



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Raport na potrzeby przygotowania rekomendacji
dotyczącej wyboru szczepionki przeciw
zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*
do stosowania w ramach Programu Szczepień
Ochronnych**

Nr: OT.4320.17.2019

Data ukończenia: 28 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Pfizer Polska Sp. z o.o. lub GSK Services Sp. z o. o. Polska.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o. lub GSK Services Sp. z o. o. Polska.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz GSK Services Sp. z o. o. Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz GSK Services Sp. z o. o. Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.13 30 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., , poz. 419z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o. oraz GSK Services Sp. z o. o. Polska

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AOTMIT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWB	Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CUA	Analiza użyteczności-kosztów
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Centre for Disease Prevention and Control)
EEA	Europejski Obszar Gospodarczy (ang. European Economic Area)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	Europejska Agencja Leków
FDA	Food and Drug Administration
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GMC	Średnie geometryczne stężenie
GMT	Średnia geometryczna miana
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IchP	Inwazyjna choroba pneumokokowa
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	Istotnie statystycznie
ITT	Grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KORUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. number needed to treat)
NOP	Niepożądane odczyny poszczepienne
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OPA	Test opsonofagocytozy
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy

OZUŚ	Ostre zapalenie ucha środkowego
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	Łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PCV-7	7-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PCV-10	10-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PCV-13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyka
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESSy	Europejski systemu nadzoru chorób zakaźnych (ang. the European Surveillance System)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dz. U. Z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa organizacja zdrowia (ang. world health organization)
Podmiot odpowiedzialny	Podmiot odpowiedzialny w rozumieniu art. 2 pkt 16 ustawy o refundacji
ZP	Zapalenie płuc
ZOMR	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZUŚ	Zapalenie ucha środkowego
ZZP	Zakład Zamówień Publicznych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologie oceniane	10
3.1.1. Charakterystyka ocenianych technologii	10
3.1.2. Status rejestracyjny ocenianych technologii	11
3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.4. Aktualny sposób finansowania	13
3.1.5. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	15
3.2. Problem zdrowotny	18
3.2.1. Epidemiologia zakażeń <i>S. pneumoniae</i>	19
3.2.1.1. Epidemiologia zakażeń <i>S. pneumoniae</i> w Europie	20
3.2.1.2. Epidemiologia zakażeń <i>S.pneumoniae</i> w Polsce	25
3.2.1.3. Komentarz analityków Agencji	32
3.3. Rekomendacje i opinie ekspertów	34
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	34
3.3.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
3.3.3. Opinie ekspertów	37
4. Analiza kliniczna	43
4.1. Ocena metodyki przedłożonych przeglądów systematycznych	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	47
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądów	47
4.1.3.1. Charakterystyka wybranych badań	48
4.1.3.2. Ocena jakości wybranych badań eksperymentalnych	50
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	52
4.2.1. Analiza skuteczności	52
4.2.1.1. Wyniki oceny immunologicznej z badań eksperymentalnych	52
4.2.1.2. Porównanie schematów szczepień 3+1 oraz 2+1 w badaniach eksperymentalnych	56
4.2.1.3. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej względem IChP	57
4.2.2. Analiza bezpieczeństwa	69
4.3. Komentarz Agencji	74
5. Ocena analizy ekonomicznej	77

5.1.	Przedstawienie metodyki analiz ekonomicznych podmiotów odpowiedzialnych	77
5.1.1.	Opis i struktura modeli przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne	77
5.1.2.	Podsumowanie założeń i danych wejściowych obu modeli	80
5.2.	Wyniki analiz ekonomicznych podmiotów odpowiedzialnych	82
5.2.1.	Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Synflorix	83
5.2.2.	Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13	84
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	85
5.2.3.1.	Wyniki analizy wrażliwości AE Synflorix	85
5.2.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości AE Prevenar13	86
5.2.4.	Ograniczenia modeli	86
5.2.5.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	87
5.3.	Komentarz Agencji	88
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	89
6.1.	Przedstawienie metodyki analiz wpływu na budżet przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne	89
6.1.1.	Opis analiz wpływu na budżet	89
6.1.2.	Dane wejściowe uwzględnione w analizach	90
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet dla produktu Synflorix	91
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet dla produktu Prevenar13	94
6.4.	Ocena modeli podmiotów odpowiedzialnych	98
6.5.	Komentarz Agencji	99
7.	Kluczowe informacje i wnioski	100
8.	Źródła	104
9.	Załączniki	108

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	29.08.2019
i znak pisma zlecającego	ZPŚ.078.216.2019.JK
Data wpłynięcia uzupełnienia zlecenia (DD.MM.RRRR)	09.01.2020
i znak pisma	ZPŚ.078.216.2019.JK

Przedmiot zlecenia (art. 31ca ust.1 Ustawy o świadczeniach):

- Rekomendacja wyboru szczepionki przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* do stosowania w ramach Programu Szczepień Ochronnych

Produkty lecznicze stanowiące przedmiot zlecenia:

Szczepionka Prevenar13; szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇, adsorbowana na fosforanie glinu, 13-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml;

Szczepionka Synflorix; szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*), z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym, z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym, adsorbowana na fosforanie glinu, 10-walentna, zawiesina do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml;

Analizy dostarczone przez podmioty odpowiedzialne:

Analizy dla Prevenar13:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Analizy dla Synflorix:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny dla Prevenar13

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Podmiot odpowiedzialny dla Synflorix

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Postępu 17B
02-676 Warszawa

GSK Services Sp. z o.o.
Wincentego Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.08.2019.r., znak ZPŚ.078.216.219.JK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*, z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciw pneumokokom dla dzieci PCV-13 i PCV-10 w aspekcie aktualnych badań nad immunogennością obu preparatów. Rekomendacja Prezesa AOTMiT ma posłużyć do weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczania szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach PSO. Minister Zdrowia prosił o zwrócenie szczególnej uwagi na możliwość oceny, po pierwszym roku realizacji powszechnych szczepień, efektu stosowania szczepionki PCV-10 w odniesieniu do informacji opublikowanych przez KOROUN za 2018 r., których wyniki wskazują na wzrost liczby zweryfikowanych przypadków zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) wywołaną przez serotyp 3 i 19A w grupie dzieci do 2. i 5. r.ż., które nie występują w szczepionce PCV-10. Dodatkowo, pismem z dnia 08.01.2020 r., znak ZPŚ.078.216.2016.JK Minister Zdrowia przekazał doprecyzowanie powyższego zlecenia w następującym zakresie:

- jako populację podlegającą ocenie wskazano populację pediatryczną ogólną, tj. dzieci od 2 m.ż., u których stosuje się schemat szczepienia 2+1;
- jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenie rozpatrywanego problemu decyzyjnego wskazano wskaźniki zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wyznaczone na podstawie danych pochodzących z nadzoru czynnego i spełniających zalecenia WHO,
- w obliczu danych dotyczących rzeczywistej skuteczności analizowanych szczepionek przedstawienie oceny ich immunogenności wskazano jako niewymagane, gdyż ma ona znaczenie w czasie rejestracji produktu leczniczego,
- zaznaczono, że zgodnie z aktualnymi zaleceniami WHO dotyczącymi oceny wpływu prowadzonego programu szczepień kraje powinny skoncentrować się na danych z nadzoru populacyjnego dotyczącego grupy docelowej wskazanej lub objętej szczepieniem. Jednakże ocenę efektu populacyjnego szczepień można przeprowadzić z uwzględnieniem czasu realizacji programu, przyjętego schematu szczepienia, populacji szczepionej, rodzaju szczepionki oraz poziomu zaszczepienia grupy docelowej.

Dnia 04.09.2019 r. zgodnie z art. 31ca ust. 2 ustawy o świadczeniach pismami o znakach OT.4320.17.2019.MPa.2 i OT.4320.17.2019.MPa.3 Agencja wezwała podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych Synflorix i Prevenar13 do przekazania analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet. Analizy podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13 wpłynęły do Agencji dnia 09.12.2019 r., natomiast analizy przygotowane przedmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix zostały przekazane Agencji dnia 11.12.2019 r. Przedłożone analizy wymagały zmian lub uzupełnień koniecznych do przeprowadzenia właściwej oceny rozpatrywanego problemu decyzyjnego, o czym podmioty zostały poinformowane przez Agencję pismami z dnia 14.01.2020 r., znak OT.4320.17.2019.AW.34 i OT.4320.17.2019.AW.35. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji dnia 21.01.2020 r. przez oba podmioty.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

Prevenar13

- [REDAKTOWANE]. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE]. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza kliniczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- [REDAKTOWANE]. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2019.

