19A** (Ryc. 14, Ryc. 15, Ryc. 16). **Serotypy 3 i 19A występuje w szczepionce PCV-13, ale nie ma ich w szczepionce PCV-10.**

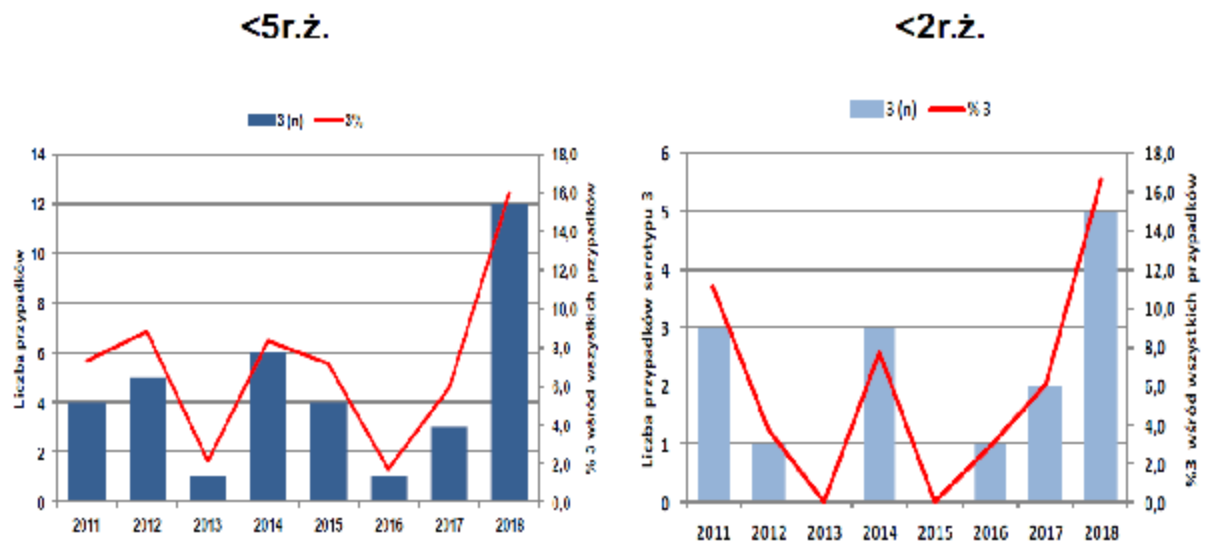
Ryc. 14 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP <2 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=32) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 13).



Ryc. 15 Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <2 r.ż. (n=221) w Polsce w latach 2012-2018 (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 15).



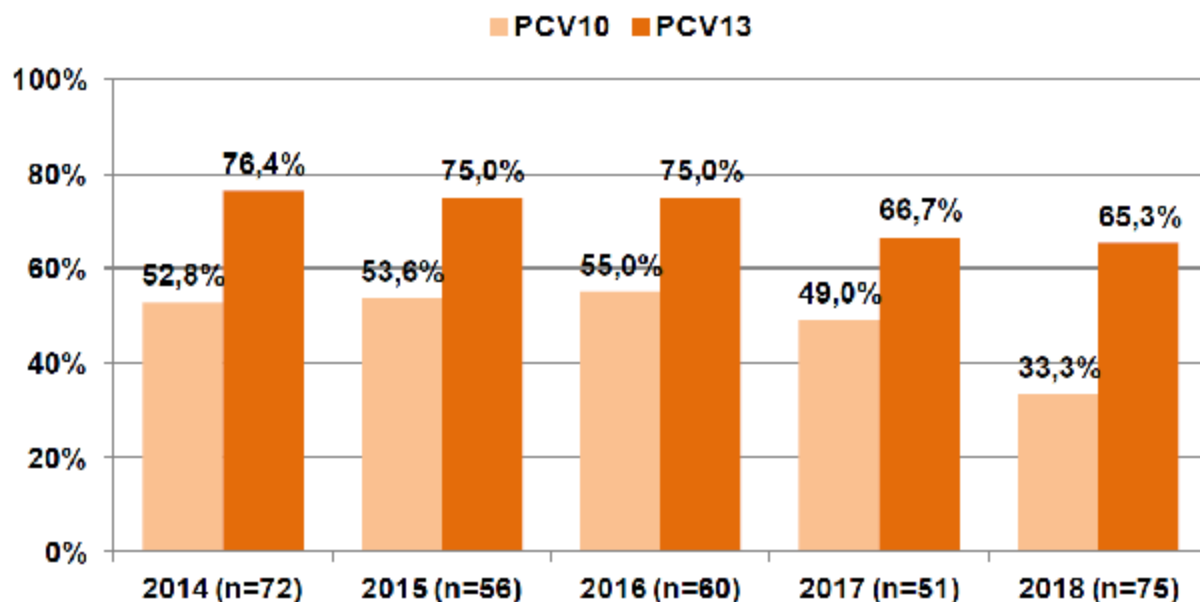
Ryc. 16 Zakażenia *S. pneumoniae* o serotypie 3 u polskich dzieci w latach 2011-2018 (Źródło: KO-ROUN 2019, slajd nr 17).



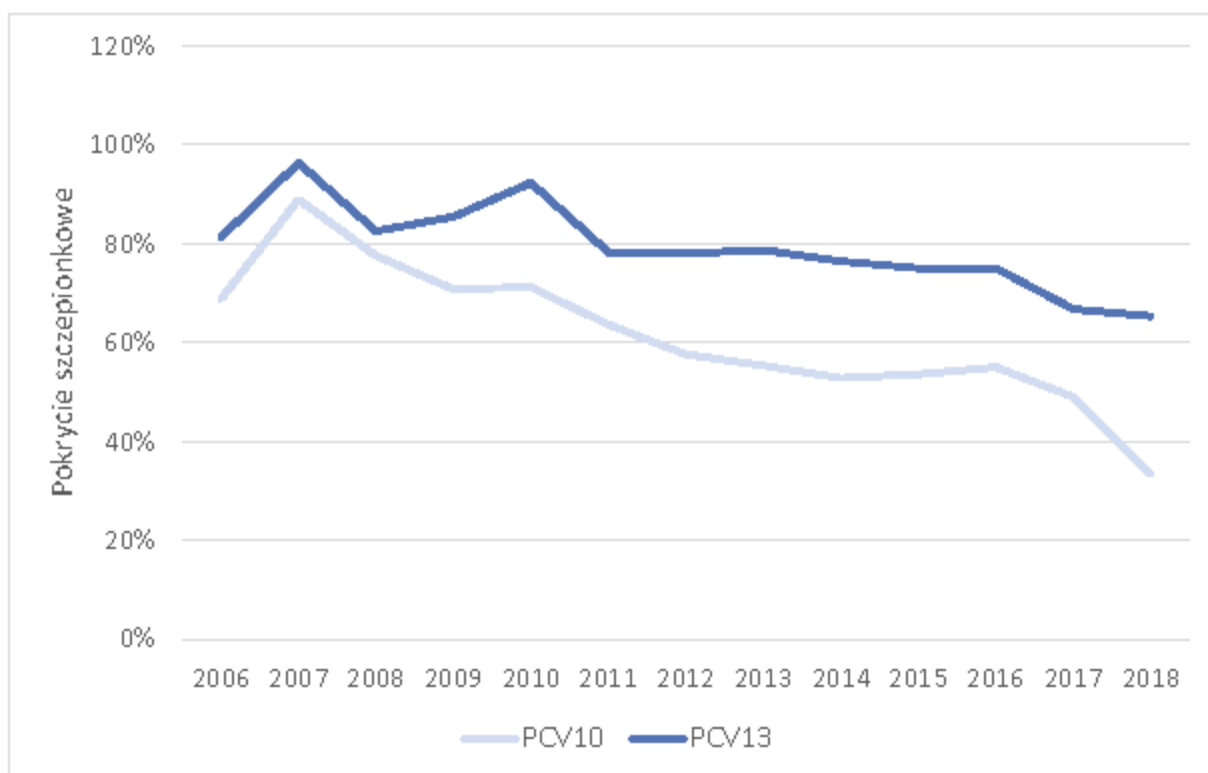
2.1.4.2.5 Teoretyczne pokrycie szczepionkowe (dane KOROUN)

W 2018 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe u dzieci do 5. roku życia w Polsce wyniosło **33,3% dla PCV-10** oraz **65,3% dla PCV-13** (Ryc. 17, Ryc. 18).

Ryc. 17 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 12).

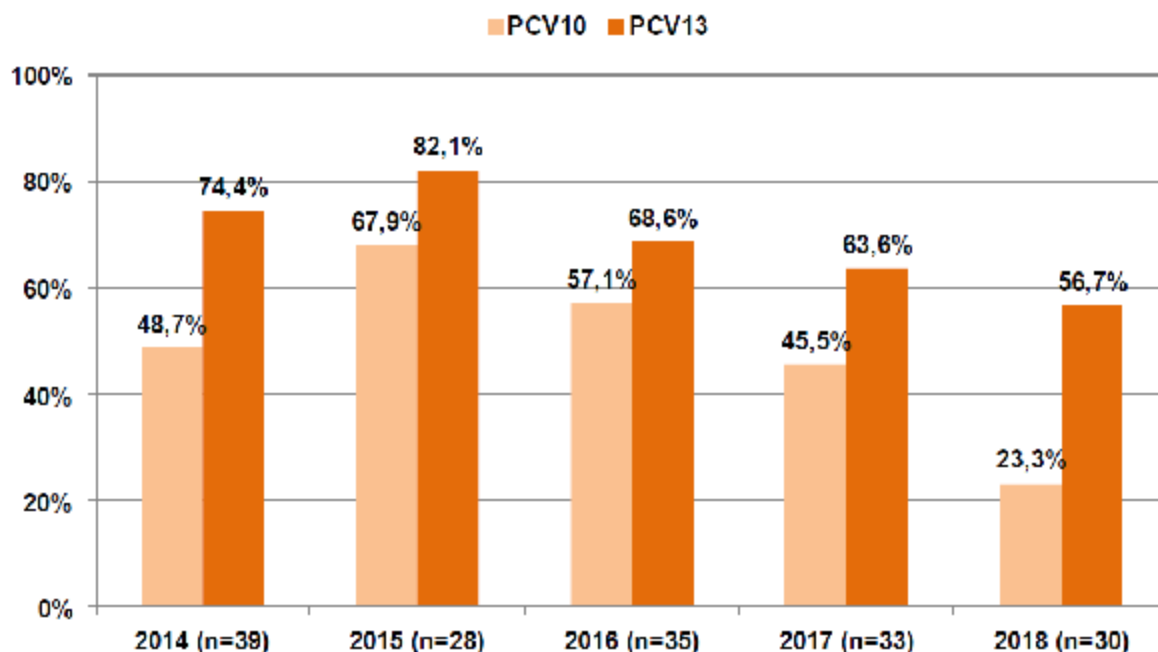


Ryc. 18 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2006-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).

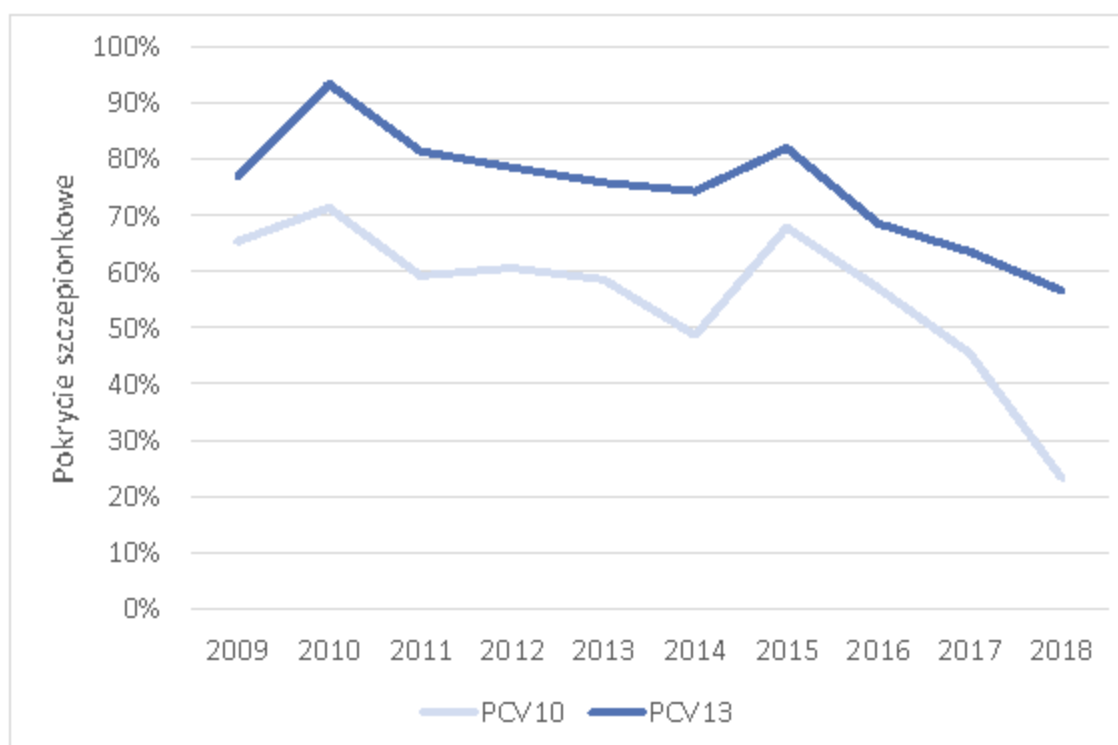


W 2018 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe u dzieci do 2. roku życia w Polsce wyniosło **23,3% dla PCV-10** oraz **56,7% dla PCV-13** (Ryc. 19, Ryc. 20).

Ryc. 19 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 16).

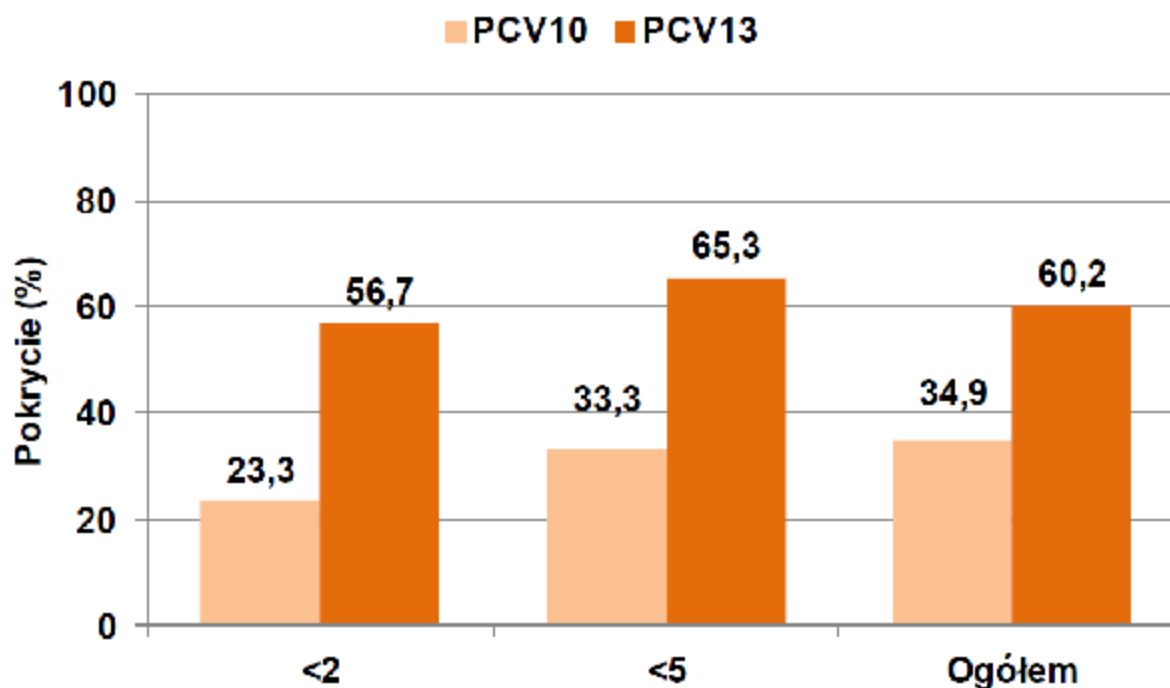


Ryc. 20 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w Polsce w latach 2009-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).



W 2018 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe w całej populacji w Polsce wyniosło **34,9% dla PCV-10** oraz **60,2% dla PCV-13** (Ryc. 21).

Ryc. 21 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż., <5 r.ż. oraz w populacji ogólnej w Polsce w 2018 roku (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 20).



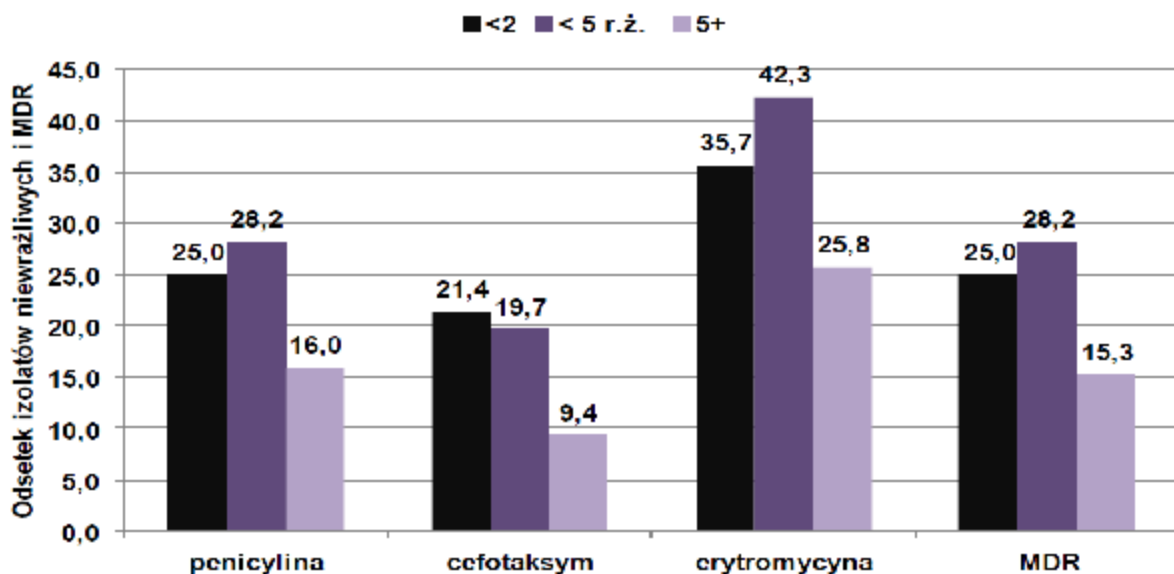
2.1.4.2.6 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe

Szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2018 roku w Polsce:

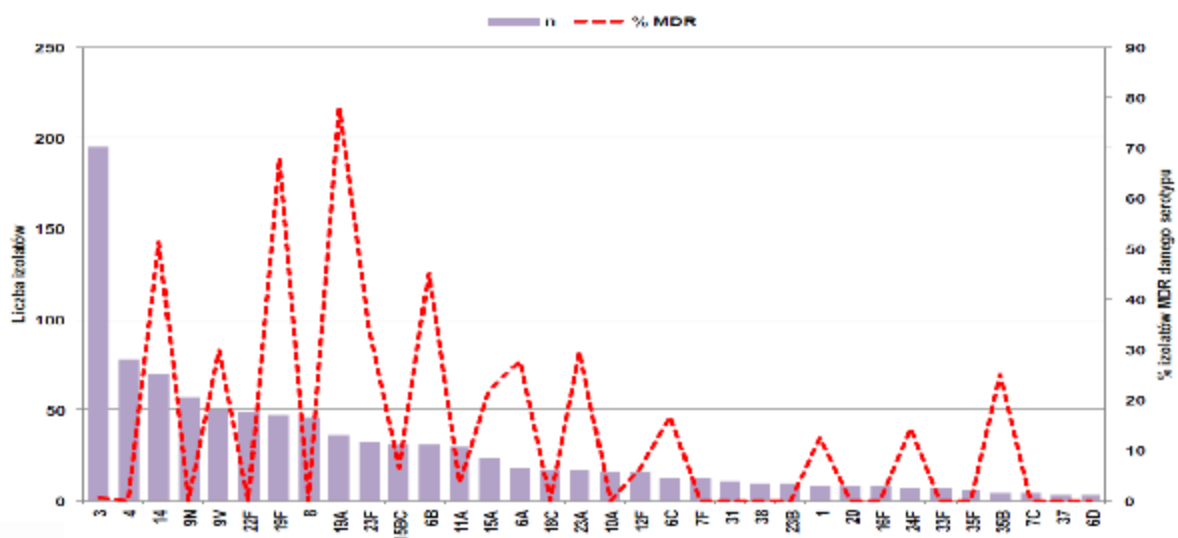
- 25,0% izolatów u dzieci do 2. r.ż. oraz
- 28,2% izolatów u dzieci do 5. r.ż. (Ryc. 22).

Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **19A** (blisko 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków, Ryc. 23).

Ryc. 22 Odsetki izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2018 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 23).

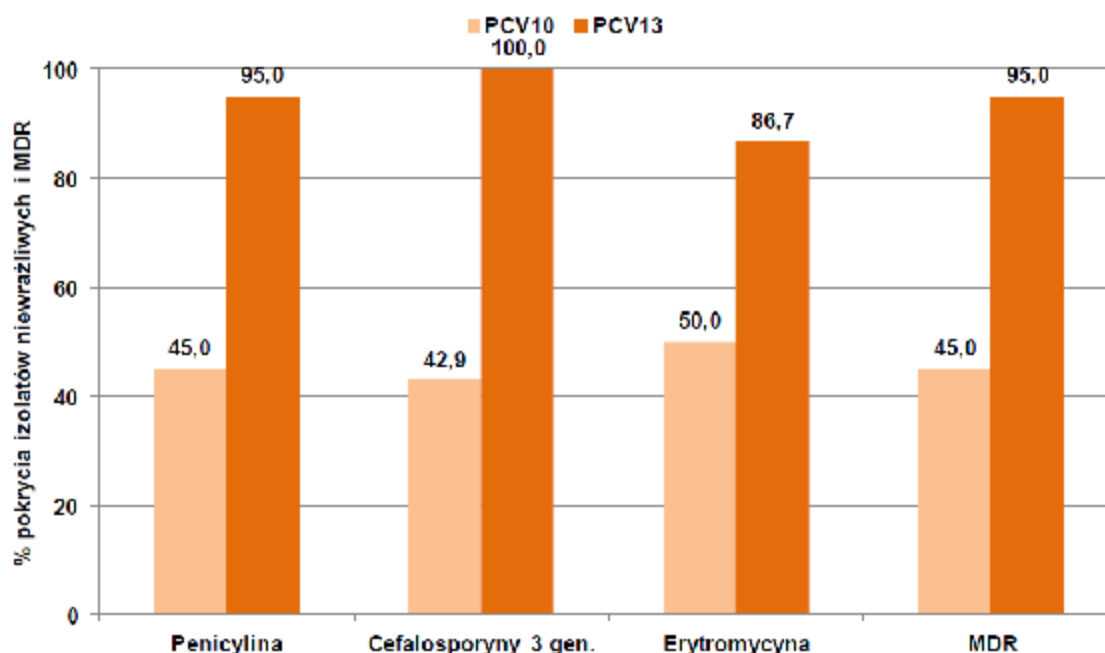


Ryc. 23 Liczba i osetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu *S. pneumoniae* w Polsce w 2018 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 24).