- ██████████. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- ██████████. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Odpowiedź na pismo nr OT.4320.17.2019.AW.35. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2020.

Synflorix

- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.00. Pracownia HTA. Kraków, grudzień 2019.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza kliniczna. Wersja 1.00. Pracownia HTA. Kraków, grudzień 2019.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.00. Pracownia HTA. Kraków, grudzień 2019.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.00. Pracownia HTA. Kraków, grudzień 2019.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza kliniczna. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.
- ██████████. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologie oceniane

Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych obecnie dopuszczone do obrotu w Polsce są 3 szczepionki przeciwko pneumokokom: szczepionka 10-walentna Synflorix (PCV-10), szczepionka 13-walentna Prevenar13 (PCV-13) oraz 23-walentna szczepionka polisacharydowa Pneumovax 23. Z powyższych produktów wyłącznie Synflorix i Prevenar13 są zarejestrowane do czynnego uodporniania przeciw zakażeniom wywołanym przez pneumokoki niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia.

3.1.1. Charakterystyka ocenianych technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych szczepionek

Nazwa handlowa, postać	Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana	Prevenar 13, zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana)
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	J07AL02 Szczepionki, szczepionki pneumokokowe	J07AL02 Szczepionki, szczepionki pneumokokowe
Skład	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 (0,5 µg Al3+) ² skoniugowany z białkiem nośnym kowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>) (9-16 µg) ³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnik białkowy (5-10 µg) ⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnik białkowy (3-6 µg)	1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹ (4,4 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹ (2,2 µg) Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹ (2,2 µg) ¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM197, adsorbowany na fosforanie glinu 1 dawka (0,5 ml) zawiera około 32 µg białka nośnikowego CRM197 i 0,125 mg glinu.
Zarejestrowane wskazanie	Czynne uodpornianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat.	Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia. 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.
Dawkowanie (przy założeniu przejścia całego schematu dawkowania w wieku poniżej 2 roku życia)	<u>Niemowlęta od ukończenia 6 tyg. do 6 mies. życia</u> <u>Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego</u> 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	<u>Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy</u> <u>Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia</u> 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. <u>Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia</u>

	<p>i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka).</p> <p><u>Dwu-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego</u></p> <p>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 tyg. a druga dawka dwa miesiące później.</p> <p>Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka).</p> <p><u>Wcześnieiki (urodzone po 27 - 36 tygodniach ciąży)</u></p> <p>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.</p> <p>Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.</p>	<p>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.</p> <p><u>Wcześnieiki (< 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>
Droga podania	domięśniowa	domięśniowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brak opisu w ChPL	Brak opisu w ChPL

Źródło: ChPL Synflorix, ChPL Prevenar13

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z ChPL Synflorix zapewnia ochronę przed serotypami pneumokoków zawartymi w szczepionce i przed reagującym krzyżowo serotypem 19A oraz przez bezotoczkowymi szczepami Haemophilus influenzae. Jednakże nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków.

3.1.2. Status rejestracyjny ocenianych technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianych szczepionek

	Synflorix	Prevenar 13
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: (brak danych)	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudnia 2009, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014
Status leku sierociego	Brak	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.	Produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Synflorix, ChPL Prevenar13


3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Obie szczepionki były przedmiotem oceny w Agencji w 2014 r., na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy refundacyjnej.

Rada Przejrzystości wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania szczepionki Synflorix, z uwagi na fakt, iż spośród dostępnych preparatów na rynku, Synflorix nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną na terenie Polski. W opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją szczepionki Synflorix było zasadne. Szczepionka Prevenar13 otrzymała negatywną rekomendację Rady Przejrzystości w ramach refundacji aptecznej, gdyż zdaniem Rady zasadnym było finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych. W opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją szczepionki Prevenar13 było zasadne. Szczegóły treści wspomnianych rekomendacji znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM
Synflorix	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.</p>	<p>Stanowisko: 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: (...) spośród preparatów o uznanej skuteczności Synflorix nie jest najlepszym wyborem biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną na terenie Polski. (...) Szczepionka Prevenar13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, odpowiedzialne za ciężkie przypadki IChP, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Szczepionka Prevenar13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego zakresu ochrony ma najwięcej rekomendacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrektywą WHO, która podaje, że przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju - szczepionka Prevenar13 całkowicie spełnia te kryteria.</p>
<p>Rekomendacja nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Stanowisko: 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 niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1) [REDACTED]</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badań RCT, potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wprowadzenie szczepień przeciwko pneumokokom, również w opinii ekspertów klinicznych jest pilna potrzeba zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec adekwatnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce.</p> <p>Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowania na zapalenie płuc w wieku senioralnym, co ma istotne znaczenie w szczególności w odniesieniu do rosnącej oporności pneumokoków na antybiotykoterapię penicyliną.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych szczepionki Synflorix.</p>
Prevenar13	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13 (...) 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: Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar13 we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar13 do szczepionki PCV-7, dla wszystkich wspólnych serotypów obu szczepionek wskazywały porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej(...).</p> <p>Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce (m.in. dane KOROUN 2013) Prevenar13 jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w grupie wiekowej poniżej 2. r. życia oraz 95% szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 r.ż. (...)</p> <p>Serotyp 19A – zawarty tylko w szczepionce Prevenar 13 – jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP u dzieci poniżej 5 roku życia. Jest to serotyp penicylino- i wielolekoooporny.</p> <p>Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowań nie tylko w populacji szczepionej, ale i populacji nieszczepionej. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do osób starszych i noworodków poniżej 6 tygodnia życia (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar13 we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, [REDACTED]</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar7 przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar13 wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu (...).</p> <p>Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce Prevenar13 jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w grupie wiekowej poniżej 2. roku życia oraz 95 % szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 roku życia.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM
	<p>Serotyp 19A – zawarty tylko w szczepionce Prevenar13 – jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IPCh u dzieci poniżej 5 roku życia. Jest to serotyp penicylino- i wielolekooporny.</p> <p>Wczesna wyszczepialność dzieci zmniejsza ryzyko zachorowań nie tylko w populacji szczepionej, ale i populacji nieszczepionej. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do osób starszych i noworodków poniżej 6 tygodnia życia.</p> 

3.1.4. Aktualny sposób finansowania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2008 r. (Dz.U. 2008 nr 122 poz. 795) w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych, szczepienia przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumonia* zostały objęte refundacją dla dzieci z grup ryzyka wyszczególnionych w rozporządzeniu, w wieku od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia. Wraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 roku w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych charakterystyka populacji dzieci z grup ryzyka została zaktualizowana.

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2016 r. (Dz.U. 2016 poz. 1815), zmieniającym rozporządzenie w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych z 2011 r., wskazano iż obowiązek szczepienia ochronnego przeciw inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* obejmuje dzieci i młodzież od 2 miesiąca życia do ukończenia 19 roku życia. Przepis ten ma zastosowanie do dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r. Wobec dzieci urodzonych przed dniem 1 stycznia 2017 r. stosuje się przepisy dotychczasowe.

Obecnie zgodnie z załącznikiem do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS) z dnia 16 października 2019 r., w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020, szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus pneumoniae* są refundowane dla dzieci z populacji ogólnej oraz dzieci z grup ryzyka zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 4. Informacje na temat obowiązkowego szczepienia dzieci przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus pneumoniae* na podstawie Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r.

Grupa objęta szczepieniem	Charakterystyka	Schemat szczepienia
Dzieci z grupy ryzyka	<ol style="list-style-type: none"> 1) dzieci w wieku od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia: <ol style="list-style-type: none"> a) po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, b) zakażone 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 chorujące na: <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>U dzieci z określonych grup ryzyka (patrz kolumna obok), w tym u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g pełen schemat szczepienia powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej), o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia w danej grupie ryzyka i dla wieku dziecka.</p>
Dzieci z populacji ogólnej	Dzieci zdrowe urodzone po dniu 31 grudnia 2016 r.	Szczepienia dzieci z populacji ogólnej obejmują podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępach 8 tygodniowych) w 1 roku życia oraz trzeciej

Grupa objęta szczepieniem	Charakterystyka	Schemat szczepienia
		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.