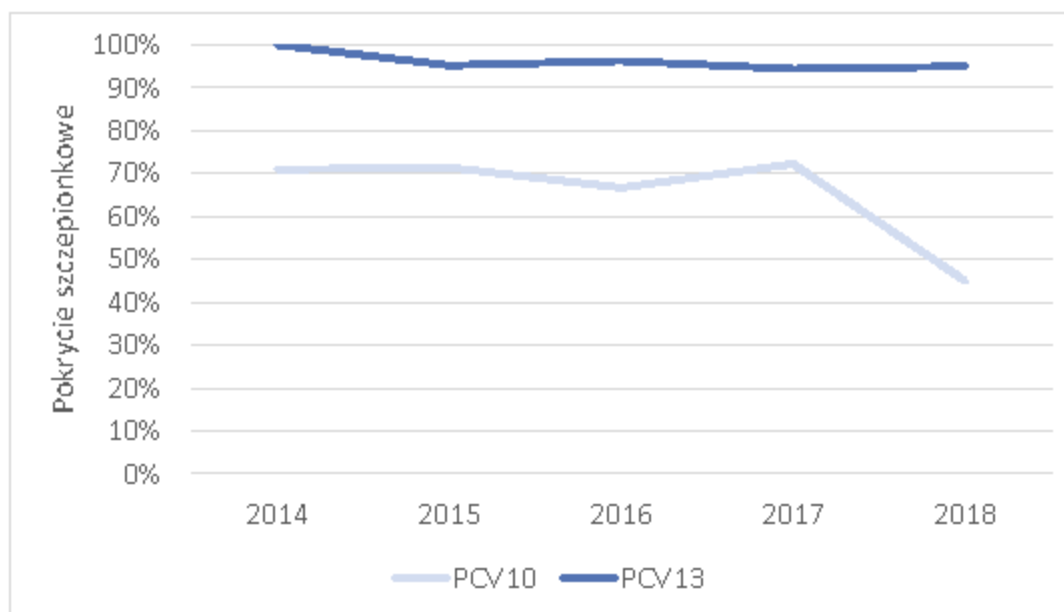


Przewidywane **pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae*** u dzieci do 5. r.ż. wyniosło w 2018 roku w Polsce **45,0% dla PCV-10** oraz **95,0% dla PCV-13** (Ryc. 24, Ryc. 25).

Ryc. 24 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) u dzieci < 5 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=71) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 26).



Ryc. 25 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) u dzieci < 5 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 roku (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).



2.1.4.2.7 Szczepienia przeciwko pneumokokom w Polsce (dane PZH)

Zgodnie z danymi PZH dot. szczepień ochronnych w Polsce w 2018 roku, poziom wyszczepienia pierwszego rocznika dzieci objętych PSO (dzieci urodzone w 2017 roku) wynosi 94,1%.⁵⁴

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawową metodą leczenia zakażeń pneumokokami jest antybiotykoterapia. Antybiotyki, które mogą być stosowane w leczeniu zakażeń *S. pneumoniae* to: penicylina, amoksycylina, ampicylina, cefazolin, cefepim, ceftriakson, azytromycyna, fluorochinolony, wankomycyna, klindamycyna, imipenem i inne.⁵⁵

Warunkiem skutecznego leczenia zakażeń pneumokokami jest szybka diagnoza i podanie odpowiednio dobranych antybiotyków. Lekarz powinien dobrać odpowiedni antybiotyk, zgodnie z aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju, biorąc pod uwagę najczęściej występujące serotypy pneumokoków w danej grupie wiekowej oraz ich wrażliwość na stosowane powszechnie antybiotyki. Przed podaniem antybiotyków istotnym jest aby pobrać od pacjenta materiał biologiczny (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, wymaz z gardła) w celu wykonania badania bakteriologicznego. Po uzyskaniu dodatniego wyniku z badania mikrobiologicznego dalsze leczenie przyczynowe uzależnione jest od wrażliwości wyizolowanych pneumokoków na zastosowany antybiotyk. W przypadku braku wrażliwości wyhodowanych pneumokoków na zastosowany antybiotyk, przy braku poprawy klinicznej, należy go zamienić na inny, zgodnie z określoną przez pracownię mikrobiologiczną wrażliwością bakterii na antybiotyki.⁵⁶

W ostatnich latach zaobserwowano zwiększenie oporności szczepów *S. pneumoniae* na antybiotyki, co utrudnia leczenie inwazyjnej choroby pneumokokowej. Dane z 2013 roku wskazują, iż bakterie pneumokokowe są oporne na jeden lub więcej antybiotyków w 3 na 10 przypadków.^{57,58} Oporność bakterii na antybiotyki stanowi coraz większy problem w całej Europie. W wielu krajach przy leczeniu nie uwzględniane są już makrolidy, antybiotyki beta-laktamowe czy cefalosporyny. Według danych ECDC z 2019 roku wankomycyna jest jedynym środkiem przeciwdrobnoustrojowym, przeciwko któremu pneumokoki nie rozwinęły jeszcze oporności.⁵⁹

W leczeniu zapalenia ucha środkowego, zalecanym lekiem pierwszego rzutu jest amoksycylina. Alternatywą w przypadku nieskuteczności amoksycyliny jest amoksycylina z kwasem klawulanowym, fluorochinolon lub ceftriakson. Te same leki zalecane są w przypadku pneumokokowego zapalenia zatok. Przy pozaszpitalnym leczeniu zapalenia płuc Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych zaleca przyjmowanie w pierwszym rzucie leczenia środków makrolidowych, a następnie: doksycykliny, amoksycyliny (z kwasem klawulanowym lub bez) lub chinolonu. W Szwecji, w przypadku pacjentów z zapaleniem płuc leczonych ambulatoryjnie zaleca się stosowanie penicyliny. Poza stosowaniem penicyliny zalecane jest również przyjmowanie ampicyliny lub ceftriaksonu (w szczególnych przypadkach do leczenia włączyć można wankomycynę). W leczeniu zapalenia opon mózgowych stosowane może być leczenie penicyliną, ceftriaksonem lub cefotaksymem. U pacjentów przejawiających reakcje alergiczne na penicylinę czy cefalosporynę zastosować można wankomycynę i/lub imipenem. Wprowadzenie do terapii deksametazonu może wyraźnie poprawiać wyniki leczenia. Poza stosowaniem antybiotyków, zaleca się przyjmowanie kortykosteroidów, statyn i makrolidów wykazujących różnorodne działanie przeciwzapalne.⁶⁰

Poza leczeniem przyczynowym chory otrzymuje również leczenie w zależności od stwierdzonych objawów. Podawane są leki obniżające ciśnienie wewnątrzczaszkowe, leki przeciwpalne, przeciwgorączkowe, tlen, leki regulujące zaburzone procesy krzepnięcia krwi i inne. W przypadku wystąpienia powikłania choroby pneumokokowej, może być potrzebna interwencja chirurgiczna np. ewakuacja ropniaków mózgu czy ropniaka opłucnej, założenie zastawki odbarczającej komorowo-otrzewnowej. Chorzy nieprzytomni przez dłuższy okres czasu mogą wymagać żywienia pozajelitowego.^{7,61}

2.1.6 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dzieci

Wobec zwiększania się oporności pneumokoków na podstawowe leki przeciwbakteryjne oraz łatwość z jaką oporne szczepy rozprzestrzeniają się na całym świecie istotnym wydaje się stosowanie skutecznej i bezpiecznej szczepionki przeciw pneumokokom.

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

- szczepionka 10-walentna

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom 10-walentna (PCV-10) Synflorix[®] zawiera antygeny 7 serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce Prevenar[®] oraz 3 dodatkowe serotypy (1, 5 i 7F), skoniugowane z 3 różnymi nośnikami białkowymi w następujący sposób: typy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F z białkiem pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, 18C z toksoidem tężcowym, 19F z toksoidem błoniczym. Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix[®] zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce, za wyjątkiem reagującego krzyżowo serotypu 19A lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 30 marca 2009 roku.¹⁴⁵

Wskazanie do stosowania Synflorix[®] obejmuje: czynne uodpamiętanie 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 13-walentna

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom 13-walentna (PCV-13) Prevenar 13[®] zawiera takie same antygeny jak szczepionka PCV-7 oraz dodatkowo antygeny pneumokoka typu 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Prevenar 13[®] został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2009^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.}, a przez FDA w 010 roku⁶² i tym samym zastąpił starszą szczepionkę 7-walentną Prevenar

Wskazania do stosowania Prevenar 13[®] obejmują:

- Czynne uodpornienie 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.
- Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.⁸⁸

2.1.6.1 Program Szczepień Ochronnych

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2020 w Polsce szczepienia przeciwko pneumokokom znajdują się w wykazie szczepień obowiązkowych dla dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku oraz osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.⁶³ W zakresie szczepień przeciwko pneumokokom nie wprowadzono zmian względem PSO z 2019.⁶⁴

Szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus pneumoniae* u dzieci w populacji ogólnej obejmuje podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępie 8 tygodni) 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.

Obowiązek szczepienia w grupie osób narażonych w sposób szczególny (tzw. „grupy ryzyka”) na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi dotyczy:

- 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,
- 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,
- dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

U dzieci z określonych grup ryzyka 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.

Szczepienia w populacji ogólnej oraz szczepienia w grupach ryzyka są przeprowadzane szczepionkami zakupionymi przez ministra właściwego do spraw zdrowia przeznaczonymi odpowiednio do realizacji PSO w tych populacjach.

Ponadto w Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2020 szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego, obecnie niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia:

- dzieciom i młodzieży od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 18. roku życia oraz osobom dorosłym powyżej 50 roku życia,
- 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,

- dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią; sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią;
- 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.

W przypadku szczepień zalecanych liczb dawek i schemat szczepienia należy przyjmować według wskazań producenta szczepionki. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia schematu szczepienia. Zalecane są następujące rodzaje szczepionek:

- a) szczepionki skoniugowane - od 2 miesiąca życia,
- b) szczepionka polisacharydowa - od 2. roku życia.

2.1.6.2 Rekomendacja Zarządu Polskiego Towarzystwa Pediatricznego w związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku⁶⁵

W związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku dotyczącymi zakupu szczepionki przeciwko pneumokokom Zarząd Polskiego Towarzystwa Pediatricznego zarekomendował szczepionkę PCV-13 dla wszystkich dzieci.

PTP stoi na stanowisku, że do PSO powinna zostać wybrana szczepionka o najszerszym pokryciu serotypów pneumokoka.

W uzasadnieniu zwrócono uwagę na następujące fakty:

- Szczepionka PCV-13 ma najszersze pokrycie szczepionkowe izolatów wielolekoopornych. Serotypy pneumokokowe zawarte w szczepionce są najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie zakażeń wielolekoopornych u dzieci poniżej 5. roku życia. Serotyp 19A stanowi kluczowy problem epidemiologiczny w kontekście lekooporności.
- Konieczny jest wybór szczepionki zapewniającej najszerszą ochronę, czyli najszersze pokrycie serotypów występujących w Polsce, co jest zgodne z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia.
- Szczepionka PCV-13 obejmuje serotypy pneumokokowe najczęściej odpowiedzialnych za wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Serotypy 3, 14 i 19A (serotyp 3 i 19A obecne tylko w szczepionce PCV-13) to najczęściej występujące serotypy pneumokokowe odpowiedzialne za IChP w Polsce w 2018 roku u dzieci < 2. r.ż. i < 5. r.ż. W 2018 roku wyraźny jest wzrost udziału serotypów: 3, 6A i 19A w wykrywalności IChP u dzieci < 5. r.ż.
- Szczepionka PCV-13 zawiera serotypy pneumokoka najczęściej odpowiedzialne za zgony na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP). Serotyp 3 (obecny tylko w szczepionce PCV 13) jest najczęstszą przyczyną śmierci związaną z IChP r. w całej populacji w Polsce.⁶⁵

Ponadto Zarząd Główny PTP zarekomendował, aby dzieci do 19 roku życia, a nie jak obecnie do 5 roku życia, będące w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na IChP otrzymały szczepionkę PCV 13.⁶⁵

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

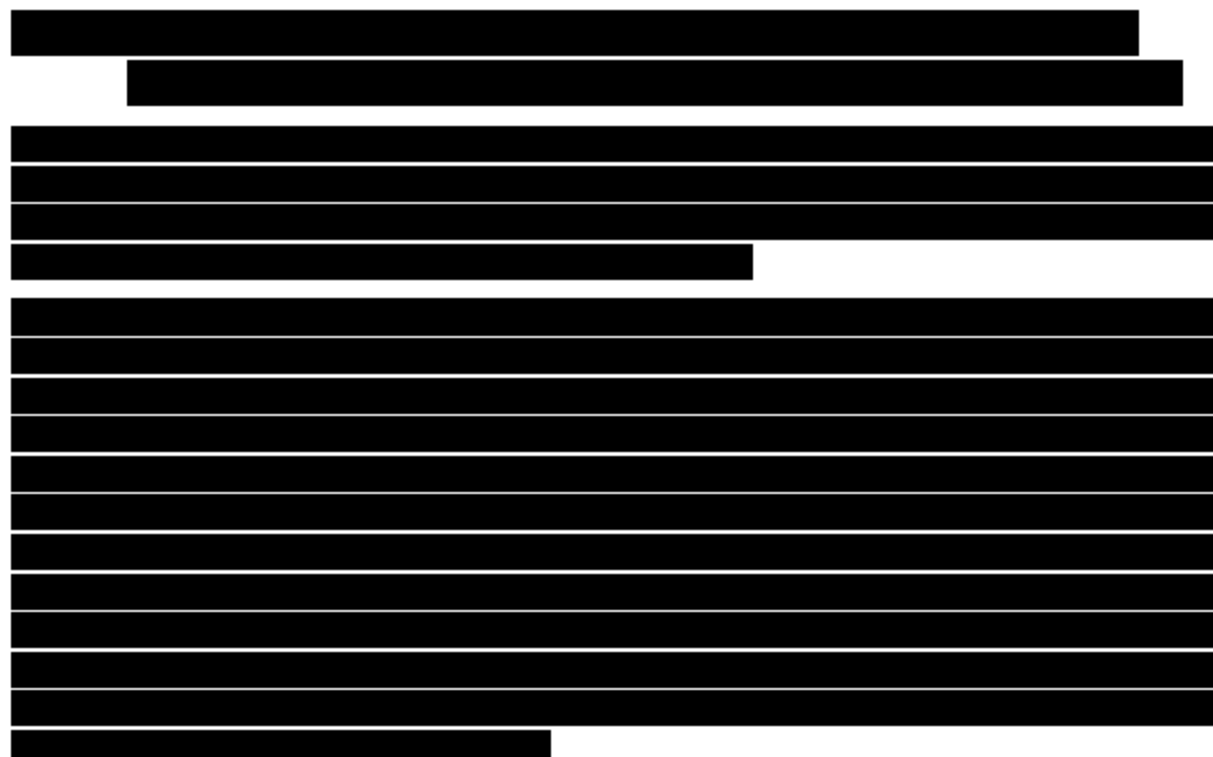
[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.6.4 Rekomendacja Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZE ds. PSO) na 2019 rok⁷⁸

Pediatryczny zespół ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy ministrze zdrowia (PzePSO) sformułował następujące propozycje zmian wynikających z potrzeb i szczególnie wysokiego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP). Zmiany powinny dotyczyć niemowląt urodzonych przedwcześnie (poniżej 37. tygodnia życia) i dzieci należących do grupy wysokiego ryzyka zachorowania w wieku od 5. do 19. roku życia:⁷⁸

- Zamiana schematu szczepień z 3-dawkowego na 4-dawkowy w grupie noworodków urodzonych poniżej 37. tygodnia.
- Przywrócenie szczepień PCV13 u noworodków urodzonych poniżej 37. tygodnia życia.
- Wprowadzenie szczepień obowiązkowych przeciw pneumokokom w wybranych grupach ryzyka u dzieci i młodzieży od 6. do 19. roku życia z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności.
- Wprowadzenie szczepień obowiązkowych przeciw grypie u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia w wybranych grupach ryzyka.⁷⁸



2.1.6.6 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW, 2017)⁸⁰

W ocenie Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW) ze stycznia 2017 roku wprowadzenie w Polsce powszechnego szczepienia wszystkich niemowląt i małych dzieci przeciwko pneumokokom, finansowanego z budżetu państwa, to długo oczekiwana dobra decyzja, korzystna nie tylko dla zdrowia dzieci, ale także całego społeczeństwa.

W Europie powszechne szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom realizują i finansują 24 z 28 państw Unii Europejskiej, a ponadto Albania, Islandia, Norwegia i Szwajcaria. Te programy szczepień znacznie zmniejszyły liczbę ciężkich chorób wywoływanych przez pneumoki nie tylko w populacji najmłodszych dzieci, ale także pośrednio - dzięki efektowi odporności populacyjnej - w starszych grupach wiekowych.

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 (PCV-10 i PCV-13) 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.

PTW zwraca się z apelem do Ministra Zdrowia, aby stale prowadzić formalny i dobrze zaplanowany nadzór epidemiologiczny monitorujący występowanie inwazyjnych zakażeń pneu-

mokokowych 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.

2.1.6.7 **Opinia ekspertów na temat skuteczności szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae***⁸¹

Stowarzyszenie „Parasol Dla Życia” w 2016 roku powołało Grupę Ekspertów na rzecz Programu Szczepień Ochronnych w Polsce, której celem jest dążenie do zapewnienia dla całej populacji dzieci równego dostępu do szczepień przeciwko pneumokokom.

Mając na uwadze bieżącą sytuację - szczepienia przeciwko pneumokokom nie zostały wprowadzone do obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych na 2014 rok jako powszechne dla wszystkich dzieci oraz rozważanie przez Ministerstwo Zdrowia wprowadzenia na listę refundacyjną szczepionki przeciwko pneumokokom - Grupa Ekspertów opracowała Opinię na temat skuteczności szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, którą niniejszym przedkłada.

Na podstawie przedstawionych danych dotyczących efektów zdrowotnych, opłacalności ekonomicznej, sytuacji epidemiologicznej oraz konieczności zapewnienia zasad równości dostępu do świadczeń zdrowotnych w Polsce, Grupa na rzecz Programu Szczepień Ochronnych rekomenduje szczepionkę PCV-13 do realizacji powszechnych szczepień ochronnych w obowiązkowym Programie Szczepień Ochronnych u dzieci. Z dwóch dostępnych szczepionek, szczepionka PCV-13 wykazuje najszersze teoretyczne pokrycie serotypowe pneumokoków odpowiedzialnych za zakażenia inwazyjne w Polsce. Zapewnia ochronę zarówno przed IChP jak i zapaleniami płuc nie tylko w populacji dzieci szczepionych, ale także w populacji nie-szczepionych dzieci, dorosłych, a zwłaszcza osób powyżej 65. roku życia.

2.1.6.8 **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)**³⁰

Światowa Organizacja Zdrowia regulamie przygotowuje rekomendacje dotyczące skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom stosowanych u dzieci poniżej 5 r.ż.. Podstawowym celem rekomendacji przygotowywanych przez WHO jest ograniczenie występowania chorób pneumokokowych u dzieci na całym świecie, szczególnie w krajach Trzeciego Świata (państwach rozwijających się), gdzie śmiertelność z powodu chorób pneumokokowych jest wciąż bardzo wysoka.

Dokument WHO opiera się na danych opublikowanych do czerwca 2017 i odnosi się do PCV-10 i PCV-13 w kontekście schematów dawkowania, wyboru produktu i wartości szczepień uzupełniających u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Zalecenia zawarte w stanowisku są oparte na przeglądzie systematycznym badań pierwotnych na temat immunogenności i skuteczności względem IChP oraz zapalenia płuc, a także nosicielstwa nosogardłowego (które wskazuje na potencjalny efekt pośredni szczepień) dwóch dostępnych szczepionek skoniugowanych stosowanych w schematach: 3+0 lub 2+1 (badania dot. schematów 2+0 oraz 3+1 włączano, jeśli było to metodycznie uzasadnione).⁸²

Zgodnie z wytycznymi WHO, rekomendowane jest włączenie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom (PCV-10 i PCV-13) do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych. Szczepionki PCV-10 i PCV-13 mają znaczny wpływ na zmniejszenie występowanie zapalenia płuc, IChP wywołanego przez serotypy szczepionkowe oraz na nosicielstwo bakterii w noso-

gardzieli. Nie ma obecnie wystarczających danych pozwalających ustalić, czy istnieje różnica między tymi dwiema szczepionkami pod względem końcowego wpływu na ogólne obciążenie chorobą (istnieją badania porównujące bezpośrednio szczepionki pod względem wpływu na immunogenność i nosicielstwo nosogardłowe, ale nie ma badań bezpośrednich wpływu obu szczepionek lub schematów ich podawania na klinicznie istotne punkty końcowe, stąd niemożność wydania rekomendacji). **Szczepionka PCV-13 może przynosić dodatkowe korzyści w porównaniu z PCV-10 gdy istotnym problemem jest choroba przypisywana serotypom 19A lub 6C.** Wybór szczepionki, która ma być stosowana w danym kraju, powinien być oparty o cechy programowe, dostępność szczepionki, cenę, lokalne i regionalne występowanie serotypów szczepionkowych oraz oporność na antybiotyki lokalnie występujących serotypów.

2.1.6.9 Centra Prewencji i Kontroli chorób (CDC)^{83,84}

Centra Prewencji i Kontroli chorób (CDC), zgodnie z zapisem z 2017 roku, rekomendują stosowanie skoniugowanej szczepionki pneumokokowej dla wszystkich dzieci poniżej 2. roku życia, wszystkich dorosłych ≥ 65 lat oraz populacji osób w wieku między 2.-64. rokiem życia z pewnymi schorzeniami. CDC rekomenduje przyjmowanie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV-13, Prevenar 13®) dla wszystkich dzieci do 2. roku życia. Zalecane jest zastosowanie 4 dawkowego schematu szczepień z podaniem jednej dawki w wieku 2, 4, 6 i 12-15 miesięcy. Dzieci, które nie przyjęły dawki szczepionki albo rozpoczęły cykl szczepień w późniejszym czasie nadal powinny otrzymywać szczepionkę. Liczba dawek oraz przerwy pomiędzy przyjmowaniem dawek powinny wówczas zależeć od wieku, w którym dziecko rozpoczęło szczepienie.