W komunikacie GIS dot. obowiązkowych szczepień ochronnych umieszczono informację, iż szczepienia w populacji ogólnej oraz w grupach ryzyka są przeprowadzane szczepionkami zakupionymi przez ministra właściwego do spraw zdrowia przeznaczonymi do realizacji PSO w określonych populacjach. Ponadto w komunikacie GIS wskazano, iż szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* w grupach ryzyka powinno być przeprowadzane szczepionką zakupioną przez ministra właściwego do spraw zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO w tych grupach ryzyka

Obecnie, zgodnie z aktualną praktyką szczepień w Polsce, dzieci z populacji ogólnej szczepione są 10-walentną szczepionką Synflorix, a dzieci z grupy ryzyka szczepione są 13-walentną szczepionką Prevenar 13.

Poniżej przedstawiono dane z zamówień publicznych ogłoszonych przez MZ na szczepionki przeciw pneumokokom w okresie od 31.10.2016 do 10.01.2020 r. Z zebranych informacji wynika, że cena brutto zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny jednej dawki szczepionki Synflorix na przestrzeni ostatnich 3 lat wahała się między 76,7 a 86,4 PLN, a cena brutto szczepionki Prevenar 13 wahała się między 106,90 a 150 PLN. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 5. Zestawienie oszacowanych cen dla szczepionek Synflorix i Prevenar13 na podstawie ogłoszonych przetargów przez MZ

Data publikacji zamówienia	Liczba dawek objęta zamówieniem	Cena brutto za szczepionkę [PLN]		Źródło
		Synflorix	Prevenar13	
23.08.2019	140 000	79,7	-	ZZP-11/20 Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-10 – do kontynuacji rozpoczętych cykli szczepień w I i II kwartale 2020 r.
19.08.2019	30 000	-	150	ZZP-12/20 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 – do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. ż.
20.12.2018	225 000	78,8	-	ZZP-202/18 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV-10 – do kontynuacji szczepień. Część 1+2
20.09.2018	600 000	76,7	106,9	ZZP-189/18 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci.
16.07.2018	67 920	-	150	ZZP-143/18 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 – do kontynuacji szczepień.
27.12.2017	50 000	-	150	ZZP-04/18 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 – do kontynuacji szczepień.
31.10.2017	900 000	78,8	122,6	ZZP-231/17 Szczepionka przeciwko pneumokokom dla dzieci
07.06.2017	52 500	-	150	ZZP-133/17 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 – do kontynuacji szczepień.
30.12.2016	16 884	-	150	ZZP-14/17 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV-13 – do kontynuacji szczepień, część 1-2.
31.10.2016	1 200 000	86,4	122,0	ZZP-277/16 Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci, część 1-2.

3.1.5. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 6. Informacje o finansowaniu przedmiotowych szczepionek ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Prevenar 13	Szczegóły finansowania	Synflorix	Szczegóły finansowania
Austria	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Belgia	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Bułgaria	■		■	[REDACTED]
Chorwacja	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Cypr	■		■	[REDACTED]
Czechy	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Dania	■	[REDACTED]	■	
Estonia	■		■	
Finlandia	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Państwo	Prevenar 13	Szczegóły finansowania	Synflorix	Szczegóły finansowania
Francja	■	[REDACTED]	■	
Grecja	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Hiszpania	■	[REDACTED]	■	
Holandia	■		■	[REDACTED]
Irlandia	■	[REDACTED]	■	
Islandia	■		■	[REDACTED]
Liechtenstein	■	[REDACTED]	■	
Litwa	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Luksemburg	■	[REDACTED]	■	
Łotwa	■		■	[REDACTED]
Malta	■		■	[REDACTED]
Niemcy	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Norwegia	■	[REDACTED]	■	
Portugalia	■	[REDACTED]	■	

Państwo	Prevenar 13	Szczegóły finansowania	Synflorix	Szczegóły finansowania
Rumunia	■	[REDACTED]	■	
Słowacja	■	[REDACTED]	■	
Słowenia	■	[REDACTED]	■	
Szwajcaria	■	[REDACTED]	■	
Szwecja	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
Węgry	■	[REDACTED]	■	
Wielka Brytania	■	[REDACTED]	■	
Włochy	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 15.01.2020 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Jako inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* (inwazyjna choroba pneumokokowa, IChP) rozumie się zakażenia wywołane obecnością *Streptococcus pneumoniae* we krwi lub innej tkance jałowej w warunkach fizjologicznych. IChP obejmuje m.in. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), sepsę, bakteryjne zapalenie płuc z bakteriami, bakteriami bezobjawową, zapalenie wsierdzia i zapalenie otrzewnej.

Etiologia i patogenez

Streptococcus pneumoniae należy do otoczkowych bakterii Gram-dodatnich. O zjadliwości bakterii decyduje obecność polisacharydowej otoczki, której zmienność składu stanowi podstawę do wyróżnienia odpowiednich serotypów. Istnieje ponad 90 serotypów tej bakterii, jednak tylko kilkanaście odpowiada za większość zakażeń inwazyjnych na świecie. WHO jako częstą przyczynę IChP u dzieci < 5 r.ż. w skali światowej wymienia serotypy 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F i 23F. Wg Marczyńska 2013 IChP u dzieci najczęściej wywołują serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Natomiast raport ECDC za 2017 r. (ECDC 2019) prezentujący dane pochodzące z europejskiego systemu nadzoru chorób zakaźnych (TESSy, ang. The European Surveillance System) podaje, że 10 najczęstszych serotypów (w kolejności świadczącej o malejącej częstotliwości identyfikacji): 8, 3, 22F, 19A, 12F, 9N, 15A, 10A, 11A i 23B. Rozwój IChP jest uwarunkowany występowaniem nosicielstwa *S. pneumoniae* w nosowej części gardła. IChP rozpoczyna się od pojawienia się patogenu we krwi, skąd może przedostać się do innych tkanek. Istnieje też możliwość rozprzestrzeniania się *S. pneumoniae* poprzez ciągłość, np. infekcja OUN wtórna do zapalenia ucha czy infekcji zatok przynosowych. Zakażenie szerzy się drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażeń pneumokokowych ogółem są: wiek (dzieci < 2 r.ż. i dorośli > 65 r.ż.), palenie tytoniu, zaburzenia odporności, asplenia/hiposplenizm, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, cukrzyca, przewlekłe choroby płuc i serca, alkoholizm.

Obraz kliniczny

W IChP rozwój objawów następuje szybko – w ciągu kilku do kilkunastu godzin. Objawy zależą od miejsca infekcji. Wg raportu ECDC za 2017 r., spośród 23 886 zgłoszonych przypadków IChP obraz kliniczny zakażenia był znany dla 8 055 (34%): 35% stanowiły posocznice, 42% zapalenie płuc z bakteriami, 19% ZOMR, a 1% ZOMR występujący razem z posocnicą. Najczęstszą prezentacją IChP w grupach < 1 r.ż. i 5-14 lat był ZOMR, w grupie wiekowej 1-4 r.ż. posocznica i zapalenie płuc z bakteriami występowały z tą samą częstotliwością, natomiast > 15 r.ż. najczęściej występowało zapalenie płuc z bakteriami.

Rozpoznanie i diagnostyka

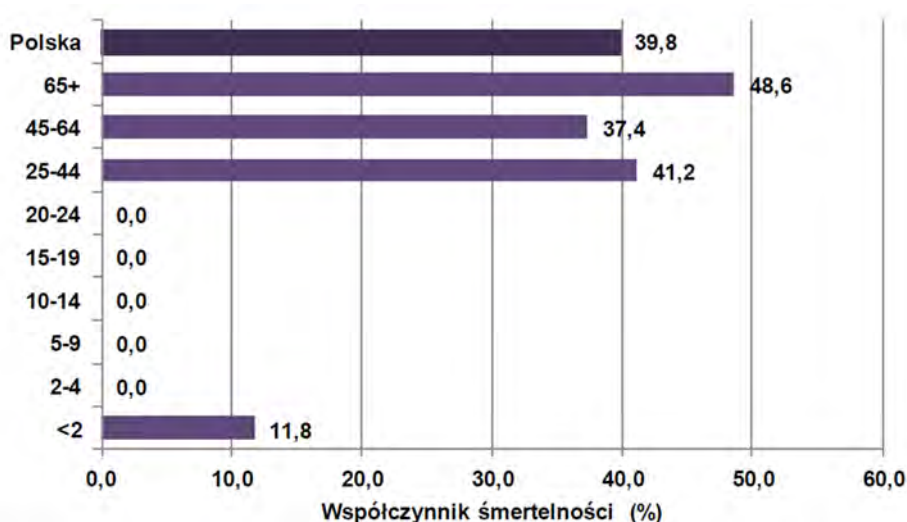
Prawidłowa diagnostyka IChP wymaga przeprowadzenia badań mikrobiologicznych. Zgodnie z podejściem WHO, przypadek IChP można uznać za potwierdzony jeżeli:

- u pacjenta z objawami klinicznymi IChP (zależnymi od miejsca infekcji) zidentyfikowano metodą hodowlaną występowanie *S.pneumoniae* w normalnie jałowej tkance (krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie opłucnowym, płynie stawowym);
- obecność *S. pneumoniae* w płynie mózgowo-rdzeniowym lub płynie opłucnowym stwierdzono na podstawie oznaczenia antygeny, za pomocą immunochromatografii lub badania łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. polymerase chain reaction).

Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg naturalny choroby określany jest jako ciężki i powikłany. Śmiertelność spowodowana IChP wśród dzieci może osiągać wysokie wartości – nawet do 20% w wyniku posocznicy i 50% z powodu ZOMR w przypadku państw o średnim i niskim przychodzie. Zgodnie z raportem ECDC za 2017 r., w którym przebieg IChP był znany dla 42% zgłoszeń (10 006 przypadków), 15% z nim zakończyło się zgonem (1 548). Współczynnik śmiertelności oszacowany na podstawie tych danych wzrasta wraz z wiekiem: od 3% u dzieci < 15 r.ż. do 22% w przypadku chorych w wieku > 65 r.ż.

Z danych KOROUN wynika, że IChP jest chorobą źle rokująca, zwłaszcza dla dzieci poniżej 2 roku życia i osób dorosłych. W 2018 roku około 12% dzieci w wieku poniżej 2 roku życia zmarło wskutek IChP (patrz rycyna poniżej).



Rysunek 1. Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w poszczególnych grupach wiekowych w 2018 roku (zakażenia ze znanym zejściem, n=603/1037; 58%) (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Przebycie IChP wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań. W skali światowej powikłania neurologiczne w postaci utraty słuchu, upośledzenia umysłowego, trudności w poruszaniu się czy drgawek obserwowano u 24,7% pacjentów, którzy przebyli ZOMR w dzieciństwie, przy czym ryzyko powikłań jest 3 razy wyższe w populacji afrykańskiej i azjatyckiej niż europejskiej.

Ochrona krzyżowa

Odporność nabywana wskutek przebytej infekcji lub w wyniku szczepień jest specyficzna dla danego serotypu. Niemniej istnieje możliwość wystąpienia zjawiska ochrony krzyżowej, czyli skuteczności względem danego serotypu mimo jego braku w składzie szczepionki w przypadku obecności serotypu pokrewnego. Zgodnie z WHO 2019 zjawisko to może wystąpić między następującymi serotypami: 6A i 6B, 6A i 6C oraz 19A i 19F.

Zastępowanie serotypów

Po wprowadzeniu szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* zaobserwowano zjawisko nazywane zastępowaniem serotypów, które polega na wzroście zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe. Efekt ten przyczynia się do zmniejszenia całkowitego wpływu szczepień na zachorowalność na IChP. Po okresie 4 lat od wprowadzenia szczepionki 7-walentnej w Anglii i Walii zaobserwowano wzrost IChP wywołanej przez serotypy pozaszczepionkowe o 68% w grupie < 2 r.ż. oraz o 48% wśród chorych > 65 r.ż. W związku z tym ogólny efekt zmniejszenia zapadalności na IChP wyniósł 56% wśród dzieci < 2 r.ż. i 19% w grupie > 65 r.ż. przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości występowania IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe o odpowiednio 98% i 81%.

Infekcje inne niż IChP

Poza IChP, *S. pneumoniae* może wywołać również łagodniejsze, lecz jednocześnie bardziej powszechne infekcje, z których szczególnie należy wymienić: zapalenie płuc bez bakteriemii, zapalenie zatok czy ostre zapalenie ucha środkowego. *S. pneumoniae* uważa się za jedną z najczęstszych przyczyn bakteryjnego zapalenia ucha środkowego oraz bakteryjnego zapalenia zatok u dzieci.

Źródło: WHO 2019, Marczyńska 2013, Mrukowicz 2011, ECDC 2019, Ortqvist 2005, Skoczyńska 2018, Miller 2011, Kwast 2016

3.2.1. Epidemiologia zakażeń *S. pneumoniae*

Nadzór nad IChP

Zgodnie z raportem WHO z 2018 r. dotyczącym zasad nadzoru nad inwazyjnymi zakażeniami spowodowanymi przez *S. pneumoniae*, celem nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami pneumokokowymi jest:

- ilościowa ocena zachorowalności i związanych z nią obciążeń oraz epidemiologii choroby pneumokokowej, aby ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących wprowadzenia szczepień (schemat szczepienia, wybór preparatu),

- określenie rozkładu serotypów pneumokoka przed wprowadzeniem szczepień oraz monitorowanie zjawiska „zastępowania serotypów” po rozpoczęciu programu szczepień,
- ocena efektów programu szczepień,
- monitorowanie oporności na leki przeciwbakteryjne, aby wspierać decyzje dotyczące optymalnego leczenia oraz poprawiać wyniki terapii,
- identyfikacja epidemii IChP,
- identyfikacja barier i luk w realizacji programu szczepień oraz dostarczenie danych, które umożliwią ocenę, czy konieczna jest modyfikacja programu szczepień (np. wskazania do podania dawek przypominających).

Wedle raportu WHO z 2018 r. „standardem minimalnego (podstawowego) nadzoru nad IChP jest wybiórczy nadzór w szpitalach (nadzór typu sentinel) nad zachorowaniami na ZOMR, wcześniej określany jako nadzór pierwszorzędowy nad inwazyjnymi chorobami bakteryjnymi, którym można zapobiegać poprzez szczepienia (Tier 1 Invasive Bacterial Vaccine Preventable Disease – IB-VPD). Nadzór taki:

- można prowadzić w jednym lub wielu szpitalach przyjmujących dzieci z ZOMR lub innymi ciężkimi chorobami,
- powinien być tzw. nadzorem czynnym (aktywnym), tzn. należy dążyć do kwalifikacji do odpowiednich badań laboratoryjnych potwierdzających zakażenie pneumokokiem wszystkich chorych z podejrzeniem IChP,
- prowadzi się prospektywnie, na podstawie klinicznych kryteriów podejrzenia zachorowania – należy go planować tylko w szpitalach, w których odnotowuje się wystarczającą liczbę zachorowań, aby wyniki nadzoru były przydatne (liczba przypadków z podejrzeniem ZOMR ≥ 100 /rok/szpital); nadzór w mniejszych szpitalach niepotrzebnie zużywa zainwestowane zasoby, a ponadto może prowadzić do błędnych wniosków (np. dotyczących rozkładu serotypów) w związku z małą liczbą analizowanych przypadków,
- może nie umożliwić osiągnięcia wszystkich wymienionych celów nadzoru – w takich przypadkach konieczne jest zastosowanie dodatkowych metod nadzoru lub klinicznych badań epidemiologicznych (np. badań kliniczno-kontrolnych w celu oceny skuteczności szczepionek).” (WHO 2018_MP)

WHO, jako alternatywny sposób nadzoru wskazuje nadzór wzmocniony (jako rozszerzony nadzór wybiórczy w szpitalach lub nadzór populacyjny nad chorobą pneumokokową).

W Polsce nadzór nad zakażeniami spowodowanymi przez pneumokoki ma charakter bierny, sprawozdawczość odbywa się w 2 niezależnie działających systemach:

- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (system obowiązkowy – na lekarzach spoczywa prawny obowiązek zgłaszania potwierdzonych zachorowań) oraz
- Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) działający w obrębie Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (system dobrowolny).

Źródło: WHO 2018_MP, Polkowska 2019

3.2.1.1. Epidemiologia zakażeń *S. pneumoniae* w Europie

W najnowszym raporcie Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC 2019) wskazano iż, w 2017 roku zaraportowano łącznie 23 886 potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w krajach Unii Europejskiej (UE)/ Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EEA). Współczynnik wykrywalności IChP wyniósł 6,2/100 tys. ludności, kontynuując wzrost obserwowany od 2014 roku. W grupie wiekowej dzieci poniżej 5. roku życia, 75% przypadków IChP było spowodowanych serotypem nieobecny w żadnej skoniugowanej szczepionce przeciwko pneumokokom (PCV). Wśród osób powyżej 65. r.ż., 72% przypadków IChP było spowodowanych przez serotypy obecne w szczepionce 23-walentnej polisacharydowej a 30% przez serotypy obecne w szczepionce PCV-13.