2.1.6.10 Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)⁸⁵

Zgodnie z wytycznymi z 2010 roku ACIP rekomenduje szczepienia z zastosowaniem PCV-13 dla wszystkich dzieci w wieku 2-59 miesięcy, obejmującym 4 dawki podane w 2., 4., 6., i między 12.-15. miesiącem życia. Ponadto ACIP zaleca objęcie szczepieniami również dzieci w wieku 60-71 miesięcy z chorobami zasadniczymi, które zwiększają ryzyko zakażenia pneumokokami oraz ryzyko wystąpienia powikłań (Tab. 3).

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

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

Niemowlęta i dzieci, które otrzymały wcześniej ≥ 1 dawkę PCV-7 powinny ukończyć cykl szczepień za pomocą PCV-13. Dodatkowa dawka PCV-13 zalecana jest dla wszystkich dzieci w wieku 14-59 miesięcy, które otrzymały 4 dawki PCV-7 lub przyjęły inny, odpowiedni dla danego wieku, pełny schemat PCV-7. Dzieci w wieku 2-18 lat cierpiące na choroby zasadnicze powinny, po zakończeniu szczepienia PCV-13 we wszystkich zalecanych dawkach, otrzymać PPSV-23.

W 2013 roku, amerykański Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) opublikował zalecenia dot. zastosowania szczepionek przeciwko pneumokokom (skoniugowanej 13-walentnej i polisacharydowej 23-walentnej) u dzieci w wieku 6-18 lat z niedoborami odporności (Tab. 3).^{86,87}

Tab. 3. Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia PCV-13 u dzieci w wieku 6-18 lat (wytyczne ACIP 2013).^{86,87}

Grupa ryzyka	Choroba
Osoby immunokompetentne	<ul style="list-style-type: none"> • Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego • Implant ślimakowy
Brak śledziony (anatomiczny lub czynnościowy)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia sierpowata i inne hemoglobinopatie • Wrodzony lub nabyty brak śledziony
Niedobory odporności	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone i nabyte niedobory odporności (w tym zależne od limfocytów B (niedobory humoralne) lub T (niedobory komórkowe), niedobory składowych układu dopełniacza (zwłaszcza C1, C2, C3 lub C4) i zaburzenia fagocytozy (z wyjątkiem przewlekłej choroby ziarniniakowej) • Zakażenie wirusem HIV • Przewlekła niewydolność nerek • Zespół nerczycowy • Białaczki • Chłoniaki • Choroba Hodgkina • Nowotwory złośliwe w stadium uogólnienia • Jatrogena immunosupresja (choroby wymagające leczenia immunosupresyjnego, w tym długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów ogólnie lub radioterapii) • Przeszczepienie narządu mięszowego • Szpiczak mnogi

Tab. 4. Zalecany schemat szczepienia rutynowego dla 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV-13) u niemowląt i dzieci, które nie otrzymały wcześniejszej dawki 7-walentnej szczepionki (PCV-7) lub PCV-13, podział według wieku po daniu pierwszej dawki (wytyczne ACIP 2010).⁸⁸

Wiek podania pierwszej dawki (miesiące)	Podstawowy cykl*	Dawka przypominająca**
2-6	3 dawki	1 dawka w wieku 12-15 miesięcy
7-11	2 dawki	1 dawka w wieku 12-15 miesięcy
12-23	2 dawki	-
24-59 (dzieci zdrowe)	1 dawka	-
24-71 (dzieci z przewlekłymi chorobami lub chorobami powodującymi immunopatię#)	2 dawki	-

*Minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynosi 8 tygodni, z wyjątkiem dzieci zaszczepionych w wieku <12 miesięcy, dla których minimalny odstęp między dawkami wynosi 4 tygodnie. Minimalny wiek, w którym można podać pierwszą dawkę wynosi 6 tygodni.

**Podana co najmniej 8 tygodni po poprzedniej dawce.

#Pełna lista chorób przedstawiona w Tab. 3

2.1.6.11 Podsumowanie

Wszystkie wymienione wytyczne i rekomendacje oraz Polski Program Szczepień Ochronnych zgodnie zalecają stosowanie szczepienia przeciw pneumokokom. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 5. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci z populacji ogólnej wg wytycznych praktyki klinicznej - posumowanie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polski Program Szczepień Ochronnych, 2020 (Polska)	<p>W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2020 szczepienia przeciwko pneumokokom znajdują się w wykazie szczepień obowiązkowych dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku oraz osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.</p> <p>Szczepienie u dzieci w populacji ogólnej 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.</p>
Rekomendacja Zarządu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego w związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku (Polska)	<p>Wzwiązku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku dotyczącymi zakupu szczepionki przeciwko pneumokokom Zarząd PTP zarekomendował szczepionkę PCV-13 dla wszystkich dzieci. PTP stoi na stanowisku, że do PSO powinna zostać wybrana szczepionka o najszerszym pokryciu serotypów pneumokoka.</p> <p>Ponadto Zarząd Główny PTP zarekomendował, aby dzieci do 19 roku życia, a nie jak obecnie do 5 roku życia, będące w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na IChP otrzymały szczepionkę PCV-13.</p>
[Redacted]	[Redacted]
Rekomendacja Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZE ds. PSO) na 2019 (Polska)	<p>PZEdsPSO zarekomendował następujące zmiany u niemowląt urodzonych przedwcześnie (poniżej 37. tygodnia życia) i dzieci należących do grupy wysokiego ryzyka zachorowania w wieku od 5. do 19. roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zamiana schematu szczepień z 3-dawkowego na 4-dawkowy w grupie noworodków urodzonych poniżej 37. tygodnia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Przywrócenie szczepień PCV13 u noworodków urodzonych poniżej 37. tygodnia życia. • Wprowadzenie szczepień obowiązkowych przeciw pneumokokom w wybranych grupach ryzyka u dzieci i młodzieży od 6. do 19. roku życia z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności.
<p>██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>	<p>██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>
<p>Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW), 2017 (Polska)</p>	<p>W ocenie Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW) wprowadzenie w Polsce powszechnego szczepienia wszystkich niemowląt i małych dzieci przeciwko pneumokokom, finansowanego z budżetu państwa, to długo oczekiwana dobra decyzja, korzystna nie tylko dla zdrowia dzieci, ale także całego społeczeństwa.</p> <p>PTW zwraca 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>
<p>Grupa Ekspertów powołana przez Stowarzyszenie „Parasol Dla Życia”, 2016 (Polska)</p>	<p>Na podstawie danych dotyczących efektów zdrowotnych, opłacalności ekonomicznej, sytuacji epidemiologicznej oraz konieczności zapewnienia zasad równości dostępu do świadczeń zdrowotnych w Polsce, Grupa na rzecz Programu Szczepień Ochronnych rekomenduje szczepionkę PCV-13 do realizacji powszechnych szczepień ochronnych w obowiązkowym Programie Szczepień Ochronnych u dzieci. Z dwóch dostępnych szczepionek, szczepionka PCV-13 wykazuje najszersze teoretyczne pokrycie serotypowe pneumokoków odpowiedzialnych za zakażenia inwazyjne w Polsce. Zapewnia ochronę zarówno przed IChP jak i zapaleniami płuc nie tylko w populacji dzieci szczepionych, ale także w populacji nieszczepionych dzieci, dorosłych, a zwłaszcza osób powyżej 65. roku życia.</p>
<p>Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2019 (Świat)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi WHO, rekomendowane jest włączenie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom (PCV-10 i PCV-13) do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych. Szczepionki PCV-10 i PCV-13 mają znaczny wpływ na zmniejszenie występowanie zapalenia płuc,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	ICHP wywołanego przez serotypy szczepionkowe oraz na nosicielstwo bakterii w nosogardzieli. Nie ma obecnie wystarczających danych pozwalających ustalić, czy istnieje różnica między tymi dwiema szczepionkami pod względem końcowego wpływu na ogólne obciążenie chorobą (istnieją badania porównujące bezpośrednio szczepionki pod względem wpływu na immunogenność i nosicielstwo nosogardłowe, ale nie ma badań bezpośrednich wpływu obu szczepionek lub schematów ich podawania na klinicznie istotne punkty końcowe, stąd niemożność wydania rekomendacji). Szczepionka PCV-13 może przynosić dodatkowe korzyści w porównaniu z PCV-10 gdy istotnym problemem jest choroba przypisywana serotypom 19A lub 6C. Wybór szczepionki, która ma być stosowana w danym kraju, powinien być oparty o cechy programowe, dostępność szczepionki, cenę, lokalne i regionalne występowanie serotypów szczepionkowych oraz oporność na antybiotyki lokalnie występujących serotypów.
Centra Prewencji i Kontroli chorób (CDC), 2017 (USA)	CDC rekomenduje przyjmowanie skończonych szczepionki przeciw pneumokokom (PCV-13, Prevenar 13[®]) dla wszystkich dzieci do 2. roku życia. Zalecane jest zastosowanie 4 dawkowego schematu szczepień z podaniem jednej dawki w wieku 2, 4, 6 i 12 miesięcy (do 15 miesięcy). Dzieci, które nie przyjęły dawki szczepionki albo rozpoczęły cykl szczepień w późniejszym czasie nadal powinny otrzymywać szczepionkę. Liczba dawek oraz przerwy pomiędzy przyjmowaniem dawek powinny wówczas zależeć od wieku, w którym dziecko rozpoczęło szczepienie.
Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP), 2010 (USA)	ACIP rekomenduje szczepienia z zastosowaniem PCV-13 dla wszystkich dzieci w wieku 2-59 miesięcy, obejmującym 4 dawki podane w 2., 4., 6., i między 12.-15. miesiącem życia.

2.2 Wybór populacji docelowej

Niniejszy raport HTA stanowi odpowiedź na wezwanie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. przez AOTMiT do przekazania kompletu analiz na potrzeby oceny stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom u dzieci (produkt leczniczy Prevenar 13[®]) w ramach Programu Szczepień Ochronnych.

Populację docelową dla preparatu Prevenar 13[®] w ramach niniejszego raportu HTA stanowią nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame z zapisem w Programie Szczepień Ochronnych dotyczącym szczepień obowiązkowych dzieci i młodzieży według wieku: szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus Pneumoniae* u dzieci w populacji ogólnej 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.

Dodatkowo zostaną przedstawione dowody kliniczne dot. stosowania szczepionki Prevenar 13[®] w grupach ryzyka (patrz rozdz. 4.1).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono oddzielnie w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®])

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące trzynastowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13[®]). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Prevenar 13[®].⁸⁸

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu preparatu Prevenar 13[®] w ramach czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *S. pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do 17 r.ż. oraz w ramach czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez *S. pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku została wydana 09.12.2009 roku.

Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13[®]) została zarejestrowana przez *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) 26.02.2010 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13[®]. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁸⁸

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13[®] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Prevenar 13 [®] , zawiesina do wstrzykiwań, 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 , adsorbowany na fosforanie glinu, EAN: 5909990737420
Kod ATC i nazwa grupy	J07AL02 szczepionki, szczepionki pneumokokowe
Substancja czynna	Prevenar 13 [®] zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar [®] (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ .
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

Dawkowanie	<p><u>Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat</u></p> <p>Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13[®] dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13[®].</p> <p><u>Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy</u></p> <p><i>Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia</i></p> <p>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.</p> <p><i>Dwadawkowy podstawowy cykl szczepienia</i></p> <p>Alternatywnie, jeżeli Prevenar 13[®] jest podawany w ramach obowiązkowego 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>Wcześnieńki (< 37 tygodnia ciąży)</u></p> <p>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> <p><i>Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy</i></p> <p>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></p> <p>Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Schemat szczepienia produktem Prevenar 13[®] u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar[®] [7-walentnym] [Streptococcus pneumoniae serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F]</u></p> <p>Prevenar 13[®] zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar[®], przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇.</p> <p>U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar[®], można zmienić szczepionkę na Prevenar 13[®] na każdym etapie schematu szczepienia.</p> <p><i>Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar[®] (7-walentną)</i></p> <p>Młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar[®] (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13[®] w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p>
------------	--

	<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 Prevenar 13[®].</p> <p>W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13[®], 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>
Droga podania	Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień ob-szerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i do-rostych.
Mechanizm działania	Podanie szczepionki prowadzi do wytworzenia aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim zawartym w niej 13 serotypom.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 7 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	09.12.2009, EMA 26.02.2010, FDA
Przedłużenie pozwolenia do obrotu	18.09.2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia.</p> <p>Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie szczepionki Prevenar 13[®] 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>
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe - po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles, Belgia

3.1.2 Dawkowanie

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

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

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

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia

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

Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia

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

Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)

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.

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

Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Dzieci w wieku 12-23 miesięcy

Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat

Jedna dawka 0,5 ml.

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka.

Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13[®].

Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13[®] jako pierwszy.

Szczególne grupy pacjentów

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 Prevenar 13[®].

W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13[®], 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.

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań lub toksoid błoniczy.

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

3.1.4 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Prevenar 13[®] jest mało prawdopodobne ze względu na opakowanie w postaci ampułkostrzykawki. Stwierdzono jednak przypadki przedawkowania produktu Prevenar 13[®] u niemowląt i dzieci, polegające na podaniu kolejnej dawki w krótszym niż zalecany okres w stosunku do poprzedniej dawki. Zazwyczaj, działania niepożądane występujące w przypadku przedawkowania produktu Prevenar 13[®] były takie same, jak działania niepożądane obserwowane po zalecanych schematach szczepienia produktem Prevenar 13[®] u niemowląt i dzieci.

3.1.5 Działania niepożądane

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[®].

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, ze zmniejszającą się częstością i nasileniem. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14 267 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.

Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.

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.

W badaniu klinicznym u niemowląt zaszczepionych w 2., 3. i 4. miesiącu życia, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zgłaszano częściej wśród niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar[®] (7-walentną) jednocześnie z Infanrix hexa[®] (28,3% do 42,3%), niż u niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa[®] (15,6% do 23,1%). Po szczepieniu przypominającym w 12.-15. miesiącu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ występowała u 50,0% niemowląt, które otrzymały szczepionkę Prevenar[®] (7-walentną) oraz Infanrix hexa[®] w tym samym czasie, w porównaniu do 33,6% niemowląt, które otrzymały tylko Infanrix hexa[®]. Reakcje te miały w większości umiarkowane nasilenie (gorączka $\leq 39^{\circ}\text{C}$) oraz były przemijające.

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

Działania niepożądane z badań klinicznych

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

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe)

Rzadko: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen;

rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

Często: gorączka >39°C; tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu); rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)

Niezbyt często: rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm; płacz

Działania niepożądane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13[®] do obrotu

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia)

Zaburzenia układu immunologicznego:

reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczyń ruchowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

pokrzywka w miejscu szczepienia; zapalenie skóry w miejscu szczepienia; świąd w miejscu szczepienia; zaczerwienienie

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

Bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych (≤ 28. tygodnia ciąży).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione u 592 dzieci (294 dzieci w wieku od 5 do 10 lat, które uprzednio były szczepione co najmniej jedną dawką szczepionki Prevenar[®] oraz u 298 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, które nie otrzymały szczepionki przeciw pneumokokom).

Najczęściej występujące działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat to:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: drażliwość; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; tkliwość w miejscu szczepienia (w tym upośledzająca ruch)

Często: gorączka

Inne działania niepożądane wcześniej obserwowane u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat mogą również dotyczyć tej grupy wiekowej, choć nie zostały zaobserwowane w tym badaniu, ze względu na małą liczbę uczestników.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem bólu głowy, wymiotów, biegunki, gorączki, zmęczenia oraz bólu stawów i mięśni, które występowały bardzo często.

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91 593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. Prevenar 13[®] podano 48 806 osobom dorosłym; 2616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45 291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Jedno z 7 badań obejmowało grupę dorosłych (n = 899) w wieku od 18 do 49 lat, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 13[®] oraz nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Spośród osób, które otrzymały Prevenar 13[®], 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 46 890 nie było szczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe. Reakcje niepożądane występowały najczęściej u najmłodszych dorosłych, czyli u osób w wieku od 18 do 29 lat.

Ogólnie, kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często ($\geq 1/10$), a w innych grupach wiekowych często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych.

Działania niepożądane z badań klinicznych

W 6 badaniach klinicznych spodziewano się wystąpienia reakcji miejscowych i zdarzeń układowych codziennie po każdym szczepieniu przez 14 dni, a przez 7 dni w pozostałym badaniu. Podane poniżej częstości występowania są oparte na działaniach niepożądanych, które oceniano w badaniach klinicznych produktu Prevenar 13[®] osób dorosłych:

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka; wymioty (u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat)

Często: wymioty (u osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych)

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: dreszcze; zmęczenie; rumień w miejscu szczepienia; stwardnienie/obrzęk w miejscu szczepienia; ból/tkliwość w miejscu szczepienia (silny ból/tkliwość w miejscu szczepienia występowały bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 39 lat); upośledzony ruch ręką (znaczne upośledzenie ruchu ręką występowało bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat)

Często: gorączka (bardzo często u osób dorosłych w wieku od 18 do 29 lat)

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

Ogólnie, nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych podczas podawania produktu Prevenar 13[®] osobom dorosłym szczepionym wcześniej polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13[®] z trójwartentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13[®] podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13[®] nie wolno podawać donaczyniowo.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek parenteralnych, należy zabezpieczyć odpowiednie leki i nadzór medyczny na wypadek ewentualnego wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można podać podskórną, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko.

Prevenar 13[®] zapewnia ochronę tylko przed serotypami *Streptococcus pneumoniae*, które są zawarte w szczepionce, a nie chroni przed innymi mikroorganizmami powodującymi chorobę inwazyjną, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego. Tak jak w przypadku innych szczepionek, Prevenar 13[®] może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym osobom ochrony przed chorobą pneumokokową. Należy zwrócić się do właściwej organizacji krajowej, aby uzyskać aktualne dane epidemiologiczne dla danego kraju.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13[®] u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo nie zawiera sodu.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

W badaniach klinicznych Prevenar 13[®] indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich trzynastu serotypów zawartych w szczepionce. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 3 po podaniu dawki uzupełniającej nie wzrosła ponad poziom obserwowany po cyklu szczepień u niemowląt; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do indukcji pamięci immunologicznej wobec serotypu 3 nie jest znane.

Odsetek dzieci, u których uzyskano indukcję aktywnych biologicznie przeciwciał (miano OPA \geq 1:8) wobec serotypów 1, 3 i 5 był wysoki. Jednakże średnie geometryczne miano w teście OPA (GMTs) były niższe niż te przeciw pozostałym dodatkowym serotypom obecnym w szczepionce; znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do zapewnienia skuteczności jest nieznane.

Na podstawie ograniczonych danych wykazano, że produkt Prevenar 7-walentny[®] (podstawowy cykl szczepienia obejmujący 3 dawki) powoduje powstanie odpowiedniej odpowiedzi

immunologicznej u niemowląt z niedokrwistością sierpowatą, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do obserwowanego w grupie o niskim ryzyku.

Dzieci poniżej 2. roku życia powinny otrzymać odpowiednią dla wieku liczbę dawek szczepionki Prevenar 13[®]. Zastosowanie tej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podawania 23-walentnych szczepionek pneumokokowych dzieciom \geq 2. roku życia z chorobami (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, brak śledziony, zakażenie HIV, choroba przewlekła lub niedobór odporności) klasyfikującymi je w grupie podwyższonego ryzyka choroby inwazyjnej spowodowanej przez *Streptococcus pneumoniae*. Jeżeli jest to zalecane, dzieci w wieku \geq 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka, wcześniej szczepione produktem Prevenar 13[®], powinny otrzymać 23-walentną szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Prevenar 13[®]) i 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak jest danych stwierdzających czy zastosowanie 23-walentnej szczepionki pneumokokowej polisacharydowej u dzieci dotychczas nieszczepionych lub szczepionych produktem Prevenar 13[®] może powodować zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na kolejne dawki produktu Prevenar 13[®].

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

Ze względu na serotypy szczepionki można się spodziewać, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną. Ze względu na to, że zapalenie ucha środkowego wywoływane jest przez liczne drobnoustroje, inne niż serotypy pneumokokowe występujące w szczepionce, należy wziąć pod uwagę, iż ochrona przed zapaleniem ucha środkowego może być mniejsza.

Podczas jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13[®] z Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), częstość występowania gorączki była podobna do tej, obserwowanej po jednoczesnym podaniu szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej) ze szczepionką Infanrix hexa. W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13[®] i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych.

Leczenie przeciwgorączkowe należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi w przypadku dzieci z chorobami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, i u wszystkich dzieci otrzymujących Prevenar 13[®] jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Refundacja szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce - historia i stan obecny

Rys historyczny

W 2006 roku, problem zagrożenia związanego z inwazyjną chorobą pneumokokową wywołaną przez *S. pneumoniae*, dostrzegły jednostki samorządu terytorialnego, finansując szczepienia przeciwko pneumokokom dla wybranych grup mieszkańców. Kielce, jako prekursor działań immunoprolifaktycznych zdecydowały się na szczepienie wszystkich nowourodzonych dzieci w schemacie trójdawkowym.²⁴ W kolejnych latach, ponad 129 samorządów finansowało szczepienia przeciwko pneumokokom dla dzieci, a w ostatnich dwóch latach także dla dorosłych (patrz Tab. 14).

Do 2008 roku szczepienia przeciwko pneumokokom były szczepieniami zalecanymi.⁸⁹ W 2009 roku Główny Inspektor Sanitarny, wprowadził szczepienia przeciwko pneumokokom jako SZCZEPIENIA OBOWIĄZKOWE OSÓB NARAŻONYCH W SPOSÓB SZCZEGÓLNY NA ZAKAŻENIE w tzw. grupach wysokiego ryzyka szczegółowo opisanych w załączniku do komunikatu GIS z dnia 1 kwietnia 2009 roku.⁹⁰

W kolejnych latach definicja grup ryzyka ulegała ewaluacji, obejmując coraz szerszą populację dzieci szczególnie narażonych na zakażenia *S. pneumoniae*, tak aby w 2016 roku umożliwić bezpłatne szczepienia przeciwko pneumokokom dla:⁹¹

1) dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia:

- a) po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,
- b) zakażonych HIV,
- c) 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:

- a) przewlekłe choroby serca,
- b) schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną,
- c) asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym,
- d) przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy,
- e) pierwotne zaburzenia odporności,
- f) choroby metaboliczne, w tym cukrzycę,
- g) przewlekłe choroby płuc, w tym astmę;

3) dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzone przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

Powszechne szczepienie przeciw pneumokokom (PSO)

Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciw pneumokokom do PSO, rodzice dokonywali zakupu szczepionki na rynku prywatnym. Zgodnie z danymi marketingowymi firmy Pfizer Polska, w latach 2012 - 2016, sprzedaż szczepionki Prevenar 13 odpowiadała średnio za 92% sprzedanych szczepionek przeciwko pneumokokom (analiza danych miesięcznych, mediana 91,8%, IQR: 89,9% - 93,3%).⁹²

Powszechne szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu pneumokokami w populacji ogólnej zostały wprowadzone w Polsce od stycznia 2017 w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO; szczepienie jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 roku).