Metodologia raportu ECDC 2019

W raporcie zebrano dane dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej pochodzące od 29 państw członkowskich. W 24 krajach sprawozdawczość opierała się na definicji potwierdzonego przypadku IChP według

EU-2008/2012, jeden kraj stosował definicję EU-2002, a dla czterech krajów przyjęta definicja nie była znana. Różnica między przyjętymi definicjami polega na tym, że definicja potwierdzonego przypadku według EU-2008/2012 wyklucza przypadki możliwe i prawdopodobne oraz uwzględnia wykrycie antygenów *S. pneumoniae* w miejscach, które powinny być sterylne.

Narodowe systemy nadzoru były heterogeniczne. Spośród 29 raportujących krajów, w 22 krajach przeprowadzono obowiązkowy system nadzoru pokrywający cały kraj. Sześć krajów miało dobrowolny wybiórczy nadzór (nadzór typu sentinel). W Holandii i Hiszpanii nadzór pokrywał odpowiednio 25% i 80% populacji kraju. W Belgii pokrycie populacji systemem nadzoru było nieznane, więc nie obliczono współczynnika zgłaszalności (ang. notification rates). Dane dotyczące IChP z Francji były raportowane za pośrednictwem dwóch systemów: zbierającym dane od lekarzy (FR-EPIBAC) oraz zbierającym dane pochodzące z laboratoriów (FR-PNEUMO-NRL). Niemcy mają dobrowolny system nadzoru oparty na laboratoriach i nie raportowali danych do ECDC. Wszystkie kraje poza Belgią, Chorwacją i Polską zaraportowały dane oparte na przypadkach (ang. case-based data).

Wyniki

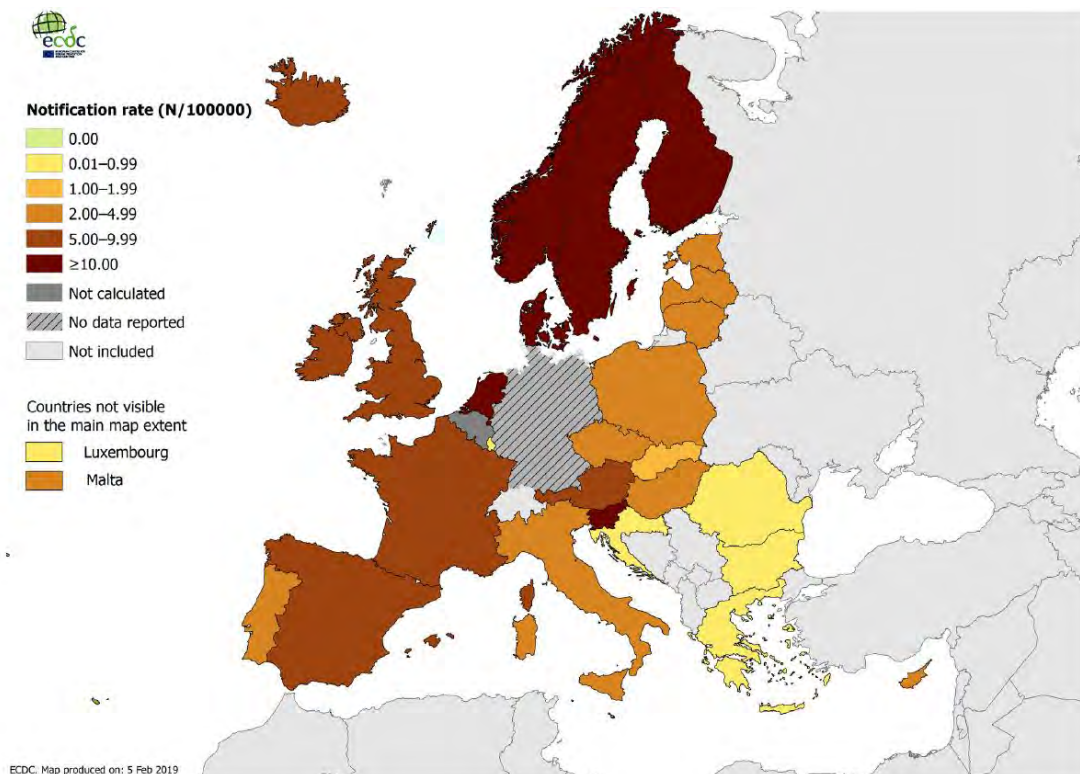
W tabeli poniżej przedstawiono zaraportowaną liczbę potwierdzonych przypadków IChP oraz współczynniki zapadalności na IChP w poszczególnych latach w krajach europejskich.

Tabela 7. Dystrybucja potwierdzonych przypadków IChP i współczynniki zapadalności na 100 tys. mieszkańców w poszczególnych krajach UE/EEA, w latach 2013-2017, za ECDC 2019

Kraj	2013 r.		2014 r.		2015 r.		2016 r.		2017 r.	
	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Potwierdzone przypadki	Zapadalność/ 100 tys.
Austria	350	4,1	322	3,8	422	4,9	439	5,0	545	6,2
Belgia	1 604	-	1 192	-	1 362	-	1 329	-	1 461	-
Bulgaria	17	0,2	21	0,3	31	0,4	35	0,5	34	0,5
Chorwacja	16	0,4	27	0,6	24	0,6	14	0,3	16	0,4
Cypr	8	0,9	14	1,6	9	1,1	5	0,6	20	2,3
Czechy	424	4,0	337	3,2	413	3,9	323	3,1	389	3,7
Dania	842	15,0	725	12,9	807	14,3	731	12,8	771	13,4
Estonia	24	1,8	12	0,9	24	1,8	30	2,3	45	3,4
Finlandia	724	13,3	703	12,9	815	14,9	817	14,9	822	14,9
Francja	3 687	7,8	3 184	6,6	3 299	6,9	3 800	7,9	3 862	8,0
Niemcy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grecja	40	0,4	30	0,3	55	0,5	52	0,5	52	0,5
Węgry	202	2,0	150	1,5	189	1,9	226	2,3	268	2,7
Islandia	19	5,9	24	7,4	25	7,6	19	5,7	27	8,0
Irlandia	347	7,5	342	7,4	370	7,9	378	8,0	414	8,7
Włochy	977	1,6	957	1,6	1 248	2,1	1 529	2,5	1 705	2,8
Łotwa	56	2,8	51	2,5	87	4,4	65	3,3	75	3,8
Litwa	17	0,6	6	0,2	25	0,9	56	1,9	76	2,7
Luksemburg	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Malta	6	1,4	22	5,1	9	2,0	11	2,4	18	3,9
Holandia	652	15,5	546	13,0	667	15,8	631	14,9	616	14,4
Norwegia	620	12,3	569	11,1	522	10,1	599	11,5	560	10,6
Polska	540	1,4	705	1,9	979	2,6	962	2,5	1 187	3,1
Portugalia	-	-	-	-	142	1,4	163	1,6	301	2,9
Rumunia	92	0,5	62	0,3	53	0,3	50	0,3	50	0,3

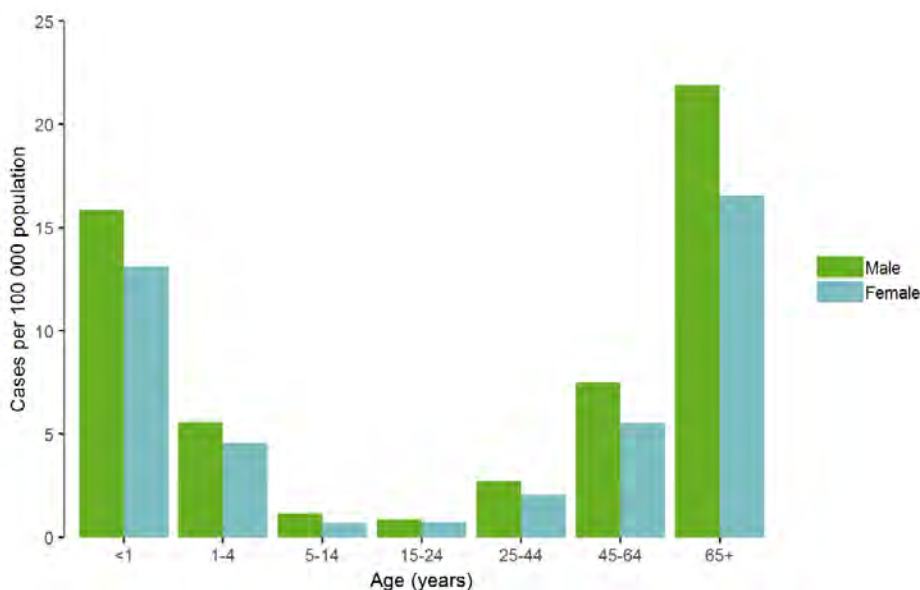
Kraj	2013 r.		2014 r.		2015 r.		2016 r.		2017 r.	
	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Liczba	Zapadalność/ 100 tys.	Potwierdzone przypadki	Zapadalność/ 100 tys.
Słowacja	84	1,6	78	1,4	68	1,3	59	1,1	100	1,8
Słowenia	278	13,5	276	13,4	332	16,1	281	13,6	328	15,9
Hiszpania	2 026	5,4	1 856	5,0	2 037	5,5	1 825	4,9	2 443	6,6
Szwecja	1 316	13,8	1 159	12,0	1 314	13,5	1 351	13,7	1 367	13,7
Wielka Brytania	5 045	7,9	4 157	6,5	5 796	8,9	6 205	9,5	6 333	9,6
EU/EEA	20 014	5,5	17 528	4,8	21 124	5,6	21 985	5,8	23 886	6,2

Na rysunku poniżej przedstawiono rozkład współczynników zapadalności na IChP w poszczególnych krajach europejskich.