Po wprowadzeniu szczepionki przeciw pneumokokom do PSO Ministerstwo Zdrowia w ramach corocznego przetargu podejmuje decyzję, o tym która ze szczepionek będzie w danym roku finansowana. Do tej pory, rokrocznie, technologią finansowaną z budżetu Ministerstwa Zdrowia, w ramach szczepień w populacji ogólnej jest 10-walentna szczepionka Synflorix®.^{93,94} **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** W przetargach, w których za 40% punktów odpowiada jakość, a za 60% cena, zawsze konkurencję jakościową wygrywała szczepionka PCV-13 (Tab. 8).

Tab. 8 Punktacja uzyskana przez szczepionki Prevenar 13 oraz Synflorix w ramach przetargów na szczepionkę do PSO w latach 2017 i 2018 (Źródło: Zakład Zamówień Publicznych przy MZ^{95,96}).

Rok	Prevenar 13			Synflorix		
	Jakość	Cena	Razem	Jakość	Cena	Razem
2017	34	38,49	72,59	25,12	60	85,12
2018	32,714	43,03	75,744	19,9256	60	79,744

Szczegółowe dane z wyników przetargów dostępnych na stronie Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.⁹⁷

Tab. 9 Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom w latach 2017-2018.⁹⁷

Nazwa przedmiotu zamówienia	Rok	Znak przetargu	Liczba zakupionych dawek	Całkowita końcowa wartość zamówienia brutto [PLN]
Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci	2018	ZZP-189/18	600 000	46 008 000,00
Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 - do kontynuacji szczepień	2018	ZZP-143/18	67 920	10 188 000,00
	2017	ZZP-04/18	50 000	7 500 000,00
Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci	2017	ZZP-231/17	900 000	70 956 000,00

„Wiosna bez pneumokoków” (2018)

Źle oszacowane potrzeby (przeszacowane) zakupów szczepionki na potrzeby PSO i groźba przekroczenia terminu ważności szczepionki i konieczności jej utylizacji, doprowadziły do konieczności zorganizowania akcji, polegającej na zaszczepieniu dzieci nie objętych PSO. Akcja dotyczyła 2-latków, dla których istnieje konieczność podania dwóch dawek PCV 10 (w przypadku PCV 13 byłaby to 1 dawka; koszt dwóch dawek PCV 10, przewyższał koszt podania 1 dawki PCV 13).⁹⁸

W ramach kampanii „Wiosna bez pneumokoków” rozpoczęto szczepienia u około 125 tys. dzieci. Łączna liczba dawek przeznaczona na realizację szczepień została oszacowana na 250 tysięcy. Z informacji otrzymanych z GIS, zainteresowanie rodziców w wyznaczonym terminie realizacji szczepień dodatkowych było znaczące i proporcjonalne do możliwości realizacji szczepienia w przychodniach - informował resort zdrowia. W I etapie kampanii „Wiosna bez pneumokoków” z puli 125 000 dawek szczepionki Synflorix przeznaczonej do realizacji pierwszej dawki szczepienia przeciwko pneumokokom, w schemacie dwudawkowym, wykorzystanych zostało 117 616 dawek.^{99,100}

Szczepienia w grupach ryzyka (obecnie)

W roku 2018 i 2019 wyłączone zostało możliwość stosowania szczepionki Prevenar 13[®] u części dzieci przedwcześnie urodzonych tj. po 27 tygodniu ciąży. Prevenar 13[®] dalej może być stosowany w pozostałych grupach ryzyka wymienionych w części IB Programu Szczepień Ochronnych na rok 2018 i 2019.^{101,64,102} **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Obecnie szczepionka Prevenar 13[®] jest dostępna bezpłatnie „w grupach ryzyka” to jest u:

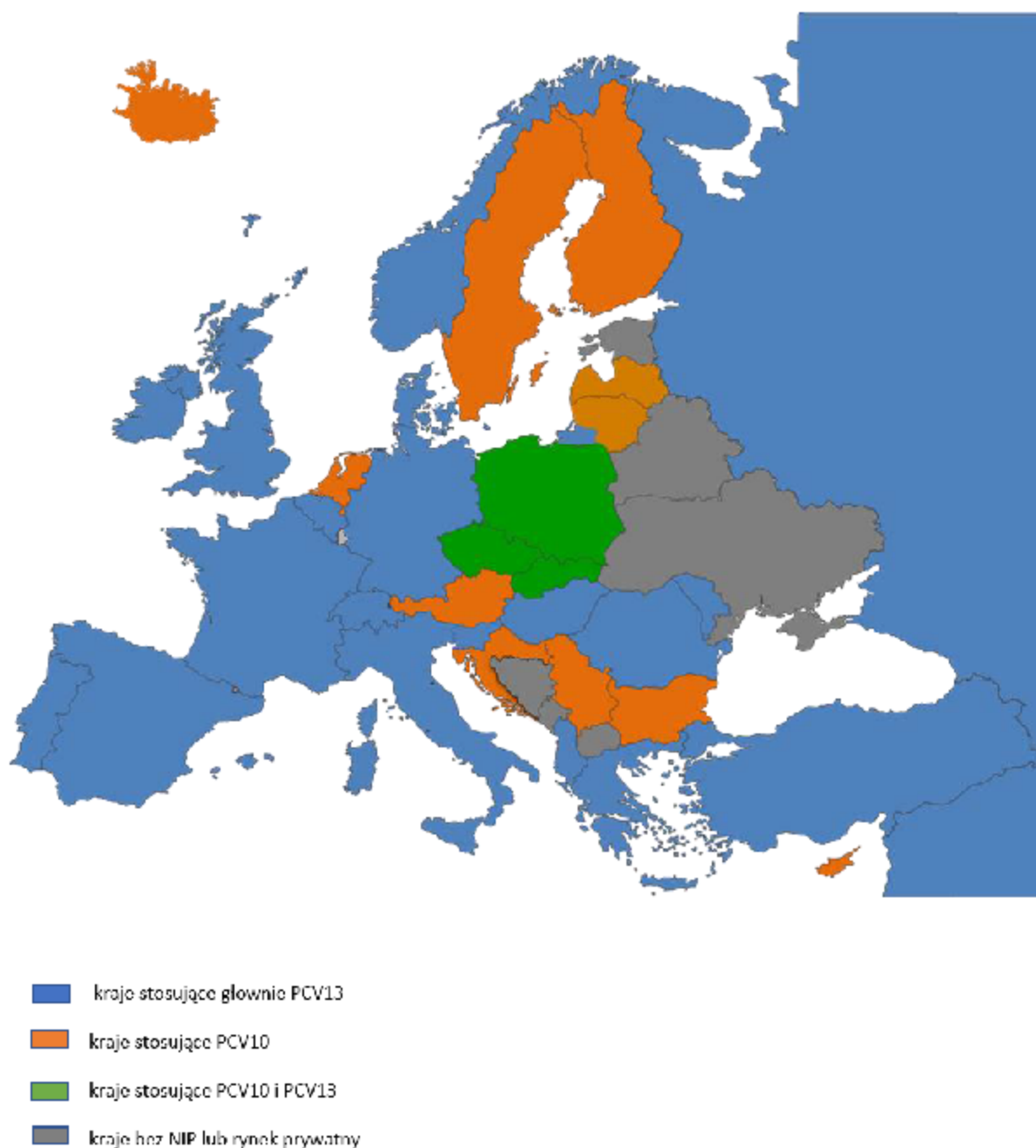
- dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, zakażonych HIV, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego,
- 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,
 - dzieci urodzonych <27. tygodnia ciąży,

o czym decyduje lekarz zgodnie ze wskazaniem aktualnej wiedzy medycznej.⁶⁴

3.2.2 Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w innych krajach

Na Ryc. 26 oraz w Tab. 10 podsumowano funkcjonujące w Europie programy powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom. Na Ryc. 27 przedstawiono krajowe programy szczepień Prevenar 13 na świecie.

Ryc. 26 Programy powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci w Europie (stan na listopad 2019 r.; Źródło: opracowanie własne na podstawie Woźniak 2018*Błąd! nie zdefiniowano zakładki.* i aktualnych danych dostarczonych przez firmę Pfizer).



Tab. 10 Programy powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci i dorosłych w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na listopad 2019 r.; Źródła: Pfizer Polska, Woźniak 2018²³ z aktualizacjami).

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Austria	PCV-13/ PCV-10	-	
Belgia	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Bułgaria	PCV-10	-	-
Chorwacja	PCV-13 / PCV-10	PCV-13	Szczepionka PCV13 refundowana dla grupy ryzyka w populacji pediatrycznej (0-18 lat) oraz dorosłych (>18 r.ż.): dla wszystkich osób niezależnie od wieku: wrodzony lub nabyty brak śledziony, zaburzenia odporności z powodu choroby lub podjętej terapii, nowotwory złośliwe, przeszczepy; dla osób powyżej 50 r.ż.: przewlekłe choroby metaboliczne, w tym cukrzyca; poważne, przewlekłe choroby nerek, wątroby i dróg oddechowych.
Cypr	PCV-10	-	-

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Czechy	PCV-13/ PCV-10	PCV-13	<p>W ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej refundowana jest szczepionka PCV13. Dopłata świadczeniobiorcy do szczepionki PCV13. Szczepionka Prevenar13 jest refundowana/ finansowana dla poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż., osoby bez zaburzeń odporności (PCV13 jest obowiązkowe i refundowane dorosłym mieszkającym w domach dla seniorów, w szpitalach z powodu długotrwałej choroby oraz u pacjentów z chorobami przewlekłymi (np. nieswoistą chorobą układu oddechowego, przewlekłą chorobą serca, krwi lub nerek, cukrzycą leczoną insuliną), umieszczone w domach dla osób niepełnosprawnych); osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną; osoby z obniżoną odpornością (w stanach chorobowych: pierwotny lub wtórny niedobór odporności lub przewidywany niedobór odporności - NIKO (Krajowy Komitet ds. Immunizacji) omawia szczególne warunki); Pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, inwazyjnej chorobie meningokokowej lub pneumokokowej w historii choroby.</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Dania	PCV-13	PCV-13	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/finansowane dla poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: osoby immunokompetentne: (w stanach chorobowych: POChP; przewlekła choroba serca, cukrzyca u osób > 65 r.ż.; POChP we wszystkich grupach wiekowych z FEV1 <40% (splenektomia, przeszczep narządu lub wszczepienie implantu ślimakowego, dysfunkcja śledziony, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, ICHP w historii choroby, immunosupresja); Osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną w wieku ≥18 r.ż. (w stanach chorobowych: asplenia lub dysfunkcja śledziony); Osoby z obniżoną odpornością: (w stanach: po przeszczepie narządu lub komórek macierzystych; ICHP w historii choroby; immunosupresji (np. zakażenie HIV lub chłoniak). Szczepionka jest też finansowana dla specjalnych grup ryzyka poniżej 18 r.ż.</p>
Estonia	-	-	Szczepionki dostępne tylko na rynku prywatnym.
Finlandia	PCV-13 / PCV-10	PCV-13	<p>PCV13 jest refundowane w ramach poniższej grupy ryzyka: osoby z obniżoną odpornością w wieku ≥ 5 r.ż., po przeszczepie szpiku kostnego (HSCT).</p> <p>W 2019 r. został ogłoszony przetarg na realizację Narodowego Programu Szczepień. Zgodnie z kryteriami przetargu do każdej dawki szczepionki 10-walentnej dodano kwotę 15,90 EUR jako konsekwencję różnicy w skuteczności obu szczepionek.</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Francja	PCV-13	PCV-13	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w populacji pediatrycznej: osoby immunokompetentne w wieku ≥ 5 r.ż. z implantem ślimakowym; osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną ≥ 5 r.ż.; osoby z upośledzeniem odporności ≥ 5 r.ż. (pacjenci z obniżoną odpornością; zespołem nerczycowym; dziedzicznym niedoborem odporności; HIV; przeszczepianiem narządów; przeszczepienie szpiku kostnego; w terapii immunosupresyjnej). PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych tj. osoby w wieku ≥ 50 r.ż. z upośledzeniem odporności; asplenią lub hiposplenią (w tym z chorobą sierpowatą); odziedziczonymi niedoborami odporności; HIV niezależnie od statusu odpornościowego; nowotwory złośliwe (guzy lite i hematologiczne); kandydaci lub biorcy przeszczepów narządów litych; przeszczepienie szpiku kostnego; leczonych immunosupresyjnie, biologicznie i/lub kortykosteroidami w leczeniu choroby autoimmunologicznej lub przewlekłej choroby zapalnej; zespołem nerczycowym; kandydat lub odbiorca implantu ślimakowego.</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Grecja	PCV-13 / PCV-10	PCV-13	<p>W populacji pediatrycznej w ramach Narodowego Programu Szczepień finansowana jest szczepionka PCV13.</p> <p>PCV13 jest refundowane/finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat ze stanami chorobowymi: cukrzyca, przewlekła choroba metaboliczna, alkoholizm, przewlekłe choroby wątroby, choroby serca, przewlekła choroba płuc (np. astma, mukowiscydoza), palenie tytoniu; Pracownicy służby zdrowia; Pacjenci po wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego; z implantem ślimakowym; Osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku 19-64 lat; Osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone niedobory odporności; dziedziczna lub nabyta immunosupresja spowodowana terapiami; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek; zakażenie wirusem HIV).</p>
Hiszpania	PCV-13	PCV-13	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku $\geq 60-65$ r.ż. (w zależności od regionu); osoby z prawidłową odpornością ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: wcześniej przebyta inwazyjna choroba pneumokokowa; marskość wątroby; przewlekła choroba sercowo-naczyniowa; cukrzyca; przewlekła choroba płuc lub wątroby; alkoholizm - w zależności od regionu, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku ≥ 18 r.ż.; Osoby z upośledzeniem odporności ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: niedobory humoralne lub komórkowe; uzupełnienie niedoborów; zaburzenia fagocytozy;</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
			białaczka; chłoniak; szpiczak mnogi; choroba Hodgkina; nowotwory; zakażenie HIV; przewlekła niewydolność nerek; zespół nerczycowy; terapie immunosupresyjne; przeszczepienie szpiku kostnego; przeszczep narządów litych).
Holandia	PCV-10	-	-
Irlandia	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	PCV-13		PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Litwa	PCV-10	PCV-13	PCV13 jest refundowane/finansowane tylko w ramach poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: osoby z prawidłową odpornością w wieku ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: choroba płuc (POChP, astma, zapalenie płuc wymagające hospitalizacji); choroba serca; choroby wątroby; cukrzyca - PCV13 refundowany tylko w przypadku POChP, HF, cukrzycy typu 1, cukrzyca typu 2, jeśli pacjent ma więcej niż 65 lat i cierpi na dodatkowe choroby przewlekłe, implant ślimakowy); osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną ≥ 18 r.ż.; osoby z upośledzeniem odporności ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba nerek (zespół nerczycowy); przeszczep narządu mięsistego; pacjenci onkologiczni; pacjenci z rakiem reumatycznym; leczeni immunosupresyjnie; zakażeni HIV; przeszczepienie szpiku kostnego).
Luksemburg	PCV-13	PCV-13	PCV13 jest refundowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż.; osoby z prawidłową odpornością i przewlekłymi chorobami (przewlekła choroba serca; przewlekła choroba płuc; palenie; przewlekła choroba wątroby, nadużywanie alkoholu; przewlekła choroba nerek, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z funkcjonalną lub anatomiczną asplenią; osoby z obniżoną odpornością (w stanach chorobowych: niedobór odporności, nowotwór, przeszczep narządów, HIV, leczenie immunosupresyjne, choroba sierpowata / inna hemoglobinopatia).

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Łotwa	PCV-10	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	PCV-13 / PCV-10	PCV-13	<p>W populacji pediatrycznej refundowana jest szczepionka PCV13. Komentarz: 97% rodziców wybiera szczepionkę PCV13.</p> <p>PCV13 jest refundowane/finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych tj. osoby immunokompetentne w wieku ≥ 16 r.ż. (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy); osoby z czynnościową lub anatomiczną asplenią; wrodzony lub nabyty niedobór odporności: niedobór lub dysfunkcja komórek szpikowych; choroba nowotworowa; zakażenie HIV; przeszczep szpiku kostnego; w immunosupresji; przeszczep organów; choroba autoimmunologiczna).</p>
Norwegia	PCV-13	PCV-13	<p>PCV13 jest refundowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach poniższych grup ryzyka: osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną ≥ 2 r.ż.; osoby z obniżoną odpornością ≥ 2 r.ż. (w stanach chorobowych: przeszczepienie szpiku kostnego; HIV / AIDS).</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Polska	PCV-13/PCV-10	-	<p>PCV-10 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla poniższych grup ryzyka: 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, chorujące na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, przewlekłe choroby płuc, w tym astmę. Dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 27 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Portugalia	PCV-13	PCV-13	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby immunokompetentne ≥ 18 r.ż (w stanach chorobowych: przewlekła choroba serca; przewlekła choroba wątroby; przewlekła choroba nerek; przewlekła choroba układu oddechowego (POChP, rozedma płuc; astma; niewydolność oddechowa, rozstrzenie oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza, pylica płuc), choroby nerwowo-mięśniowe); przed przeszczepem narządu; dawca szpiku kostnego; osoby z cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; implantem ślimakowy, osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną w wieku ≥ 18 lat (wrodzona lub nabyta); Osoby z obniżoną odpornością w wieku ≥ 18 lat (w stanach chorobowych: pierwotny niedobór odporności; HIV; biorca przeszczepu (przeszczepienie szpiku kostnego lub narząd stały); aktywna choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi; inne nowotwory złośliwe); jatrogena immunosupresja (leki biologiczne lub leki modyfikujące przebieg choroby; ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami; chemioterapia, radioterapia; zespół Downa; zespół nerczycowy).</p>
Rumunia	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Słowacja	PCV-13 / PCV-10	PCV-13	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.

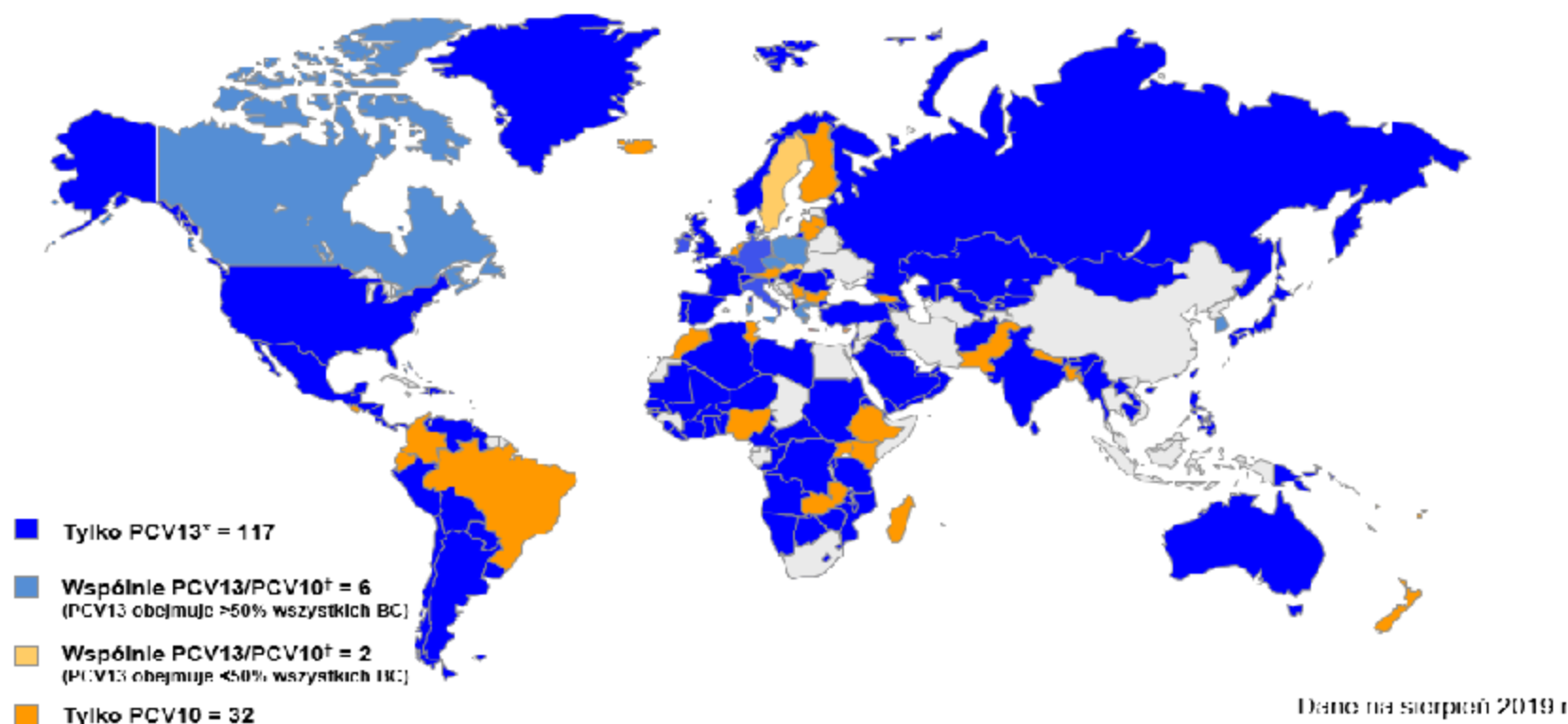
Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
			PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 59 r.ż.; osoby z prawidłową odpornością w wieku ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba dróg oddechowych (astma, rozstrzenie oskrzeli, wrodzona tchawica, choroba oskrzeli i płuc); przewlekłe zaburzenia sercowo-naczyniowe, metaboliczne i nerkowe (zespół nerczycowy, nerka niewydolność), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy), osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku ≥ 18 lat; Osoby z upośledzeniem odporności ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekłe zaburzenia immunologiczne (zapalenie opon mózgowych, posocznica, HIV, nowotwory złośliwe, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, zaburzenia leukocytów wielojądrzastych, zaburzenia białej krwi i inne niedobory odporności)).
Słowenia	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka: dla wszystkich osób niezależnie od wieku: wrodzony lub nabyty brak śledziony, zaburzenia odporności z powodu choroby lub podjętej terapii, nowotwory złośliwe, przeszczepy; dla osób powyżej 50 r.ż.: przewlekłe choroby metaboliczne, w tym cukrzyca.
Szwajcaria	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Szwecja	PCV-13 / PCV-10	-	PCV13 finansowane w ramach grup ryzyka: Immunokompetentne osoby w wieku ≥ 2 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba serca; przewlekła choroba układu oddechowego (np. POChP lub astma); stany, które prowadzą do zmniejszenia czynności płuc; przewlekła choroba wątroby lub nerek; cukrzyca; alkoholizm; palenie tytoniu, mózgowo-rdzeniowy wyciek płynu; implant ślimakowy); Osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku ≥ 2 lat, chorobą sierpowatą; Osoby z upośledzeniem odporności ≥ 2 r.ż. (w stanach chorobowych: ciężka immunosupresja spowodowana leczeniem: - raka płuc, inhibitorami TNF, chemioterapią, przeszczepem komórek macierzystych lub szpiku kostnego, nowotworami hematologicznymi).
Węgry	PCV-13	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Wielka Brytania	PCV-13	PCV-13	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka populacji w dorosłych: osoby z obniżoną odpornością w wieku ≥ 10 r.ż. (w stanach chorobowych: immunosupresja; przeszczep szpiku kostnego; białaczka; chemioterapia; HIV).