Rysunek 2. Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. ludności w krajach Unii Europejskiej/ Obszaru Wspólnoty Gospodarczej w roku 2017 (źródło: ECDC 2019)

Na poniższym rysunku przedstawiono rozkład współczynników zapadalności na IChP w krajach UE/EEA w poszczególnych grupach wiekowych. Największą zapadalność na IChP w Europie stwierdza się wśród niemowląt i osób starszych. Wśród dzieci poniżej 1 roku życia zapadalność na IChP w krajach europejskich w 2017 roku wyniosła 14,5 potwierdzonych przypadków/ 100 tys. osób.



Rysunek 3. Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osób w zależności od wieku i płci, EU/EEA, 2017 (źródło: ECDC 2019)

W tabeli poniżej przedstawiono 5 najczęściej występujących serotypów *S. pneumoniae* wyizolowanych z potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w grupie wiekowej dzieci poniżej 1 roku życia oraz w grupie dzieci w wieku 1-4 lata.

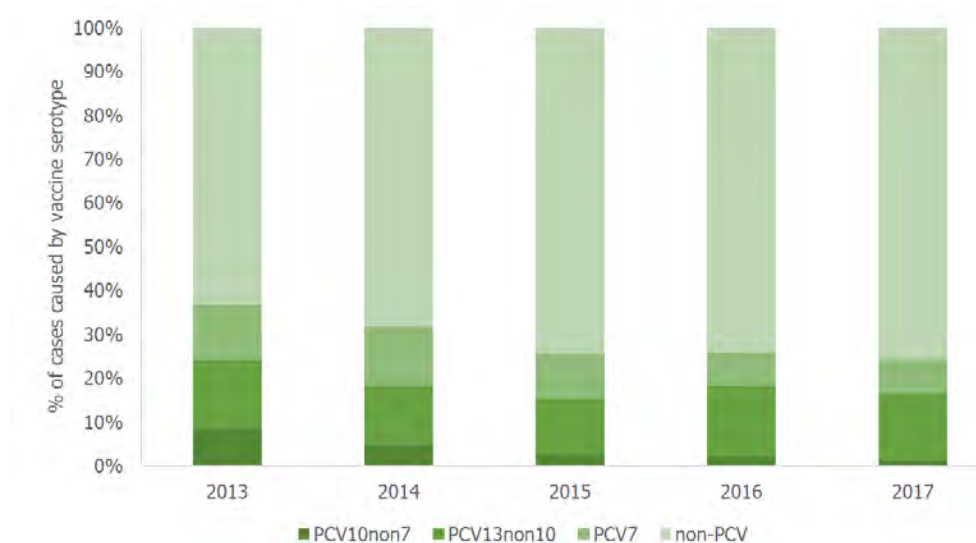
Tabela 8. Pięć najczęściej występujących serotypów *S. pneumoniae* wyizolowanych z potwierdzonych przypadków IChP w grupie wiekowej dzieci poniżej 1 roku życia oraz dzieci poniżej 5 roku życia, 2017 r., za ECDC 2019

Grupa wiekowa	Dzieci poniżej 1 roku życia	Dzieci w grupie wiekowej 1-4 lata
5 najczęściej występujących serotypów w poszczególnych grupach wiekowych (% wszystkich potwierdzonych przypadków w danej grupie wiekowej)	3 (10,0%)	24F (12,1%)
	10A (8,9%)	12F (9,2%)
	8 (8,7%)	19A (7,6%)
	24F (8,1%)	3 (7,4%)
	19A (6,5%)	23B (6,4%)

Pogrubioną czcionką wyodrębniono serotypy 3 oraz 19A obecne w szczepionce PCV-13, pozostałe serotypy nie występują w żadnej szczepionce

Poniższy rysunek przedstawia dystrybucję serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową w grupie dzieci poniżej 5 roku życia w podziale na poszczególne rodzaje szczepionek oraz lata. Przyjęte na rysunku oznaczenia serotypów obecnych w szczepionkach zdefiniowano następująco:

- PCV7: serotypy 4, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F oraz 23F (pomimo, że serotyp 6A jest obecny jedynie w szczepionce PCV-13, na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że istnieje odporność krzyżowa zapewniana przez antygen serotypu 6B obecnego w szczepionce PCV-7),
- PCV10non7: serotypy 1, 5 oraz 7F,
- PCV13non10: serotypy 3 oraz 19A,
- Non-PCV: wszystkie pozostałe serotypy.



Rysunek 4. Potwierdzone przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5 roku życia: dystrybucja serotypów w poszczególnych szczepionkach w latach 2013-2017 (źródło: ECDC 2019)

3.2.1.2. Epidemiologia zakażeń *S.pneumoniae* w Polsce

NIZP-PZH

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w 2019 roku opublikował roczny raport pt. „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku” (NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne), w którym przedstawiono, między innymi, zaraportowane przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę zachorowań, hospitalizacji oraz obliczoną zapadalność na IChP w 2017 oraz 2018 roku w Polsce.

Tabela 9. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: ogółem (B95.3; A40.3; J13); liczba zachorowań ogółem, zapadalność, liczba i procent hospitalizowanych, za raportem NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja n (%)
2017 r.	1192	3,10	1190 (99,8%)
2018 r.	1354	3,52	1353 (99,9%)

Wspomniany raport przedstawia również dane dotyczące zachorowalności na IChP wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* w podziale na zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznicę (A40.3) oraz inną postać IChP (B95.3; J13). Dane te w podziale na rok 2017 oraz rok 2018 przedstawiono w poniższych tabelach. Warto zwrócić uwagę, że zaraportowana liczba zachorowań na IChP przedstawiona w podziale na poszczególne jednostki chorobowe jest wyższa niż liczba zachorowań na IChP ogółem. Autorzy raportu NIZP-PZH nie skomentowali rozbieżności.

Tabela 10. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1); liczba zachorowań ogółem, zapadalność, liczba i procent hospitalizowanych, za raportem NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja n (%)
2017 r.	177	0,46	177 (100%)
2018 r.	212	0,55	212 (100%)

Tabela 11. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: posocznica (A40.3); liczba zachorowań ogółem, zapadalność, liczba i procent hospitalizowanych, za raportem NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja n (%)
2017 r.	815	2,12	815 (100%)
2018 r.	917	2,39	916 (99,9%)

Tabela 12. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: inna określona i nieokreślona (B95.3; J13); liczba zachorowań ogółem, zapadalność, liczba i procent hospitalizowanych, za raportem NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 tys.	Hospitalizacja n (%)
2017 r.	466	1,21	464 (99,6%)
2018 r.	523	1,36	523 (100,0%)

Dane dotyczące liczby zachorowań oraz współczynniki zapadalności na IChP w przeliczeniu na 100 tys. osób w podziale na grupy wiekowe zaprezentowano w raporcie NIZP-PZH jedynie dla zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej. Liczba zachorowań na zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu wywołane pneumokokami u dzieci poniżej 5 roku życia w 2018 roku wyniosła 24 (11,3% zachorowań we wszystkich grupach wiekowych), a u dzieci poniżej 2 roku życia 12 (5,7% zachorowań we wszystkich grupach wiekowych).