Kraj	Stosowana szczepionka		Szczegółowe informacje
	Populacja pedi-tryczna	Populacja dorosłych	
Włochy	<p>PCV-13</p> <p>PCV-10 (tylko re-gion Piem-ont)</p>	PCV-13	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej we wszystkich regionach poza regionem Piemont.</p> <p>PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: przewlekłe choroby serca lub płuc; cukrzyca; przewlekłe choroby wątroby (w tym marskość wątroby i choroby spowodowane alkoholem); przewlekły alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z czynnościową lub anatomiczną asplenią w wieku 19-64 lat; osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone lub nabyte niedobory odporności; zakażenie wirusem HIV; zaburzenia onkologiczno-hematologiczne (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogij); nowotwory złośliwe w stadium uogólnienia; przeszczep narządu lub szpiku kostnego; terapie immunosupresyjne; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek).</p>

Ryc. 27 Krajowe programy szczepień przeciwko pneumokokom na świecie (stan na sierpień 2019 r.; Źródło: materiały Pfizer Polska).

Szczepionka PCV13 została włączona do ponad 120 krajowych programów szczepień, na wyłączność w 117 krajach na całym świecie



* Prowincja Quebec w Kanadzie i region Piemont we Włoszech rozpoczęły programy szczepień PCV z zastosowaniem szczepionki PCV10.

† Obie szczepionki PCV są dostępne/refundowane w ramach NIP lub NIP zawierają różne szczepionki PCV zależnie od regionu.

BC – kohorta noworodków (ang. *birth cohort*), NIP – krajowy program szczepień (ang. *national immunization program*)

1. Gavi Alliance Annual Progress Report 2017. <http://www.gavialliance.org/results/gavi-progress-reports/>. Accessed November 27, 2018.

2. Dane własne. Pfizer Inc, Nowy Jork, NY, 2019 r.

Poniżej przedstawiono odnalezione stanowiska jednostek zajmujących się ochroną zdrowia lub stowarzyszeń/komitetów doradczy ds. szczepień, odnoszące się do **preferencji stosowania PCV-13 lub PCV-10 w programach powszechnych szczepień w wybranych państwach**. W większości rekomendacji wskazywana jest **potrzeba kontroli zakażeń powodowanych przez serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13 a szczególnie serotyp 19A**.

Belgia

Belgijski urząd Superior Health Council (SCH) w 2018 roku **zalecił zmianę z szczepionki PCV-10 na PCV-13 z powodu wzrostu zapadalności na IChP spowodowanych serotypami niezawartymi w PCV-10**:¹⁰⁴

- Według SHC priorytetem w dziedzinie zdrowia publicznego jest zapobieganie inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym w populacji dzieci do ukończenia 2. Roku życia. Biorąc pod uwagę lokalną epidemiologię do immunizacji powinna być wybrana szczepionka zapewniająca najszerszy poziom ochrony;
- Aktualnie wymagania te spełnia szczepionka PCV-13, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dane epidemiologiczne proponuje się, by w ramach rządowego programu szczepień ochronnych dzieci zmienić szczepionkę PCV-10 na PCV-13 po wygaśnięciu aktualnych zamówień publicznych. Powyższe zalecenie, może zostać zmienione w chwili pojawienia się nowych danych.

W związku z powyższymi rekomendacjami w Belgii podjęto **decyzję o zmianie szczepionki do realizacji kalendarza szczepień u dzieci z PCV-10 na PCV-13 od 2019 roku**. Uzasadnienie decyzji był obserwowany od 2017 roku **wzrost zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 19A w populacji dzieci w wieku < 2 lata**.^{105,106}

Dania

Duński urząd ds. zdrowia **zaleca stosowanie szczepionki o najszerszym pokryciu serotypowym w celu utrzymania ochrony przed serotypem 19A**:¹⁰⁷

- W przypadku zaniechania ochrony przed 13 chorobotwórczymi serotypami w programie powszechnych szczepień niemowląt, spodziewany jest **wzrost udziału przypadków zakażeń spowodowanych przez jeden z serotypów zawartych w PCV-13 ale nie znajdujących się w PCV-10, zwłaszcza w populacji osób w wieku ≥ 65 lat**;
- Z uwagi na występowanie w populacji przypadków zachorowań wywołanych serotypem 19A u osób niezaszczepionych, ważne jest by cała populacja była chroniona za pomocą szczepionki o najszerszym pokryciu serotypowym również w perspektywie długoterminowej;
- Jeżeli wybór szczepionki nie będzie podyktowany kontrolą częstości zakażeń wywołanych serotypem 19A w populacji można oczekiwać zwiększonej liczby przypadków zakażeń wywołanych przez ten serotyp.

Francja

Francuski HAS (Haute Autorité de Santé) rekomenduje PCV-13 do stosowania w immunizacji z powodu zwiększonego ryzyka ponownego pojawienia się w populacji serotypów 19A i 6A gdyby szczepionka PCV-13 zostałaby zamieniona na PCV-10.¹⁵¹ Szczegółowe zalecenia do stosowania szczepionek w profilaktyce chorób pneumokokowych wydane przez HAS zestawiono w aneksie 8.1.

Wielka Brytania

Komitet doradczy ds. szczepień (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) w Wielkiej Brytanii w 2017 roku komitet doradczy zwrócił uwagę na szczególną potrzebę szczepień przeciwko pneumokokom umożliwiającą szeroką ochronę również populacji dorosłych.¹⁰⁸ Komitet podkreślił, że **zmiana w programie szczepień z PCV-13 na PCV-10 potencjalnie skutkowałaby wzrostem odsetka zakażeń spowodowanych serotypami 19A i 3 w populacji nieszczepionych dorosłych**, co obserwowano w krajach gdzie stosowano PCV-10. Komitet podkreślił również, że zakażenia wywołane przez serotypy niezawarte w PCV-10 zazwyczaj związane są z wyższą śmiertelnością niż serotypy zawarte w PCV-10.

Grecja

Narodowy komitet do spraw immunizacji w Grecji podkreślił znaczenie serotypów 3, 6A i 19A w epidemiologii zakażeń pneumokokowych. Spośród dwóch dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom komitet **wskazuje PCV-13 jako szczepionkę, zawierającą dodatkowe serotypy o kluczowym znaczeniu epidemiologicznym.**¹⁰⁹

Kanada

Komitet doradczy ds. szczepień w Kanadzie (NACI, National Advisory Committee on Immunization) rekomendował **zmianę z PCV-10 na PCV-13** do powszechnej immunizacji dzieci z powodu większej liczby serotypów zawartych w PCV-13:¹¹⁰

- Biorąc pod uwagę obecną epidemiologię IChP w Kanadzie, największe obciążenie chorobą związane jest z występowaniem serotypów zawartych w PCV-13, ale nie występujących w PCV-10, **ze szczególnym uwzględnieniem serotypu 19A.** NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody by rekomendować PCV-13 do powszechnego szczepienia niemowląt.¹¹⁰

Hong Kong

Centre for Health Protection (CHP) w Hong Kongu rekomenduje stosowanie szczepionki PCV-13 zamiast PCV-10 do powszechnego szczepienia dzieci na podstawie danych o wzroście przypadków zakażeń spowodowanych serotypami niezawartymi w PCV-10.¹¹¹ Na podstawie danych dotyczących immunogenności i profilu bezpieczeństwa PCV-13 oraz danych zagranicznych z nadzoru nad IChP z regionów gdzie stosowane są powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom oraz lokalnych danych epidemiologicznych CHP uznało, że **PCV-13 jest preferowaną szczepionką do stosowania w Hong Kongu.** PCV-13 ma największy potencjał do zapobiegania IChP w tym regionie.¹¹¹

Izrael

W 2016 roku Izraelski komitet doradczy ds. chorób zakaźnych (IDAC, Israeli Infectious Diseases Advisory Committee) zarekomendował stosowanie PCV-13 zamiast PCV-10 na podstawie obserwowanego wpływu na zmniejszeni zapadalności na IChP, nosicielstwa i odporność zbiorowiskową.¹¹²

- Komitet **jednogłośnie zaleca stosowanie PCV-13**, której korzyści stosowania jednoznacznie przeważają nad PCV-10;
- **Wprowadzenie powszechnego szczepienia PCV-13 było bezprecedensowym sukcesem Izraelu w zapobieganiu inwazyjnym a także nieinwazyjnym zakażeniom u dzieci spowodowanych *S. pneumoniae***;
- Stwierdzono, że szczepienie PCV-13 powoduje **zmniejszenie nosicielstwa nosogardłowego** serotypów pneumokokowych u zaszczepionych dzieci oraz **silny efekt odporności zbiorowiskowej** w populacji niezaszczepionych dorosłych. Wyłącznie PCV-13 zmniejsza odsetek zachorowań spowodowanych przez serotypy oporne na antybiotyki;
- Wyłącznie **PCV-13 bezpośrednio chroni przed nosicielstwem serotypów 6A i 19A** a zatem zapewnia znacznie lepszą ochronę w porównaniu z PCV-10;
- Biorąc powyższe pod uwagę komitet wskazuje szczepionkę **PCV-13 jako wysoce preferowaną do immunizacji dzieci względem PCV-10.**

Ameryka Łacińska

Stowarzyszenie pediatrów latynoamerykańskich (Latin-American Pediatric Association, ALAPE) zwróciło uwagę na **wzrost zachorowań spowodowanych serotypem 19A** w krajach, w których **stosuje się PCV-10 zamiast PCV-13** w powszechnej immunizacji niemowląt na podstawie danych z Kolumbii, Brazylii i Chile. Stowarzyszenie zaleca aby przy wyborze szczepionki do powszechnego szczepienia dzieci brać pod uwagę potencjalny wzrost dystrybucji serotypu 19A, obserwowany w regionach gdzie stosowana jest PCV-10.¹¹³

3.2.3 Warunki refundacji szczepionki Prevenar 13®

Główny wątek analizy HTA dotyczy szczepionki PCV-13 (Prevenar 13®) stosowanej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci z populacji ogólnej, szczepionych od 2. miesiąca życia do ukończenia drugiego roku życia w ramach szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych.

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

nieubezpieczonych są finansowane z budżetu państwa z części, której dysponentem jest minister właściwy do spraw zdrowia.^{114,115,116}

W ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2020 szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 roku oraz osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.⁶³ Szczegóły dotyczące populacji objętej obowiązkowymi szczepieniami, schematów dawkowania szczepionek oraz zaleceń w PSO na 2020 rok przedstawiono w podrzdziale 2.1.6.1. W zakresie szczepień przeciwko pneumokokom nie wprowadzono zmian względem PSO z 2019.⁶⁴

W chwili obecnej, w populacji ogólnej dzieci, całkowity koszt cyklu szczepienia preparatem Prevenar 13[®] pokrywają opiekunowie. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej szczepionka Prevenar 13[®] byłaby dostępna bezpłatnie dla wszystkich pacjentów do ukończenia drugiego roku życia w ramach Programu Szczepień Ochronnych.

Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena dawki netto	██████
Proponowana cena dawki brutto	██████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Szczepionka dostępna w ramach Programu Szczepień Ochronnych
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Proponowany instrument podziału ryzyka	NIE

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, trzynastowalentna - PCV-13 (Prevenar 13[®]) w marcu 2014 roku była oceniana przez AOTMiT w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, z kategorią odpłatności 30%, w ramach osobnej grupy limitowej.^{117,118} Szczegóły dotyczące oceny przedstawiono w Tab. 12.

W ramach czynnego uodpornienia 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 grudniu 2013 roku ocenie poddano preparat Synflorix[®]. W ramach oceny wniosku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, z kolei Prezes AOTMiT zarekomendował finansowanie preparatu ze środków publicznych.^{119,120} Szczegóły oceny zaprezentowano w Tab. 13.

Od 2010 roku AOTMiT oceniła także co najmniej 129 samorządowych programów zdrowotnych dotyczących profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci w oparciu o szczepienia przeciw pneumokokom (Tab. 14). Wszystkie wymienione programy samorządowe oceniono pozytywnie (lub pozytywnie warunkowo). Zgodnie z informacjami uzyskanymi z firmy Pfizer,

wszystkie powyższe programy zostały zrealizowane w oparciu o szczepionkę Prevenar[®] lub Prevenar 13[®] (wnioskowanie na podstawie danych sprzedażowych, bądź w wątpliwych przypadkach - na podstawie kontaktu z Jednostkami Samorządu Terytorialnego).

Pomimo wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom do PSO, część samorządów wciąż planuje programy zdrowotne profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami. Listę programów ocenionych w 2018 i 2019 roku przez AOTMiT wraz ze stanowiskiem Prezesa AOTMiT przedstawiono w Tab. 15. Wszystkie aktualne programy uwzględniają szczepienia szczepionką Prevenar 13[®]. Jeśli nie występowały braki w schemacie przeprowadzenia programu, prezes AOTMiT wydawał opinię pozytywną o programach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.¹²¹

W roku 2013 wydano 27 pozytywnych opinii o programach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. W ramach programów zdrowotnych w 2014 roku rozpoczęto i/lub kontynuowano 35 programów szczepień przeciwko pneumokokom łącznie w 13 województwach (w woj. łódzkim, podkarpackim i podlaskim nie zidentyfikowano żadnego programu). Najwięcej programów zrealizowano w województwie mazowieckim (6) oraz świętokrzyskim i lubelskim (po 5). Szczepieniami objęto dzieci do ukończenia 5. roku życia zamieszkałe na terenie jednostki samorządu terytorialnego realizującej dany program, przy czym największą grupę stanowiły dzieci w wieku 24.-36. miesiąca życia.¹²² W kolejnych latach: 2015, 2016 i 2017 wydano odpowiednio 19, 18 i 9 pozytywnych opinii. W roku 2018 i 2019 wydano odpowiednio 3 i 2 pozytywne opinie (Tab. 15). Malejąca liczba programów z biegiem lat wynika z faktu, iż od 2017 roku szczepienia przeciw pneumokokom znajdują się w programie szczepień obowiązkowych. Do tej pory technologią finansowaną z budżetu państwa w ramach PSO u dzieci z populacji ogólnej do 2. roku życia jest szczepionka PCV-10 (Synflorix[®]). Wnioskowana szczepionka Prevenar 13[®] może być dostępna bezpłatnie u dzieci z grup ryzyka, o czym decyduje lekarz zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych wydane po 31 grudnia 2016 roku zakładają podanie 13-walentnej szczepionki Prevenar 13[®], zwykle jako uzupełnienie świadczeń gwarantowanych poprzez podanie szczepionki dzieciom urodzonym przed 2017 rokiem. Każdy z wnioskowanych programów wydanych po 2017 roku uzyskał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13[®]).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 154 z dnia 26 maja 2014 r.¹¹⁶</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r.¹¹⁷</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, 13-walentna, adsorbowana, we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, gdyż uważa za zasadne finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 13[®] we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar 13[®] 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. 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>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, z kategorią odpłatności 30%, w ramach osobnej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar 7[®] przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar 13[®] wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce Prevenar 13[®] 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>

Tab. 13 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 59 z dnia 24 lutego 2014r.¹¹⁹</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014r.¹²⁰</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synflorix[®] we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (po-wszechna) spowoduje spadek zachorowań na ICHP oraz za-palenie płuc i ucha środkowego. Zasadne jest stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom, jed-nakże spośród preparatów o uznanej skuteczności Synflo-rix[®] nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytu-ację epidemiologiczną na terenie Polski. Szczepionki pneumokokowe zapewniają ochronę tylko przed seroty-pami zawartymi w szczepionce (Synflorix[®] ma 10 seroty-pów a Prevenar 13[®]). Prevenar 13[®] z punktu widzenia klinicznego jest lepszą szczepionką niż Synflorix[®]. Uży-skuje się też lepszą skuteczność po szczepieniu wobec anty-genów zawartych w szczepionce. Szczepionka Prevenar 13[®] pokrywa 81,3% przypadków ICHP a szczepionka Synflorix[®] 63,3%. Szczepionka Prevenar 13[®] ze względu na udowod-nioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego zakresu ochrony ma najwięcej rekomen-dacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrek-tywą WHO, która podaje, że Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. 2/11 przy wpro-wadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumoko-kom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiolo-giczną w danym kraju - szczepionka Prevenar 13[®] całkowi-cie spełnia te kryteria.</p>	<p>Rekomendacja:</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 <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemow-ląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1),</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyni-ków badań RCT, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowa-nia leku we wnioskowanym wskazaniu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom, również w opinii ekspertów klinicznych jest pilna potrzeba zwiększe-nia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec ade-kwatywnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Wczesna wyszczepial-ność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w wieku senioralnym, co ma istotne znaczenie w szczególności w odnie-sieniu do rosnącej oporności pneumokoków na antybiotyko terapię pe-nicyliną. Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasad-ność finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix[®].</p>

Tab. 14 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane od 2010 roku - numery opinii oraz liczba rekomendacji w roku (Źródło: opracowanie Podmiotu Odpowiedzialnego na podstawie informacji dostępnych na stronie AOTMiT).*

Rok rekomendacji	Numer opinii AOTMiT	Liczba rekomendacji w danym roku
2010	38, 60 / 2010	2
2011	13, 14, 15, 33, 34, 35, 36, 82, 83, 84, 154, 155, 156, 157 / 2011	14
2012	2, 3, 4, 5, 36, 37, 39, 40, 103, 105, 106, 109, 208, 209, 212 / 2012	15
2013	65, 66, 67, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 258, 262, 268 / 2013	27
2014	17, 48, 49, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 181, 182, 183, 184, 185, 234, 235, 237, 253, 280, 281, 282 / 2014	24
2015	7, 8, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 72, 73, 89, 96, 107, 108, 128, 129, 130, 133, 155, 182, 198, 253 / 2015	18
2016	13, 30, 32, 60, 61, 74, 75, 77, 78, 89, 114, 133, 143, 144, 145, 202 / 2016	16
2017	61, 121, 125, 126, 134, 146, 201, 214, 222 / 2017	9
2018	40, 70 / 2018	2
2019	52, 85 / 2019	2
RAZEM		129
* Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Pfizer Polska wszystkie powyższe programy z wyjątkiem jednego były realizowane przy użyciu szczepionki Prevenar 13, bądź Prevenar (wyjątek - Puławy - program w latach 2011-2012 był realizowany PCV-10, wcześniej PCV-7, od 2013 PCV-13). Wszystkie rekomendacje miały charakter pozytywny, bądź pozytywny warunkowy.		

Tab. 15. Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów z drogowych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane w 2018 i 2019 roku.

Nr dokumentu i data wydania	Nazwa programu	Przedmiot opinii	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Prezesa AOTMiT nr 52 z dnia 19 kwietnia 2019r. ¹²³	„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Gminie Miasto Szczecin w 2019 roku”	Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Planowany koszt całkowity realizacji programu to 39 000 zł, zaś okres realizacji to 2019 r.	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA
Opinia Prezesa AOTMiT nr 85 z dnia 12 lipca 2019r. ¹²⁴	„Program zdrowotny na rok 2019 dotyczący szczepień profilaktycznych dzieci zamieszkałych na terenie gminy Mastów przeciwko bakteriom pneumokokowym”	Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Planowany koszt całkowity realizacji programu to 6 500 zł, zaś okres realizacji to 2019 r.	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA
Opinia Prezesa AOTMiT nr 40 z dnia 21 marca 2018r. ¹²⁵	„Gminny program szczepień profilaktycznych przeciwko pneumokokom na lata 2018- 2019”	Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych realizowany przez miasto Lubawa. Planowany koszt całkowity realizacji programu to 66 750 zł. Okres realizacji to lata 2018-2019.	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA*
Opinia Prezesa AOTMiT nr 70 z dnia 26 kwietnia 2018r. ¹²⁶	Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych w Łodzi na lata 2018-2020”	Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Planowany koszt całkowity realizacji programu to 597 000 zł. Okres realizacji to lata 2018-2020.	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA**
Opinia Prezesa AOTMiT nr 112 z dnia 18 czerwca 2018r. ¹²⁷	„Program polityki zdrowotnej w zakresie zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Gminie Grębocice w roku 2018”	Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Planowany koszt całkowity realizacji programu to 77 070 zł. Okres realizacji to miesiące: lipiec - grudzień 2018 r.	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA

*pod warunkiem uwzględnienia następujących uwag: zaproponowane cele programowe wymagają korekty tak, aby były zgodne z zasadą SMART; mierzalności efektywności należy doprecyzować w taki sposób, by odpowiadały wszystkim celom programu; doprecyzowanie działań w ramach akcji edukacyjnej; monitorowanie i ewaluacja wymagają uzupełnienia w sposób umożliwiający prawidłową ocenę programu oraz kompleksową analizę efektów programu

Nr dokumentu i data wydania	Nazwa programu	Przedmiot opinii	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT
-----------------------------	----------------	------------------	--------------------	----------------------------

**pod warunkiem uwzględnienia następujących uwag: zaproponowane cele programowe wymagają korekty tak, aby były zgodne z zasadą SMART; mierniki efektywności należy doprecyzować w taki sposób, by odpowiadały wszystkim celom programu; monitorowanie i ewaluacja wymagają uzupełnienia w sposób umożliwiający prawidłową ocenę programu oraz kompleksową analizę efektów programu, w kosztorysie powinna zostać określona kwota przeznaczona na pokrycie kosztów ewaluacji i monitorowania programu

3.2.5 Przegląd zagranicznych rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13[®]). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>

Szczepionka Prevenar13[®] uzyskała pozytywną rekomendację francuskiej, australijskiej i nowozelandzkiej agencji HTA (Haute Autorité de Santé, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee i Pharmac Te Pātaka Whaioranga) do stosowania u dzieci w celu zapobiegania zakażeniom pneumokokowym (Tab. 16).