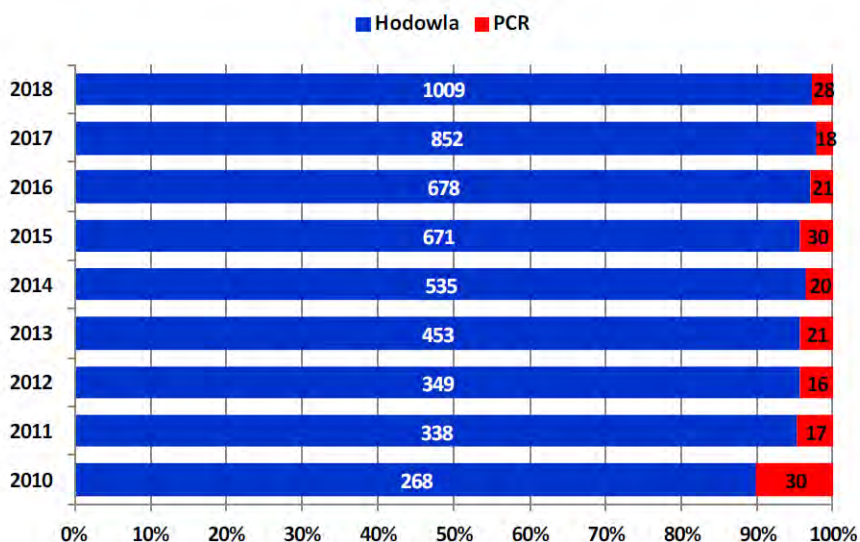
Tabela 13. Choroba wywołana przez *S. pneumoniae*, inwazyjna: zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1); liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. w 2018 r. , za raportem NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne

Wiek	Liczba zachorowań w 2018 .	Zapadalność na 100 tys. w 2018 r.
ogółem	212	0,55
w grupie wiekowej 0-4 r.ż.	24	1,26
0 r.ż.	5	1,29
1 r.ż.	7	1,78
2 r.ż.	1	0,26
3 r.ż.	5	1,34
4 r.ż.	6	1,61

KOROUN

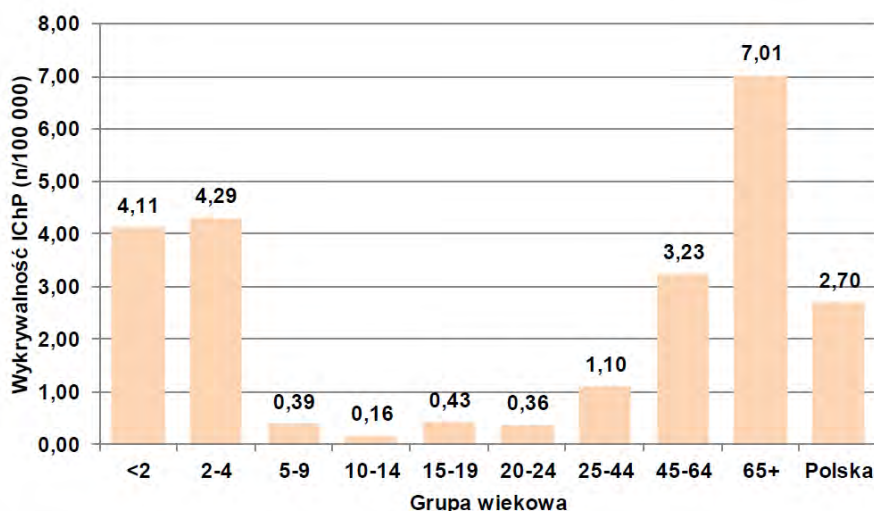
Dane zebrane przez KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2018 r. zostały przedstawiono w postaci prezentacji (KOROUN 2019_prezentacja).

Z zebranych danych przez KOROUN wynika, że zgłaszalność przypadków zakażenia pneumokokami co roku sukcesywnie rośnie, co można zaobserwować na poniższym rysunku. W 2018 roku zgłoszono łącznie (we wszystkich grupach wiekowych) 1037 przypadków IChP, które zostały potwierdzone hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR). Często po szczepieniach obserwowany jest pozorny „wzrost liczby zakażeń”, będący następstwem lepszego wykrywania przypadków w wyniku uważniejszego monitorowania; tzn. rośnie liczba wykrywanych przypadków, a nie liczba zachorowań.



Rysunek 5. Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonych hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR), 2010-2018 (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Wykrywalność IChP na 100 tys. osób znacząco się różni w zależności od grupy wiekowej. Wśród dzieci poniżej 2 roku życia zachorowalność na IChP na podstawie zgłoszonych przypadków oszacowano na 4,11/ 100 tys., natomiast wśród dzieci w wieku 2-4 lata na 4,22/ 100 tys. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 6. Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w 2018r. (n=1037*)
*dla 15 chorych nie podano grupy wiekowej (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Wykrywalność różni się znacząco pomiędzy województwami – w grupie dzieci poniżej 5 roku życia w 2018 roku wykrywalność IChP wyniosła od 0 na 100 tys. (województwo kujawsko-pomorskie) do 10,27 na 100 tys. (woj. zachodnio-pomorskie).

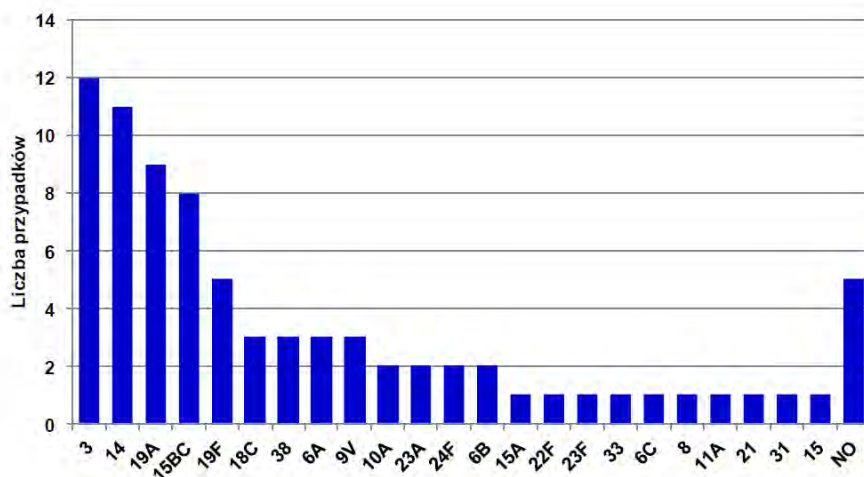
Spośród wszystkich zgłoszonych do KOROUN przypadków IChP, jedynie 32 dotyczyły dzieci poniżej 2 roku życia, a 80 przypadków dzieci poniżej 5 roku życia. W tabeli poniżej przedstawiono dystrybucję serotypów odpowiedzialnych za IChP u dzieci poniżej 2 roku życia, u dzieci pomiędzy 2-4 rokiem życia oraz ogółem u wszystkich chorych.

W grupie dzieci poniżej 2 roku życia, spośród 32 zgłoszonych do KOROUN w 2018 roku przypadków IChP, największa liczba izolatów dotyczyła szczepów 3, 14, 19A. W populacji ogólnej najczęściej stwierdzano IChP wywołaną przez serotyp 3 (106 przypadków IChP wywołanej przez ten serotyp stwierdzono u osób w wieku powyżej 65 lat).

Tabela 14. Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych, 2018 r., za KOROUN 2019_prezentacja

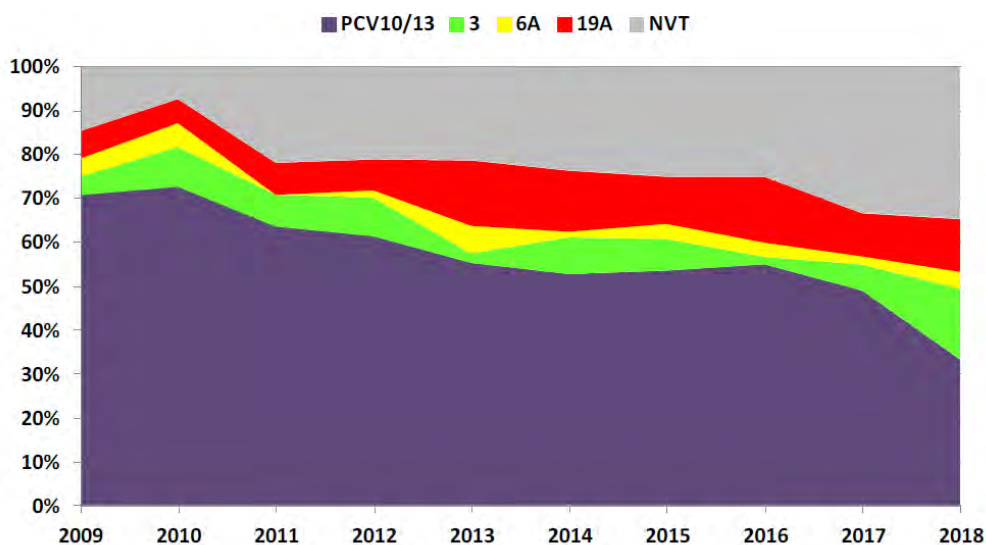
Serotypy		Dzieci poniżej 2 r.ż.	Dzieci w przedziale wiekowym 2-4 r.ż.	Ogółem – liczba przypadków we wszystkich grupach wiekowych
Serotypy obecne w PCV-10 i PCV-13	1	0	0	8
	4	0	0	81
	6B	1	1	31
	7F	0	0	12
	9V	0	3	51
	14	4	7	72
	18C	0	3	17
	19F	1	4	48
	23F	1	0	35
Serotypy obecne jedynie w PCV-13	3	5	7	201
	6A	2	1	18
	19A	3	6	38
Serotypy nieszczepionkowe		13	13	404
Nie określono		2	3	21
Ogółem		32	48	1037