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13[®]).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2010 ^{128,129}	Czynne uodpornienie niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego spowodowanego przez 13 z 90 serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Rekomenduje się włączenie szczepionki Prevenar13 [®] na listę produktów medycznych refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków stosowanych w szpitalach i w innych publicznych placówkach medycznych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Rekomendowane jest stosowanie szczepienia Prevenar13 [®] w schemacie 2+1 u zdrowych dzieci i w schemacie 3+1 u dzieci urodzonych przedwcześnie i u dzieci z grupy wysokiego ryzyka IChP.
HAS 2018 ¹³⁰ (tłumaczenie z języka francuskiego - patrz Aneks 8.1)	Czynne uodpornienie niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego spowodowanego przez 13 z 90 serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Na wniosek producenta szczepionki Synflorix®, firmy GSK, Haute Autorite de Sante przeprowadziło oceną HTA (ang. health technology assessment,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	dowanego <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	ocena technologii medycznej) szczepionki Synflorix [®] pod kątem zastosowania w programie szczepień obowiązkowych we Francji w grupie dzieci od 6 tygodnia życia do 5 r.ż.. W rekomendacji HAS z marca 2018 roku stwierdzono, że nie ma uzasadnienia dla wprowadzenia szczepionki Synflorix [®] (PCV-10) do kalendarza szczepień obowiązkowych. Wyjątkowo, zastosowanie Synflorix [®] może być uzasadnione przez pewien okres w sytuacji gdyby zaistniałby problem z dostępnością do szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV-13). W uzasadnieniu rekomendacji HAS wskazał na zmiany epidemiologiczne we Francji jakie miały miejsce od momentu wprowadzenia PCV-7 oraz ryzyko ponownego pojawienia się antybiotykoopornego serotypu 19A, a także serotypu 6A, w sytuacji gdyby szczepienia PCV-13 miały zostać zastąpione przez szczepienia PCV-10.
PBS/PBAC 2010 ^{131,132}	Czynne uodpornienie niemowląt i dzieci w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a w przypadku dzieci z grup ryzyka przyjęcie czwartej dawki w 12 miesiącu życia, przeciw zakażeniom wywołanym przez pneumokoki.	Rekomenduje się włączenie szczepionki Prevenar13 [®] do Narodowego Programu Immunizacji, która zastąpi dotychczas stosowaną szczepionkę Prevenar [®] . Rekomendowane jest podawanie szczepionki Prevenar13 [®] w schemacie 3+0 u dzieci zdrowych oraz w schemacie 3+1 u dzieci z grup wysokiego ryzyka IChP.
PHARMAC 2013 ^{133,134}	Uodpornienie przeciw zakażeniom wywołanym przez pneumokoki.	PHARMAC proponuje, aby szczepionkę Prevenar13 [®] umieścić w krajowym harmonogramie szczepień, która zastąpi dotychczas stosowaną szczepionkę 10-walentną (Synflorix [®]). Rekomendowane są: - 4 dawki szczepionki u dzieci do 59 miesięcy, które nie były uprzednio szczepione, - maksymalnie 3 dawki szczepionki u dzieci w wieku poniżej 59 miesięcy, który otrzymały wcześniej od 1 do 3 dawek szczepionki PCV-10, - 1 dawka szczepionki u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, które otrzymały uprzednio 4 dawki szczepionki PCV-10, - dodatkowe 4 dawki szczepionki dla pacjentów do 18 roku życia po HSCT, chemioterapii, przed lub po splenektomii, asplonii, przed lub po przeszczepie narządu, dializie nerkowej i innym leczeniu immunosupresyjnym,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		- w ramach badania pierwotnych chorób niedoboru odporności na zlecenie lekarza internisty lub pediatry.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.¹³⁵

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹³⁶

Zgodnie z powyższym przyjęto, że potencjalnymi aktywnymi komparatorami dla szczepionki PCV-13 (Prevenar 13[®]) będą wszystkie szczepionki przeciw pneumokokom dostępne na terenie Polski wskazane u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym przez AOTMiT wskazaniem refundacyjnym szczepionki Prevenar 13[®] jest profilaktyka zakażeń pneumokokowych u dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

W chwili obecnej obowiązkiem szczepienia przeciw pneumokokom objęte są dzieci do 2. roku życia urodzone po dniu 31 grudnia 2016 roku oraz dzieci będące w grupie osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi. Obowiązek szczepienia w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami dotyczy dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia (urodzonych przed 1 stycznia 2017 r.): 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, 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 oraz u dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g (patrz podrozdział 2.1.6.1).

Obecnie w Polsce dostępny jest jeden rodzaj szczepionek przeciw pneumokokom - szczepionki skoniugowane. Zawierają one w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 13 serotypów (PCV-13; Prevenar 13[®]) lub 10 serotypów (PCV-10; Synflorix[®]) pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym.^{137,138} Prevenar 13[®] jest immunogeny u dzieci od 6. tygodnia oraz u dorosłych, również tych w wieku podeszłym. Synflorix[®] jest zarejestrowany tylko u dzieci od 6. tygodnia do ukończenia 5 lat. Szczepionki skoniugowane są zalecane przez wytyczne w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym w populacji dzieci (patrz podrozdział 2.1.6).

Szczepionki polisacharydowe nie są obecnie dostępne w Polsce od około 2 lat. Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych na stronach URPL szczepionka Pneumo 23 straciła ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 01.01.2018 roku.¹³⁹ Z kolei szczepionka Pneumovax 23 jest zarejestrowana,¹⁴⁰ ale niedostępna na rynku polskim (jest dostępna w innych państwach europejskich).

Skuteczność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu chorobie pneumokokowej u dzieci w wieku do 2. roku życia, nie była badana w badaniach klinicznych przed rejestracją szczepionki.¹⁴¹ Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezbiecie potwierdzono.^{142,88} Wobec powyższego zasadnym jest by przegląd systematyczny dla szczepionki trzynastowalentnej poszerzyć o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej (PCV-7, Prevenar[®]), która zawiera siedem serotypów zawartych w szczepionce PCV-13 (Tab. 17). Badania skuteczności klinicznej PCV-7 w porównaniu z placebo dostarczą dowodów na skuteczność szczepionki wobec serotypów zawartych w obu szczepionkach. Charakterystykę szczepionki PCV-7 przedstawiono w podrozdziale 4.2.

W ramach analizy klinicznej komparator będzie stanowiła dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom (Synflorix[®], PCV-10), w której osiem serotypów skoniugowanych jest z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, a pozostałe z toksoidem tężcowym i toksoidem błoniczym (Tab. 17). Skuteczność kliniczna tej szczepionki w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej nie była badana a jej rejestrację oparto na porównaniu odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwie w porównaniu z wcześniej zarejestrowaną szczepionką siedmiowalentną, zgodnie z wytycznymi WHO.^{142,143} Skuteczność kliniczną szczepionki dziesięciowalentnej przed rejestracją potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym prototypowej szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), na którą składało się 10 serotypów zawartych obecnie w szczepionce Synflorix[®] oraz dodatkowo serotyp 3. W prototypowej szczepionce jedenastowalentnej, wszystkie serotypy skoniugowane były z białkiem nośnikowym D *Haemophilus influenzae*. Ostatecznie serotypu 3 nie włączono do składu szczepionki Synflorix[®], ponieważ nie potwierdzono dla niego wystarczającej skuteczności.¹⁴³ Wobec powyższego skuteczność szczepionki jedenastowalentnej stanowiącej prototyp szczepionki Synflorix[®], w której serotypy skoniugowane zostały z białkiem nośnikowym D *Haemophilus influenzae*, zostanie dodatkowo uwzględniona w przeglądzie systematycznym.

W ramach analizy klinicznej zostanie więc przeprowadzone porównanie z dziesięciowalentną szczepionką (PCV-10, Synflorix[®]). Dodatkowo zostanie przeprowadzone porównanie z brakiem szczepienia oraz placebo, zdefiniowanym jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.

Tab. 17 Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.

Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
11-walentna (11Pn-PD; szczepionka prototypowa dla szczepionki 10-walentnej)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>

Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
Synflorix ^{®145} 10-walentna (PCV-10)	1 [†] , 4 [†] , 5 [†] , 6B [†] , 7F [†] , 9V [†] , 14 [†] , 18C [*] , 19F ^{**} , 23F [†]	† skoniugowany z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> * skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym ** skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym
Prevenar13 ^{®88} 13-walentna (PCV-13)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇

4.2 Charakterystyka szczepionki Prevenar[®] (PCV-7)

Szczepionka PCV-13 zastąpiła szczepionkę PCV-7, ale z racji tego, iż każda nowa szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezbicie potwierdzono, poszerzono przegląd systematyczny dla szczepionki trzynastowalentnej o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej (PCV-7, Prevenar[®]).^{142,88}

Poniżej przedstawiono opis siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom przygotowanej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Prevenar[®].¹⁴⁴

Nazwa międzynarodowa	Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana
Nazwa handlowa	Prevenar [®]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	szczepionki pneumokokowe J07AL02
Postać	zawiesina do wstrzykiwań
Dawka	Każda dawka 0,5 ml zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B* 4 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F* 2 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F* 2 µg * skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM197 i adsorbowany na fosforanie glinu (0,5 mg).
Data dopuszczenia do obrotu: Data przedłużenia pozwolenia:	02.02.2001 Szczepionka Prevenar [®] została wycofana z obrotu na terenie Unii Europejskiej w związku z wprowadzeniem do obrotu szczepionki Prevenar 13 [®]
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/00/167/001 EU/1/00/167/002 EU/1/00/167/005

Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
------------------------	---

Prevenar® zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Podanie szczepionki Prevenar® u niemowląt i dzieci w wieku 2-5 lat powoduje znamienny wzrost stężenia przeciwciał przeciw wszystkim serotypom szczepionkowym. Prevenar® powinien zapewniać ochronę przed chorobą wywołaną przez 54-84% szczepów izolowanych podczas inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp) u europejskich dzieci w wieku do 2 lat. Wśród europejskich dzieci w wieku 2-5 lat, Prevenar® powinien pokryć około 62%-83% klinicznych szczepów bakteryjnych odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową. Szacuje się, iż serotypy zawarte w szczepionce chronią przed zakażeniami spowodowanymi przez ponad 80% szczepów opornych na leki przeciwbakteryjne. Wśród populacji dzieci pokrycie to zmniejsza się wraz z wiekiem. Malejąca liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u starszych dzieci może wynikać częściowo z naturalnie nabytej odporności. Ponadto szacowano, że Prevenar® może zapobiec około 60-80% serotypom wywołującym pneumokokowe OZUŚ, a także 6-13% wszystkich klinicznych epizodów OZUŚ.

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

Przeciwwskazaniem do stosowania szczepionki PCV-7 była nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy. Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Prevenar® należało odłożyć na późniejszy termin u pacjentów z ostrą, ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Niewielka infekcja, taka jak przeziębienie, nie powinna jednak być powodem odroczenia szczepienia.

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

Działania niepożądane, które wystąpiły we wszystkich grupach wiekowych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do lecznictwa przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Działania niepożądane szczepionki Prevenar® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, stwardnienie / obrzęk, ból / tkliwość); gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, drażliwość, płacz, senność, niespokojny sen
często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	obrzęk / stwardnienie w miejscu podania i rumień o średnicy ponad 2,4 cm, tkliwość upośledzająca ruch kończyny, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	wysypka / pokrzywka
rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	reakcje nadwrażliwości takie jak reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk angioneurotyczny, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk twarzy; drgawki, w tym drgawki gorączkowe; epizody hipotoniczno - hiporeaktywne, reakcje nadwrażliwości występujące w miejscu podania (np. zapalenie skóry, świąd, pokrzywka), zaczerwienienie
bardzo rzadko ($\leq 1/10000$)	powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca wstrzyknięcia; rumień wielopostaciowy

4.3 Charakterystyka szczepionki Synflorix® (PCV-10)

Opis dziesięciowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synflorix®. W Tab. 19 podsumowano charakterystykę produktu leczniczego.¹⁴⁵

Tab. 19 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Synflorix®, zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2} 1 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4} 3 µg Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2} 1 µg ¹ adsorbowany na fosforanie glinu łącznie Al ³⁺ 0,5 µg ² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>) 9-16 µg ³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 µg ⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 µg EAN: 5909990678075
Kod ATC i nazwa grupy	J07AL52 szczepionki, szczepionki przeciw pneumokokom
Substancja czynna	Każda dawka 0,5 ml zawiera po 1 mikrogramie polisacharydu serotypów 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F i po 3 mikrogramy polisacharydu serotypów 4, 18C, 19F

Droga podania	Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.
Mechanizm działania	Podanie szczepionki prowadzi do wytworzenia aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim zawartym w niej 10 serotypom.

4.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 20 przedstawiono status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Tab. 20 Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.03.2009, EMA
Zarejestrowane 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. 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.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. <i>EURD list</i>), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłoszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia

4.3.2 Wskazania

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.

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.

4.3.3 Dawkowanie

Niemowłeta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego

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

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).

Dwadawkowy schemat szczepienia pierwotnego

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).

Wcześnieaki (urodzone po 27 - 36 tygodniach ciąży)

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.

Niemowlęta i dzieci w wieku \geq 7 miesięcy, które nie były szczepione

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek 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.

- 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.

Szczególne grupy pacjentów

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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Synflorix® u dzieci powyżej 5 lat

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, 2-fenoksyetanol) lub na którekolwiek białko nośnikowe.

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

4.3.5 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

4.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

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.

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 szczepionką Synflorix[®].

Po szczepieniu wychwytyjącym (catch-up) u dzieci w wieku 12 do 23 miesięcy pokrzywka była zgłaszana częściej (niezbyt często), w porównaniu z częstością występowania u dzieci podczas szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Reaktogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix[®] (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar[®] (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki ≥ 38 °C i >39 °C odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix[®] oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar[®].

W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix[®] była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar[®].

Działania niepożądane szczepionki Synflorix[®] raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu wraz z podziałem na grupy według częstości występowania zestawiono w Tab. 21

Tab. 21 Działania niepożądane szczepionki Synflorix® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Częstość występowania	Działania niepożądane
bardzo często ($\geq 1/10$)	utrata łaknienia; drażliwość; senność; ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek do 2 lat)
często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	gorączka $> 39^\circ\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek < 2 lat); reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, gorączka mierzona w odbytnicy $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)*
niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	nie typowy płacz; bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży); biegunka, wymioty; wysypka; reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek; ból głowy (wiek 2 do 5 lat)*; Nudności (wiek 2 do 5 lat)*; gorączka mierzona w odbytnicy $> 40^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^\circ\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek 2 do 5 lat), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, świąd*
rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	reakcje alergiczne (takie jak wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry); drgawki (w tym drgawki gorączkowe); pokrzywka; epizod hipotoniczno-hiporeaktywny**
bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	obrzęk naczynioruchowy; choroba Kawasaki; anafilaksja**

* dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up (szczepienie wychwytujące)

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

Szczególne grupy pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Synflorix® oceniano u 83 niemowląt z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (HIV+/+) (z zakażeniem bezobjawowym lub o małym nasileniu objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), 101 niemowląt z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV (HIV+/-) i 50 niemowląt z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD), które otrzymały szczepienie pierwotne. Spośród tych niemowląt dawkę uzupełniającą otrzymało odpowiednio 76, 96 i 49 niemowląt. Bezpieczeństwo szczepionki Synflorix® oceniano także u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 7-11 miesięcy i wszystkie otrzymały dawkę uzupełniającą oraz u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 12-23 miesięcy. Wyniki badań wskazują na zblżyżoną reaktywność i profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® w grupach ryzyka i u zdrowych dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.7 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

4.3.8 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu, aby ułatwić identyfikację biologicznych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem szczepienia

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

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

Szczepionki Synflorix® w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnio. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix®.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix® powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Informacja o ochronie zapewnianej przez szczepionkę

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i *Haemophilus influenzae* typu b.

Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix® zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce, za wyjątkiem reagującego krzyżowo serotypu 19A, lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix® nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix® może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową, zapaleniem płuc lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oraz reagujący krzyżowo serotyp 19A. Dodatkowo, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego i zapalenie płuc są wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy *Streptococcus pneumoniae* reprezentowane przez szczepionkę, uważa się, że ogólna ochrona przed tymi chorobami będzie ograniczona i istotnie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną spowodowaną przez serotypy szczepionkowe i serotyp 19A.

W badaniach klinicznych Synflorix[®] indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej, zapalenia płuc lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy.

Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix[®] odpowiednie do wieku dzieci w momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia.

Leczenie immunosupresyjne oraz zaburzenia odporności

U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV, prenatalnej ekspozycji na leczenie antyretrowirusowe i/lub HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci zakażonych HIV (bezobjawowo lub z małym nasileniem objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), dzieci z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV, u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i u dzieci z zaburzeniami czynności śledziony. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz immunogenności szczepionki Synflorix[®] w innych grupach pacjentów z zaburzeniami odporności, u których szczepienie należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku.

Stosowanie skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podania 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci w wieku ≥ 2 lat z chorobami (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, brak śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroby przewlekłe lub inne choroby powodujące zaburzenia odporności), które powodują zwiększone ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej. W przypadkach, kiedy jest to zalecane, dzieci z grup ryzyka w wieku ≥ 24 miesięcy, które otrzymały szczepienie pierwotne szczepionką Synflorix[®] powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix[®]), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix[®] może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.

Profilaktycznie podawanie leków przeciwgorączkowych

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Dostępne dane kliniczne dla paracetamolu i ibuprofenu sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może 6 zmniejszyć częstość występowania gorączki, podczas gdy profilaktyczne stosowanie ibuprofenu wykazało ograniczony wpływ na zmniejszenie częstości występowania gorączki. Dane kliniczne sugerują, że paracetamol może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix[®]. Jednakże, znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:

- u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix® jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych

- u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.¹⁴⁶ W ramach analizy klinicznej szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

- śmiertelność,
- inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu *S. pneumoniae*, spowodowane przez serotypy szczepionkowe),
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu *S. pneumoniae*, spowodowane przez serotypy szczepionkowe),
- zapalenie płuc (wszystkie, wg serotypu *S. pneumoniae*, spowodowane przez serotypy szczepionkowe),
- ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu *S. pneumoniae*, spowodowane przez serotypy szczepionkowe),
- nawrotowe zapalenie ucha środkowego,
- wysiękowe zapalenie ucha środkowego,
- wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego,
- implantacje dreników tympanostomijnych,
- działania niepożądane

oraz inne raportowane w badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki PCV-13 zostanie ocenione na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu iniekcji szczepionki i uogólnionych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w okresie okołoszczepionkowym.

Według wytycznych WHO rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono.^{142,147}

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał, uznane za chroniące przed IChP, określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i eksperymentalnej 9-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-9). Zgodnie z wytycznymi WHO, za minimalne stężenie ochronne przeciwciał uznano stężenie swoistych przeciwciał w surowicy $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ dla poszczególnych typów serologicznych mierzone standardową metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), opracowaną przez WHO.¹⁴⁸ Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w osoczu oznaczane metodą ELISA III generacji o większej czułości (tj. 22F-ELISA) $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ zostało uznane jako równorzędne ze stężeniem ochronnym $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ oznaczonym w standardowym teście ELISA.¹⁴⁹ Minimalne stężenie ochronne przeciwciał skorelowane jest z skutecznością kliniczną szczepionki przeciwko IChP.¹⁴⁸

Według WHO do pełnej oceny immunogenności poszczepiennej szczepionek przeciwko pneumokokom poza oznaczeniami ilościowymi rekomendowane są oznaczenia jakościowe. Rekomendowanym przez WHO testem jakościowej oceny przeciwciał przeciwko poszczególnym serotypom pneumokokowym jest test opsonofagocytozy (OPA, ang. *opsonophagocytic assay*),

pozwalający na określenie aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae*. Za ochronny poziom, świadczący o wytworzeniu przez układ immunologiczny funkcjonalnych przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym, przyjęto miano aktywności opsonofagocytarnej $\geq 1:8$.¹⁵⁰ Stężenie przeciwciał oznaczone w teście immunoenzymatycznym ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ koresponduje z ochronnym mianem przeciwciał $\geq 1:8$ mierzonym w teście OPA.

Wobec powyższego ocena immunogenności szczepionki PCV-13 zostanie oceniona na podstawie:

- odsetka dzieci z ochronnym stężeniem ($\geq 0,35$ lub $0,20$ $\mu\text{g/ml}$) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce;
- odsetka dzieci z ochronnym mianem ($\geq 1:8$) przeciwciał aktywnych biologicznie, określonym w teście opsonofagocytozy (OPA), wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce;
- średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce;
- średniej geometrycznej miana (GMT), oznaczonego w teście opsonofagocytozy (OPA), wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 22) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5.¹⁶ Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, we dług Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej - PCV-13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej w wieku do 2. roku życia oraz w populacji dzieci z grup ryzyka w wieku do ukończenia 5. roku życia w porównaniu do szczepionki dziesięciowalentnej - PCV-10 (Synflorix[®]).

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie finansowaniem NFZ skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom 13-walentnej - PCV-13 (Prevenar 13[®]) w ramach szczepień obowiązkowych Programu Szczepień Ochronnych.

Szczepionka przeciw pneumokokom Prevenar-13[®] spełnia ustawowe kryteria odpłatności „bezpłatnie” poprzez zabezpieczenie populacji przed chorobą zakaźną o szczególnym zagrożeniu epidemicznym. Bezpłatne wydawanie leku skutkować będzie powszechnym dostępem do szczepień, co z kolei istotnie zwiększy korzyść zdrowotną dotyczącą nie tylko zaszczepionych dzieci, ale i całego społeczeństwa, które będzie beneficjentem efektu pośredniego szczepień.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia - populacja w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Dzieci przed ukończeniem 5 roku życia - populacja dzieci z grup ryzyka oraz w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej szczepienia.
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13 [®]), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV-10 (Synflorix[®]) i dodatkowo PCV-7 (Prevenar[®]), • placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, • brak szczepienia.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe), • zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe), • zapalenie płuc (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe), • ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe), • nawrotowe zapalenie ucha środkowego,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • wysiękowe zapalenie ucha środkowego, • wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego, • implantacje dreników tympanostomijnych, • działania niepożądane. <p>Immunogenność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek dzieci z ochronnym stężeniem ($\geq 0,35$ lub $0,20 \mu\text{g/ml}$) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce, • odsetek dzieci z ochronnym mianem ($\geq 1:8$) przeciwciał aktywnych biologicznie, określonym w teście opsonofagocytozy (OPA), wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce, • średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce, • średnia geometryczna miana (GMT), oznaczonego w teście opsonofagocytozy (OPA), , wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce, <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	Efektywność eksperymentalna i praktyczna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne.

8 Aneks

8.1 Tłumaczenie rekomendacji francuskiej agencji HTA (HAS) z dokumentu źródłowego w języku francuskim^{130,151}



PODSUMOWANIE ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH SZCZEPIEŃ

Pozycja szczepionki SYNFLORIX™ w strategii szczepień przeciw zakażeniom pneumokokowym u dzieci w wieku poniżej 5 lat

marzec 2018 r.

Na prośbę Ministerstwa Solidarności i Zdrowia oraz w ramach procedury uzyskania dostępu do rynku wnioskowanego przez laboratorium GlaxoSmithKline (GSK) w odniesieniu do szczepionki przeciw pneumokokom SYNFLORIX™ francuski Urząd ds. Zdrowia (*Haute Autorité de santé*, HAS) wydaje zalecenia dotyczące pozycji tej szczepionki w ramach aktualnej strategii zapobiegania zakażeniom pneumokokowym u dzieci we Francji.

Na podstawie przeprowadzonej oceny HAS rekomenduje niewłączenie szczepionki SYNFLORIX™ do strategii szczepień realizowanej we Francji.

AKTUALNA STRATEGIA ZAPOBIEGANIA ZAKAŻENIOM PNEUMOKOKOWYM U DZIECI WE FRANCJI

Pneumokoki

Pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*) są przyczyną licznych chorób, w tym zakażeń inwazyjnych (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, zapalenia płuc z bakteriami) oraz zakażeń nieinwazyjnych (pozaszpitalnego zapalenia płuc bez bakterii, ostrego zapalenia ucha środkowego i zapalenia zatok). Wyróżnia się ponad 95 różnych serotypów, z których niektóre odpowiadają za zakażenia inwazyjne. Pneumokoki bardzo często kolonizują jamę nosowo-gardłową u dzieci w wieku poniżej 5 lat i przenoszone są drogą kropelkową. Głównym źródłem zakażenia osób dorosłych jest gardło dzieci.

Strategia zapobiegania zakażeniom pneumokokowym u dzieci

Strategia zapobiegania zakażeniom pneumokokowym u dzieci opiera się obecnie na podawaniu skoniugowanej szczepionki 13-walentnej (PCV13), (PREVENAR 13[®]):

- **wszystkim dzieciom w wieku poniżej 2 lat, w tym wcześniakom i niemowlętom z grupy podwyższonego ryzyka^{*} zakażeń pneumokokowych;**
- **dzieciom w wieku od 2 do 5 lat z obniżoną odpornością lub z grupy podwyższonego ryzyka¹ zakażeń pneumokokowych.**

Cykl szczepienia szczepionką PREVENAR 13[®] obejmuje pierwszą dawkę, której podanie zalecane jest w wieku 2 miesięcy, a następnie drugą dawkę w wieku 4 miesięcy i dawkę uzupełniającą podawaną w wieku 11 miesięcy.

Schematy szczepień ustalone w zależności od wieku dziecka określone są w kalendarzu szczepień i zaleceniach dotyczących szczepień.

Ponadto rozszerzony schemat szczepienia obejmujący 4 dawki PCV13 (po 2, 3 i 4 miesiącach, a następnie dawka uzupełniająca w wieku 11 miesięcy) zalecany jest w przypadku wcześniaków i niemowląt z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami.

W przypadku dzieci w wieku powyżej 2 lat o obniżonej odporności lub z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokowego z powodu choroby podstawowej zalecane jest również stosowanie schematu szczepienia obejmującego szczepionkę skoniugowaną 13-walentną i szczepionkę polisacharydową 23-walentną (zob. kalendarz szczepień i zalecenia dotyczące szczepień).

Szczepionki skoniugowane przeciw pneumokokom

We Francji pierwsza szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom zawierająca 7 serotypów, PREVENAR[®] (PCV7), została dopuszczona do obrotu w 2003 r. i zastąpiona w 2010 r. szczepionką skoniugowaną zawierającą 13 serotypów, PREVENAR 13[®] (PCV13).

Obecnie PREVENAR 13[®] jest jedyną szczepionką zalecaną we Francji do stosowania w celu szczepienia podstawowego i przypominającego przeciw zakażeniom pneumokokowymi u niemowląt.

SYNFLORIX[™] jest szczepionką przeciw pneumokokom, skoniugowaną, 10-walentną (PCV10) (zawierającą serotypy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), która w 2009 r. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Europie. Wskazanie do stosowania zawarte w aktualnej dokumentacji rejestracyjnej brzmi: „czynne uodparnianie przeciw chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus*

^{*} z powodu choroby podstawowej.

pneumoniae u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat”.

Tabela 1. Skład skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom

Szczepionki	Serotypy podstawowe	Serotypy dodatkowe		Białko nośnikowe
PREVENAR®* (PCV7)				Zmutowana toksyna błonicza CRM 197
SYNFLORIX™ (PCV10)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F		Białko nośnikowe D pochodzące z bezotczkowych szczepów <i>H. influenzae</i> (z wyjątkiem 18C, 19F) Toksoid tężcowy (18C) Toksoid błonicy (19F)
PREVENAR 13® (PCV13)		1, 5, 7F	3, 6A, 19A	Zmutowana toksyna błonicza CRM 197

* zakończenie komercjalizacji w 2010 r.

Schemat szczepień zgodnie z dokumentacją rejestracyjną szczepionki SYNFLORIX™ u **niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia:**

- Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki i dawkę uzupełniającą (3+1), z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka).
- Alternatywny schemat dawkowania obejmuje 2 dawki (2+1) w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt. 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 (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka).

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ PNEUMOKOKOWYCH

Wprowadzenie powszechnego szczepienia niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat do kalendarza szczepień znacząco zmieniło epidemiologię inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP).

Choć wprowadzenie szczepionki PREVENAR® (7-walentnej) w 2003 r. skutkowało znacznym zmniejszeniem częstości występowania IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi u dzieci, efekt ten został w istotnym stopniu zrekompensowany znacznym wzrostem częstości

występowania IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi, a zwłaszcza serotypami 19A, 7F i, w mniejszym stopniu, serotypem 1.

Zjawisko zastępowania serotypów szczepionkowych nieszczepionkowymi, którego główną przyczyną był serotyp 19A, doprowadziło do ogólnego wzrostu częstości występowania IChP między okresem sprzed szczepienia, czyli latami 2001/2002, a 2009 r. Dopiero zmiana kalendarza szczepień w 2010 r., zgodnie z którą zalecono stosowanie szczepionki PREVENAR 13[®] (13-walentnej) zawierającej 3 serotypy w największym stopniu biorące udział w zjawisku zastępowania (19A, 1 i 7F) zamiast szczepionki PREVENAR[®] (7-walentnej), umożliwiło odwrócenie tego trendu.

Od wprowadzenia szczepień szczepionką PREVENAR 13[®] u niemowląt na podstawie danych obejmujących okres do końca 2016 r. stwierdzono:

- **Zmniejszenie częstości występowania zakażeń inwazyjnych we wszystkich grupach wiekowych:** u noworodków i dzieci w wieku poniżej 2 lat (zasadniczy efekt bezpośredni), ale również w grupach wiekowych, których nie objęto szczepieniem (efekt pośredni), a szczególnie w przypadku osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat, co świadczy o **pośrednim i populacyjnym efekcie szczepień przez istotne ograniczenie nosicielstwa w jamie nosowo-gardłowej** szczepionkowych serotypów pneumokoków u zaszczepionych dzieci i przez zastępowanie ich serotypami zasadniczo mniej chorobotwórczymi;
- Modyfikację dystrybucji serotypów szczepów inwazyjnych charakteryzującą się:
 - » Istotnym ograniczeniem występowania serotypów szczepionkowych i wzrostem odsetka licznych i zróżnicowanych serotypów nieszczepionkowych, jednak **bez pojawienia się jednego lub kilku konkretnych serotypów czy uzyskania przez nie przewagi liczbowej;**
 - » **Zmniejszeniem odsetka pneumokoków o ograniczonej wrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe** w izolowanych aktualnie próbkach.
- Zmianę wieku wystąpienia IChP, która obecnie w ponad 90% przypadków stwierdzana jest u osób w wieku powyżej 5 lat;
- W odniesieniu do zdrowia publicznego **wpływ szczepienia na nosicielstwo różnych serotypów stał się głównym punktem zagadnienia dotyczącego pneumokoków.**

DOSTĘPNE DANE DOTYCZĄCE SZCZEPIONKI SYNFLORIX™

Istotny rozwój kliniczny i szerokie doświadczenie w stosowaniu

Szczepionka SYNFLORIX™ była przedmiotem istotnego programu rozwoju klinicznego i jest stosowana od 2010 r. w wielu krajach, zwłaszcza w Ameryce Łacińskiej, w ramach obowiązujących programów szczepień niemowląt. W Europie w niektórych krajach podjęto decyzję o wyłącznym stosowaniu PCV-13 lub PCV-10, podczas gdy w innych zalecane jest równoległe stosowanie obu tych szczepionek.

Szczepionka SYNFLORIX™ – wykazała skuteczność w odniesieniu do zakażeń pneumokokowych

Wykazana skuteczność przeciw serotypom szczepionkowym

- Szczepionka SYNFLORIX™ indukuje odpowiedź immunologiczną powyżej progu ochrony populacyjnej w odniesieniu do serotypów szczepionkowych, podobną do odpowiedzi obserwowanej w przypadku innych szczepionek przeciw pneumokokom;
- Jednak miana przeciwciał otrzymywane po zastosowaniu szczepionki SYNFLORIX™ są niższe niż miana przeciwciał obserwowane po podaniu szczepionki PREVENAR® dla wszystkich serotypów szczepionkowych, z wyjątkiem serotypu 19F, i niższe niż te otrzymane po zastosowaniu szczepionki PREVENAR 13® dla większości serotypów szczepionkowych, jak również serotypów 19A i 6A (przeprowadzono niewiele badań w porównaniu do badań dotyczących szczepionki PREVENAR 13®).
- Wykazano skuteczność kliniczną szczepionki w odniesieniu do IChP i zapalenia płuc spowodowanych serotypami szczepionkowymi.

Więcej informacji na temat ochrony krzyżowej

- W badaniach immunogenności i badaniach obserwacyjnych (o różnej skali) zaobserwowano pewien stopień ochrony krzyżowej (skuteczność w odniesieniu do serotypów nieszczepionkowych) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Jednak nie są dostępne dowody na skuteczność kliniczną w przypadku IChP wywołanej zakażeniem serotypem 19A uzyskane w badaniach klinicznych ani dane dotyczące skuteczności w zakresie ochrony krzyżowej przed nosicielstwem w jamie nosowo-gardłowej.
- Dane z nadzoru epidemiologicznego w krajach, które wprowadziły PCV-10, potwierdzają skuteczność szczepionki SYNFLORIX™ i znaczne obniżenie częstości występowania IChP wywoływanej serotypami szczepionkowymi u dzieci poniżej 5. roku życia. Dane te potwierdzają jednak bardzo ograniczony wpływ szczepienia PCV-10 na nabywanie nosicielstwa w jamie nosowo-gardłowej serotypu 19A i zmniejszenie częstości występowania IChP wywoływanej przez serotyp 19A u osób w wieku powyżej 65 lat.

Profil bezpieczeństwa szczepionki SYNFLORIX™ jest porównywalny do profilu innych szczepionek przeciw pneumokokom.

WHO uznaje zasadniczy wpływ obu skoniugowanych szczepionek na przypadki zapalenia płuc, IChP wywołanej przez szczepy szczepionkowe i nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej. WHO podkreśla również dodatkowe korzyści zapewniane przez 13-walentną szczepionkę skoniugowaną w sytuacji, w której udział chorób przypisywanych serotypowi 19A lub serotypowi 6C jest istotny, jak miało to miejsce we Francji przed wprowadzeniem szczepionki PREVENAR 13[®], ponieważ ten serotyp w latach 2007-2009 odpowiadał nawet za 26,5% przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat i 14,9% tych zakażeń u osób w dowolnym wieku.

POZYCJA SZCZEPIONKI SYNFLORIX™ W AKTUALNEJ STRATEGII SZCZEPIENIA PRZECIW PNEUMOKOKOM U DZIECI

Chociaż istnieje zainteresowanie rozszerzeniem oferty szczepionek przeciw pneumokokom wskazanych do stosowania u dzieci, zarówno z punktu widzenia konkurencji, jak również w celu uniknięcia potencjalnych problemów związanych z niedostateczną podażą lub brakiem dostępności szczepionek, w opinii HAS francuskie i międzynarodowe dane epidemiologiczne **obecnie nie uzasadniają** stosowania szczepionki SYNFLORIX™ w ramach strategii zapobiegania zakażeniom pneumokokowym w konkretnym kontekście francuskim.

HAS nie popiera włączenia szczepionki SYNFLORIX™ do kalendarza szczepień we Francji

- Teoretyczne pokrycie serotypów pneumokoka przez szczepionkę SYNFLORIX™ w zakresie IChP w przybliżeniu odpowiada pokryciu zapewnianemu przez szczepionkę PREVENAR[®], jednak pozostaje niższy o ponad 10% od pokrycia przez szczepionkę PREVENAR 13[®] w większości grup wiekowych w 2016 r.;
- Utrzymywanie się zarówno nosicielstwa serotypu 19A, jak i częstości występowania IChP powodowanej przez ten serotyp, który jest serotypem wysoce abitybioopornym i główną przyczyną zjawiska zastępowania serotypu zaobserwowanego we Francji po szczepieniu szczepionką PCV7, uzasadnia zwrócenie szczególnej uwagi na potencjalny wpływ PCV10 na ten serotyp i ryzyko jego ponownego pojawienia się we Francji;
- W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności klinicznej szczepionki SYNFLORIX™ w odniesieniu do IChP spowodowanej nieszczepionkowym serotypem 19A ani skuteczności w zakresie nosicielstwa tego serotypu w jamie nosowo-gardłowej w kontekście ochrony krzyżowej.
- W krajach, w których wprowadzono szczepionkę SYNFLORIX™, dane potwierdzają bardzo ograniczony wpływ szczepienia zarówno w zakresie nabycia nosicielstwa serotypu

19A w jamie nosowo-gardłowej, jak i ograniczenia częstości występowania IChP spowodowanej serotypem 19A u osób w wieku powyżej 65 lat, które obecnie stanowią populację najbardziej dotkniętą zakażeniami pneumokokowymi.

W związku z tym HAS uznaje, **że nie ma potrzeby włączenia szczepień z użyciem szczepionki SYNFLORIX™ do strategii zapobiegania inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym u dzieci we Francji.**

Stanowisko to może jednak zostać poddane ponownej ocenie w odniesieniu do **czasowego stosowania, w wyjątkowych sytuacjach, szczególnie w przypadku niedostatecznej podaży lub braku dostępności** szczepionki PREVENAR 13®, która pozostaje jedyną szczepionką przeciw pneumokokom zalecaną u niemowląt.



Niniejszy dokument przedstawia najistotniejsze punkty zaleceń dotyczących szczepień –
Pozycja szczepionki SYNFLORIX™ w strategii szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym u dzieci w wieku poniżej 5 lat – luty 2018 r.

Z pełną treścią zaleceń i ich naukowym uzasadnieniem można zapoznać się na stronie

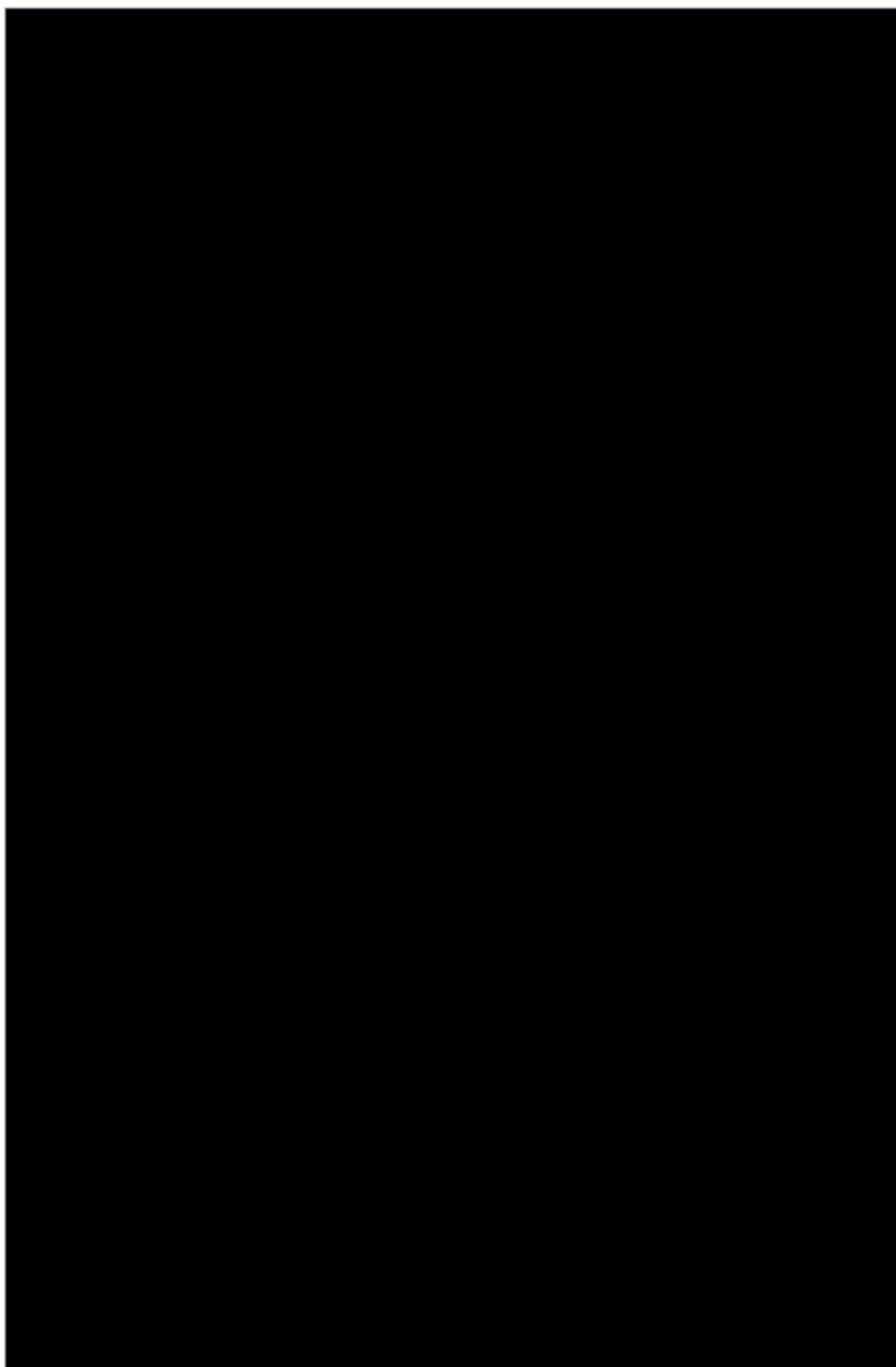
www.has-sante.fr

© Francuski Urząd ds. Zdrowia, luty 2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



8.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)¹⁵²

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 17.11.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.6, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010-2018 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).....	21
Ryc. 2 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010-2018 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).....	22
Ryc. 3 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).....	27
Ryc. 4 Liczba przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).....	27
Ryc. 5 Liczba przypadków posocznicy pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2018 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).....	28
Ryc. 6 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2018 roku (n=1037, dla 15 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 4).....	29
Ryc. 7 Udział pacjentów w wieku 50+ i 65+ lat w całkowitej liczbie pneumokokowych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce w latach 2005-2017 wg danych PZH (Źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).....	29
Ryc. 8 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2018 (zakażenia ze znanym zejściem, n=603/1037; 58%) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 21).....	30
Ryc. 9 Serotypy izolatów <i>S. pneumoniae</i> odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2018 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=240) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 22).....	30
Ryc. 10 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2018 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=1037; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 9).....	31
Ryc. 11 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 8).....	32
Ryc. 12 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP < 5 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=80) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 10).....	33
Ryc. 13 Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2009-2018 (n=576; NVT - serotypy nieszczepionkowe) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 11).....	33
Ryc. 14 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP <2 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=32) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 13).....	34
Ryc. 15 Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <2 r.ż. (n=221) w Polsce w latach 2012-2018 (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 15).....	34
Ryc. 16 Zakażenia <i>S. pneumoniae</i> o serotypie 3 u polskich dzieci w latach 2011-2018 (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 17).....	35

Ryc. 17 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 12).....	36
Ryc. 18 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <5 r.ż. w Polsce w latach 2006-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).	36
Ryc. 19 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 16).....	37
Ryc. 20 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż. w Polsce w latach 2009-2018 (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).	37
Ryc. 21 Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 u dzieci <2 r.ż., <5 r.ż. oraz w populacji ogólnej w Polsce w 2018 roku (na podstawie antygenów zawartych w szczepionce i wyników serotypowania KOROUN) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 20).	38
Ryc. 22 Odsetki izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2018 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 23).	39
Ryc. 23 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu <i>S. pneumoniae</i> w Polsce w 2018 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 24).....	39
Ryc. 24 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) u dzieci < 5 r.ż. w Polsce w 2018 roku (n=71) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 26).	40
Ryc. 25 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) u dzieci < 5 r.ż. w Polsce w latach 2014-2018 roku (Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KOROUN).....	40
Ryc. 26 Programy powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci w Europie (stan na listopad 2019 r.; Źródło: opracowanie własne na podstawie Woźniak 2018Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. i aktualnych danych dostarczonych przez firmę Pfizer).	70
Ryc. 27 Krajowe programy szczepień przeciwko pneumokokom na świecie (stan na sierpień 2019 r.; Źródło: materiały Pfizer Polska).	84

Spis tabel

Tab. 1 Odsetek pięciu najbardziej rozpowszechnionych serotypów <i>S. pneumoniae</i> w potwierdzonych przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej według grup wiekowych w Europie w roku 2017.	17
Tab. 2 Publikacje Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dotyczące <i>Streptococcus pneumoniae</i>	23
Tab. 3. Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia PCV-13 u dzieci w wieku 6-18 lat (wytyczne ACIP 2013).	50
Tab. 4. Zalecany schemat szczepienia rutynowego dla 13-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV-13) u niemowląt i dzieci, które nie otrzymały wcześniejszej dawki 7-walentnej szczepionki (PCV-7) lub PCV-13, podział według wieku podania pierwszej dawki (wytyczne ACIP 2010).	50
Tab. 5. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci z populacji ogólnej wg wytycznych praktyki klinicznej - posumowanie.	52
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13 [®] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.	56
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	58
Tab. 8 Punktacja uzyskana przez szczepionki Prevenar 13 oraz Synflorix w ramach przetargów na szczepionkę do PSO w latach 2017 i 2018 (Źródło: Zakład Zamówień Publicznych przy MZ).	68
Tab. 9 Koszt zakupu szczepionek przeciwko pneumokokom w latach 2017-2018.	68
Tab. 10 Programy powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci i dorosłych w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na listopad 2019 r.; Źródła: Pfizer Polska, Woźniak 2018 ⁷³ z aktualizacjami).	71
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.	88
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ opinie/ rekomendacje AOTMiT dotyczące 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13 [®]).	90
Tab. 13 Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ opinie/ rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych.	91
Tab. 14 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane od 2010 roku - numery opinii oraz liczba rekomendacji w roku (Źródło: opracowanie Podmiotu Odpowiedzialnego na podstawie informacji dostępnych na stronie AOTMiT).*	92
Tab. 15. Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród dzieci wydane w 2018 i 2019 roku.	93
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13 [®]).	95
Tab. 17 Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.	99

Tab. 18. Działania niepożądane szczepionki Prevenar® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	102
Tab. 19 Charakterystyka komparatora ocenianej technologii w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.....	102
Tab. 20 Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.	103
Tab. 21 Działania niepożądane szczepionki Synflorix® raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.....	106
Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	112
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	113

Piśmiennictwo

- ¹ Portal Szczepienie.info; Szczepionki przeciw zakażeniom pneumokokowym. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/2/#czym-jest-zakazenie-pneumokokowe> [dostęp: 08.11.2019]
- ² McIntosh ED. Treatment and prevention strategies to combat pediatric pneumococcal meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(5):739-50.
- ³ Talarek E, Duszczyk E. Prophylaxis of pneumococcal infections in elderly people. strona internetowa: zakazenie.org.pl
- ⁴ Materiały dostarczone przez zleceniodawcę: Prevenar 13 Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein), Adsorbed. Pediatric Value Dossier Version 2.1. March 2013
- ⁵ Szczepionka przeciw pneumokokom. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> [dostęp: 12.11.2019]
- ⁶ Szczepienia.info. Szczepionka przeciw pneumokokom. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/6/?print-version> [dostęp: 12.11.2019]
- ⁷ Schnappauf C. et al: Invasive pneumococcal diseases in children and adolescents- a single centre experience. *BMC Research Notes* 2014,7:145. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/145>; [dostęp: 12.11.2019]
- ⁸ Stockmann C et al.: Pneumococcal Meningitis in Children: Epidemiology, Serotypes, and Outcomes From 1997-2010 in Utah. *Pediatrics* 2013;132:421-8.
- ⁹ CDC. Pneumococcal Disease. Clinical Features. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/clinical-features.html> [dostęp: 12.11.2019]
- ¹⁰ Szczepienia.pl, Choroby powodowane przez pneumokoki. <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/choroby-powodowane-przez-pneumokoki/posocznica/> [dostęp: 12.11.2019]
- ¹¹ Tan TQ. Pediatric Invasive Pneumococcal Disease in the United States in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(3):409-19;
- ¹² Brouwer C et al. The impact of recurrent acute otitis media on the quality of children and their caregivers. *Clin. Otolaryngol.* 2005;30:258-65.
- ¹³ Ramakrishnan K, Sparks RA, Erryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician* 2007;76(11):1650-8.
- ¹⁴ Duszczyk E., Talarek, E., Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób starszych, *Zakazenia* 2008,4.
- ¹⁵ Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol.* 1993;50(6):575-81.
- ¹⁶ Bedford H, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323(7312):533-6.
- ¹⁷ Moore MR, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis*, 2008;197(7):1016-27.
- ¹⁸ Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):188-95.
- ¹⁹ File TM. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med.* 2004;117(Suppl 3A):39S-50S.
- ²⁰ Hak E, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med.* 2008;66(9):378-83.
- ²¹ Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.* 2002;36:20s-27s.
- ²² Sherpa TY, Lea HL. Pneumococcal Vaccination in Adults. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7(3):211-17.
- ²³ Harat R, Alexander RM, Gray S et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanów County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84:95-103.
- ²⁴ Patrzałek M, Albrecht P, Sobczynski M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in

children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; DOI 10.1007/s10096-010-0928-9.

²⁵ Patrzalek M, Kotowska M, Goryński P, Albrecht P. Indirect effects of a 7 year PCV7/PCV13 mass vaccination program in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. *Curr Med Res Opin* 2016;32:397-403.

²⁶ Górka-Kot A, Greenberg D, Gastoł K, Zieliński a, Givon-Lavi N. Characterization of Acute Otitis Media Otopathogens Before the Introduction of the Pneumococcal Conjugated Vaccine into the National Immunization Program in Poland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;127:109666.

²⁷ Bhetwal N, McConaghy JR. The evaluation and treatment of children with acute otitis media. *Prim Care* 2007;34(1):59-70.

²⁸ Ceyhan M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1089-96.

²⁹ Weycker D, Richardson E, Oster G. Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs. *Am J Manag Care* 2000;6(10 Suppl):S526-35.

³⁰ World Health Organization. Weekly epidemiological record. No 8, 2019, 94, 85-104.

³¹ World Health Organization. Pneumococcal disease. <http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/> [dostęp: 13.11.2019]

³² Portal Szczepienie.info; Szczepionki przeciw zakażeniom pneumokokowym. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/3/#gdzie-i-jak-czesto-zakazenia-pneumokokowe-wystepuja-na-swiecie> [dostęp: 13.11.2019]

³³ Portal Szczepienie.info; Szczepionki przeciw zakażeniom pneumokokowym. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/2/#czym-jest-zakazenie-pneumokokowe> [dostęp:13.11.2019]

³⁴ Wahl B, 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 Global Health*. 2018;6(7):e744-57.

³⁵ Isaacman DJ, et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e197-209.

³⁶ Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531-67.

³⁷ Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. European Center for Diseases Prevention and Control. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf [dostęp: 13.11.2019]

³⁸ Biuletyny roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp 20.11.2019]

³⁹ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2018 ROKU. Podstawowe tablice robocze - wstępne dane. Stan w dniu 03.04.2019. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Ch_2018_Wstepne_dane.pdf [dostęp 20.11.2019]

⁴⁰ Skoczyńska A, Hryniewicz W. Raport z działalności Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego za lata 1997-98. *Mikrobiologia Medycyna* 1999; 19: 45-48.

⁴¹ Hryniewicz W, Skoczyńska A, Klarowicz A, Grzesiowski P. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. Raport z działalności za lata 1997-99. Centralne Laboratorium Surowic i Szczepionek, Warszawa 2000.

⁴² Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). <http://koroun.edu.pl/koroun/czym-sie-zajmujemy/> [dostęp 21.11.2019]

⁴³ Hryniewicz W., Jackowska T., Skoczyńska A. Program BInet jako wymóg nowoczesnej polityki zdrowotnej. *Med Wieku Rozwoj* 2010; 14:211-217.

⁴⁴ Skoczyńska A., Hryniewicz W., Ronkiewicz P., Kuch A. BINet - sieć monitorowania inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2012, 9: 389-395.

⁴⁵ Minister Zdrowia. Program Zdrowotny PN. „NARODOWY PROGRAM OCHRONY ANTYBIOTYKÓW” MODUŁ I: „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2014-2015”. Warszawa 2014. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/06/Program-Antybiotyki-Modul-I.doc> [dostęp 20.11.2019]

⁴⁶ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w latach 2006-2011. Warszawa, 05.07.2012. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP-17-07-2012.pdf> [dostęp 20.11.2019]

⁴⁷ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w latach 2008-2012. Wybrane dane KOROUN. Warszawa, 16.11.2013. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHPdlaMZ16-11-2013.pdf> [dostęp 20.11.2019]

⁴⁸ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2013 roku. Wybrane dane KOROUN. Warszawa, 31.03.2014. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP1203.pdf> [dostęp 20.11.2019]

⁴⁹ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2014 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 24.03.2016. http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP_2014.pdf [dostęp 20.11.2019]

⁵⁰ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2015 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 29.07.2016. http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP_2015.pdf [dostęp 20.11.2019]

⁵¹ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (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 20.11.2019]

⁵² Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (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 20.11.2019]

⁵³ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 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 20.11.2019]

⁵⁴ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. SZCZEPIENIA OCHRONNE W POLSCE W 2018 ROKU. Podstawowe tablice robocze - wstępne dane. Warszawa, 17.05.2019. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2018/Sz_2018_Wstepne_dane.pdf [dostęp 20.11.2019]

⁵⁵ Pai R, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1988-95.

⁵⁶ [Szczepienie.pl. Metody leczenia chorób.](https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/leczenie/metody-leczenia-chorob/) <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/leczenie/metody-leczenia-chorob/> [dostęp: 13.11.2019]

⁵⁷ Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=79> [dostęp: 13.11.2019]

- ⁵⁸ Centres for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. Diagnosis and Treatment. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/diagnosis-treatment.html> [dostęp: 13.11.2019]
- ⁵⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Disease factsheet about pneumococcal disease, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts> [dostęp: 13.11.2019]
- ⁶⁰ Infection Disease Advisor. Streptococcus pneumoniae, 2017. <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/streptococcus-pneumoniae/> [dostęp: 14.11.2019]
- ⁶¹ NICE. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children: draft full guideline for consultation, 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102/documents/bacterial-meningitis-and-meningococcal-septicaemia-in-children-draft-nice-guideline-for-consultation2> [dostęp: 13.11.2019]
- ⁶² <http://wayback.archiveit.org/7993/20170723031322/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201741.htm> [dostęp: 15.11.2019]
- ⁶³ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Komunikat głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 [dostęp: 14.11.2019]
- ⁶⁴ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. 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: 14.11.2019]
- ⁶⁵ Polskie Towarzystwo Pediatryczne. Zarząd Główny. Prezes ZG PTP prof. Dr hab. Jarosław Peregud-Pogorzelski. Rekomendacja Zarządu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego w związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku dotyczących zakupu szczepionki przeciwko pneumokokom. Dokument skierowany do Ministra Zdrowia RP. PTP/37/2019. Szczecin, 18.10.2019. <https://ptp.edu.pl/wiadomosci/stanowiska/325-pismo-ntp-37-2019> [dostęp: 03.12.2019]
- ⁶⁶ [REDACTED]
- ⁶⁷ Collins A I wsp. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 July ; 103(4): F391-F394.
- ⁶⁸ Segura-Cervantes E I wsp. Inflammatory Response in Preterm and Very Preterm Newborns with Sepsis. Mediators Inflamm. 2016;2016:6740827.
- ⁶⁹ Modi BP i wsp. Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM). Mol Genet Genomic Med. 2017 Nov;5(6):720-729.
- ⁷⁰ <http://koroun.edu.pl/pdf/ICHP1203.pdf>
- ⁷¹ Vesikari T i wsp. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. Pediatr Infect Dis J, 2009,28:S66-7650.
- ⁷² Szenborn L I wsp. Immunogenicity, safety and reactogenicity of the pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in 2 - 17 -years- old children with asplenia or splenic dysfunction: A phase 3 study. Vaccine, 2017;35(40):5331-5338.
- ⁷³ Sirima SB et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-type able Haemophilus Influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered to children with sickle cell disease between 8 weeks and 2 years of age: A Phase III, Open, Controlled Study. Pediatr Infect Dis J. 2016 Dec 27. doi: 10.1097/INF.0000000000001518.
- ⁷⁴ Chowers M in wsp. Invasive pneumococcal disease (IPD) in HIV infected patients in Israel since the introduction of pneumococcal conjugated vaccines (PCV): Analysis of a nationwide surveillance study, 2009-2014. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jan 2;13(1):216-219..
- ⁷⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(RR-11):1-18.

⁷⁶ Glesby MJ I wsp. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis.* 2015 Jul 1;212(1):18-27. doi: 10.1093/infdis/jiu631. Epub 2014 Nov 13.

⁷⁷ Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). September 4, 2015 / 64(34):944-947.

⁷⁸ Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PZEPSO). Bernatowska E, Jackowska T, Helwich E, Bręborowicz A, Wysocki J, Ko-nior R, Grzesiowski P. 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. Wprowadzenie szczepień przeciwko grypie u dzieci z grupy ryzyka do lat 5. Analiza przypadków. *Pediatrics.* 2018, (2), 14-17.

⁸⁰ Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017r. w sprawie wyboru szczepionki do powszechnego, bezpłatnego szczepienia 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: 15.11.2019]

⁸¹ Opinia Grupy Ekspertów na temat skuteczności szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Warszawa, 2016.

<http://parasoldlazycia.org/dla-mediow/grupa-na-rzecz-programu-szczepien-ochronnych/rok-2016-szczepienia-ochronne-przeciwko-streptococcus-pneumoniae-u-dzieci/> [dostęp: 14.11.2019]

⁸² Pneumococcal conjugate vaccine review of impact evidence (PRIME): summary of findings from systematic review, October 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1, accessed July 2018).

⁸³ Centres for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases, 2017.

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html> [dostęp: 15.11.2019]

⁸⁴ Centres for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases. Pneumococcal Vaccine Recommendations.

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html> [dostęp: 15.11.2019]

⁸⁵ CDC. Preventing of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59 (No. RR-11),1-18.

⁸⁶ Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(25):521-4.

⁸⁷ <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/92420,szczepienie-przeciwko-pneumokokom-u-dzieci-w-wieku-6-18-lat-z-niedoborami-odpornosci> [dostęp: 03.12.2019]

⁸⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13[®]. https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/prevenar13_ild_annexes_text_revision_01.2019_a_pproved_12.06.2019.pdf [dostęp: 31.10.2019]

⁸⁹ PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH NA ROK 2008, Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 20 marca 2008 r. w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2008 r.

⁹⁰ PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH NA ROK 2009, Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 1 kwietnia 2009 r.

⁹¹ KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 16 października 2015 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016.

⁹² Dane firmy Pfizer Polska. Okres: sierpień 2012 - grudzień 2016.

⁹³ Wyniki przetargu na szczepionkę przeciwko pneumokokom na 2017 rok. <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/153571,przetarg-na-szczepionke-przeciwko-pneumokokom-rozstrzygniety> [dostęp: 15.11.2019]

⁹⁴ Wyniki przetargu na szczepionkę przeciwko pneumokokom na 2018 rok. <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/176895,rozstrzygnieto-przetarg-na-szczepionke-przeciwko-pneumokokom> [dostęp: 15.11.2019]

⁹⁵ <http://www.zzpprzyz.mz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci/> [dostęp: 03.12.2019]

⁹⁶ <http://www.zzpprzyz.mz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-postepowanie-znak-zzp-189-18/> [dostęp: 03.12.2019]

⁹⁷ Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.

<https://www.zzpprzyz.mz.pl/?s=pneumo&procedureChar=&dateFrom=&dateTo=&searchFor=przetargi> [dostęp: 18.11.2019]

⁹⁸ <https://www.politykazdrowotna.com/33085,pneumokoki-1246-tys-szczepionek-zaraz-skonczy-sie-termin-waznosci> [dostęp: 03.12.2019]

⁹⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zaszczep-swoje-dziecko-przeciwko-pneumokokom-bezplatnie> [dostęp: 03.12.2019]

¹⁰⁰ <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/187093,wiosna-bez-pneumokokow-125-tys-dzieci-zakwalifikowanych-do-szczepienia> [dostęp: 03.12.2019]

¹⁰¹ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2018

¹⁰² E. Bernatowska i wsp. Zmiany w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2018. Szczepionka PCV13 dostępna dla dzieci z grup ryzyka. Standardy Medyczne Pediatria. 2018-04-30.

¹⁰³ Dane przekazane do Whioskodawcy.

¹⁰⁴ Belgian Superior Health Council (SHC). Źródło: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants_.pdf [dostęp: 04.12.2019]

¹⁰⁵ Letter vaccinators Flanders-vaccinaanbod_EN_6-26-2019 https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinaanbod%2020190502_0.pdf [dostęp: 06.12.2019]

¹⁰⁶ Wallonia Notification Letter - Letter of information to vaccinators - Vaccination Program news - June 2019. https://www.ccref.org/e-vax/LettreInformationActualite%3C3%A9sProgrammeVaccination_juin2019.pdf [dostęp: 06.12.2019]

¹⁰⁷ Danish Health Authority Technical Assessment—September 2018.

¹⁰⁸ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Meeting minutes. February 1, 2017. <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/04/3d9769b85796db91fb8ec14df1c0f790ca08fc76.pdf> [dostęp: 06.12.2019]

¹⁰⁹ Źródło: <https://www.diavgeia.gov.gr/decision/view/6%CE%A7%CE%982465%CE%A6%CE%A5%CE%9F-%CE%9A0%CE%9C> [dostęp: 06.12.2019]

¹¹⁰ Desai S, McGeer A, Quach-Thanh C, Elliott D; approved by NACI.. Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood: An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) [†]. Can Commun Dis Rep. 2010;36(ACS-12):1-21. Published 2010 Nov 23.

¹¹¹ CHP https://www.chp.gov.hk/files/pdf/recommendations_on_the_use_of_13valent_pneumococcal_conjugate_vaccine_in_cip_r.pdf [dostęp: 06.12.2019]

¹¹² IDAC <https://www.health.gov.il/Services/Committee/IDAC/Documents/cmvl9012016.pdf> [dostęp: 06.12.2019]

¹¹³ ALAPE. http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado_vacunaneumococo.pdf [dostęp 06.11.2019]

¹¹⁴ Ustawa z dnia 6 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U.2019 poz.1239. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001239/T/D20191239L.pdf> [dostęp: 08.11.2019]

¹¹⁵ Ministerstwo Zdrowia. Rodzaje i zasady finansowania szczepień ochronnych. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b13511&ms=351&ml=pl&mi=356&mx=0&ma=362> [dostęp: 08.11.2019]

¹¹⁶ Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20042102135/T/D20042135L.pdf> [dostęp: 08.11.2019]

¹¹⁷ Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®].

¹¹⁸ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom (kod EAN: 5909990737420) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.

¹¹⁹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Synflorix (EAN 5909990678075) 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).

¹²⁰ Rekomendacja nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix[®].

¹²¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=pneumo&searchphrase=all&limitstart=0> [dostęp: 08.11.2019]

¹²² Analiza samorządowych programów zdrowotnych w Polsce. Koperny M, Kargul A. Programy szczepień przeciwko pneumokokom. 2015. <https://www.mp.pl/szczepienia/specjalne/122512,programy-szczepien-przeciwko-pneumokokom> [dostęp 04.11.2019]

¹²³ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 52/2019 z dnia 19 kwietnia 2019 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Gminie Miasto Szczecin w 2019 roku”

¹²⁴ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 85/2019 z dnia 12 lipca 2019 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program zdrowotny na rok 2019 dotyczący szczepień profilaktycznych dzieci zamieszkałych na terenie gminy Mastów przeciwko bakteriom pneumokokowym”.

¹²⁵ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 40/2018 z dnia 21 marca 2018 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Gminny program szczepień profilaktycznych przeciwko pneumokokom na lata 2018- 2019” realizowany przez miasto Lubawa

¹²⁶ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 70/2018 z dnia 26 kwietnia 2018 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych w Łodzi na lata 2018-2020” realizowany przez miasto Łódź.

¹²⁷ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr 112/2018 z dnia 18 czerwca 2018 r. o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program polityki zdrowotnej w zakresie zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Gminie Grębocice w roku 2018”

¹²⁸ Haute Autorité de Santé (HAS, Francja). PREVENAR 13 0.5 ml, suspension for injection pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Transparency Committee. 10 March 2010. Źródło: <http://www.has-sante.fr>

¹²⁹ Haut Conseil de la santé publique. Relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. 11 décembre 2009. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf [dostęp: 05.11.2019]

- ¹³⁰ Haute Autorite de Sante. Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Mars 2018. https://www.has-sante.fr/portail/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 [dostęp: 03.12.2019]
- ¹³¹ Public Summary Document, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pb-acmeetings/psd/2010-07/Pneumococcal_PREVENAR-13_PSD_Wyeth.pdf [dostęp: 05.11.2019]
- ¹³² Australian Government Department of Health (PBS, Australia). <http://www.pbs.gov.au/pbs/home;jsessionid=eesc3u1o96d12n3shxa2uojw>
- ¹³³ PHARMAC, Nowa Zelandia <https://www.pharmac.govt.nz/>
- ¹³⁴ <https://www.pharmac.govt.nz/assets/consultation-2013-11-06-immunisation-schedule-changes.pdf> [dostęp: 06.11.2019]
- ¹³⁵ Rozporządzenie 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
- ¹³⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- ¹³⁷ Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia.info. PZH, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/4/#jakie-rodzaje-szczepionek-przeciw-pneumokokom-sa-dostepne-w-polsce> [dostęp: 15.11.2019]
- ¹³⁸ Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia.info. PZH, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> [dostęp: 15.11.2019]
- ¹³⁹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Pneumo 23. <http://pub.rejestrwymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7950> [dostęp: 03.12.2019]
- ¹⁴⁰ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Pneumovax 23. <http://pub.rejestrwymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21888> [dostęp: 03.12.2019]
- ¹⁴¹ European Medicines Agency. Assessment Report for Prevenar13[®]. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/001104. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevenar-13-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 15.11.2019]
- ¹⁴² World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Recommendation to Assure the Quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, 19 to 23 October 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf [dostęp: 15.11.2019]
- ¹⁴³ European Medicines Agency. Assessment Report for Synflorix[®]. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 15.11.2019]
- ¹⁴⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar[®].
- ¹⁴⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix[®]. https://pl.gsk.com/media/793114/synflorix-druki-pl-22_11_2018.pdf [dostęp: 05.11.2019]
- ¹⁴⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- ¹⁴⁷ World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Sixtieth report. WHO technical report series ; no. 977. Źródło: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_977_60th_report.pdf?ua=1 [dostęp: 14.10.2019]
- ¹⁴⁸ Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular poly-saccharide antibodies. Vaccine. 2007 May 10;25(19):3816-26.

¹⁴⁹ Poolman JT, Frasch CE, Kayhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:134-42.

¹⁵⁰ Karczyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. <http://www.termedia.pl/>, dostęp: 14.10.2019.

¹⁵¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/synthese_place_de_synflo-rix_dans_la_strategie_vaccinale_contre_les_infections_a_pneumocoques_chez_lenfant_age_de_moins_de_5_.pdf [dostęp 20.10.2019]

¹⁵² Rozporządzenie 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