W grupie dzieci poniżej 5 roku życia dystrybucja serotypów odpowiedzialnych za IChP w 2018 r. przedstawiała się jak na rysunku poniżej. Najwięcej zachorowań przypisano serotypom 3, 14, 19A, 15BC i 19F. Analizowane dane pochodziły od 80 zgłoszonych przypadków IChP u dzieci poniżej 5 roku życia.

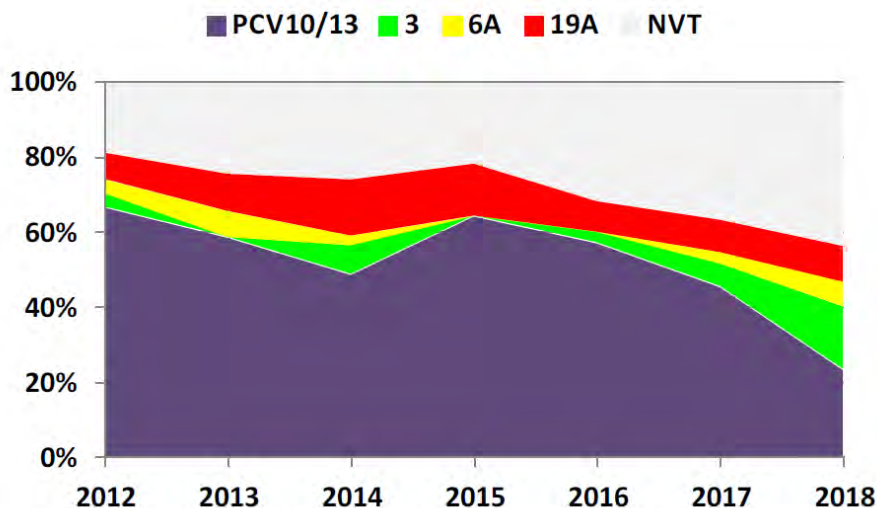


Rysunek 7. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP < 5.r.ż., 2018 (n=80, w tym 9 PCR+) (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Na poniższych wykresach przedstawiono, jak zmieniła się procentowo dystrybucja poszczególnych serotypów, wśród wszystkich wyizolowanych serotypów, w poszczególnych latach w grupie dzieci poniżej 5 r.ż. oraz grupie dzieci poniżej 2.r.ż.

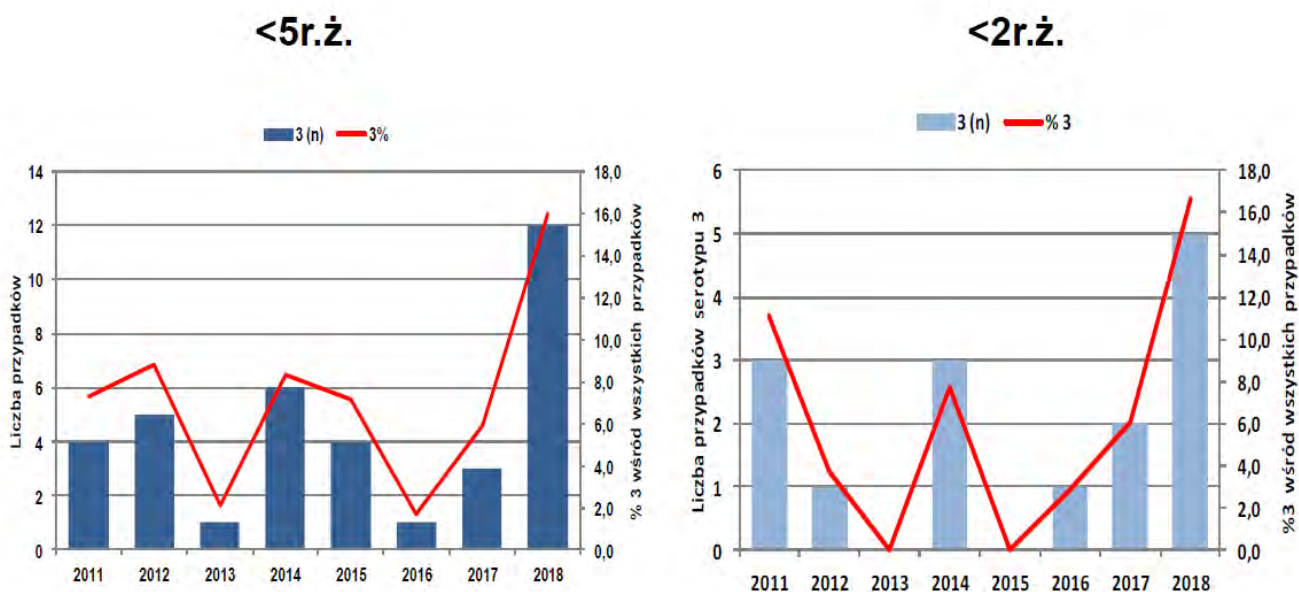


Rysunek 8. Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <5 r.ż., 2009-2018 (n=576) (NVT – serotypy nieszczepionkowe) (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)



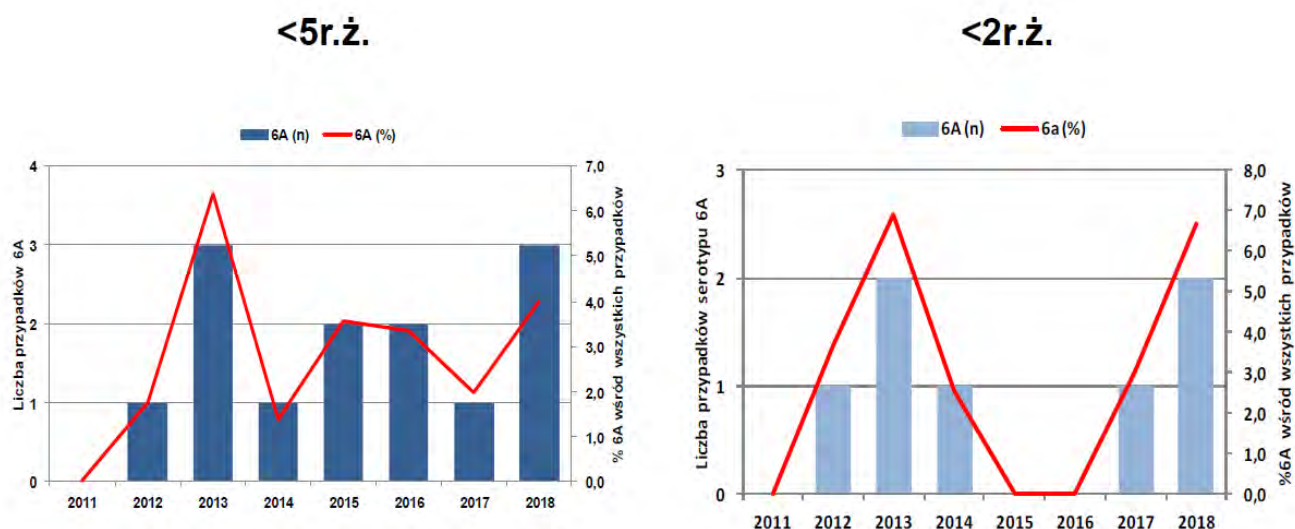
Rysunek 9. Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <2 r.ż. (n=221), 2012-2018 (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Poniższe rysunki przedstawiają liczbę przypadków IChP wywołanych przez *S. pneumoniae* o serotypie 3 wśród dzieci poniżej 5. roku życia i wśród dzieci poniżej 2. roku życia na przestrzeni lat.



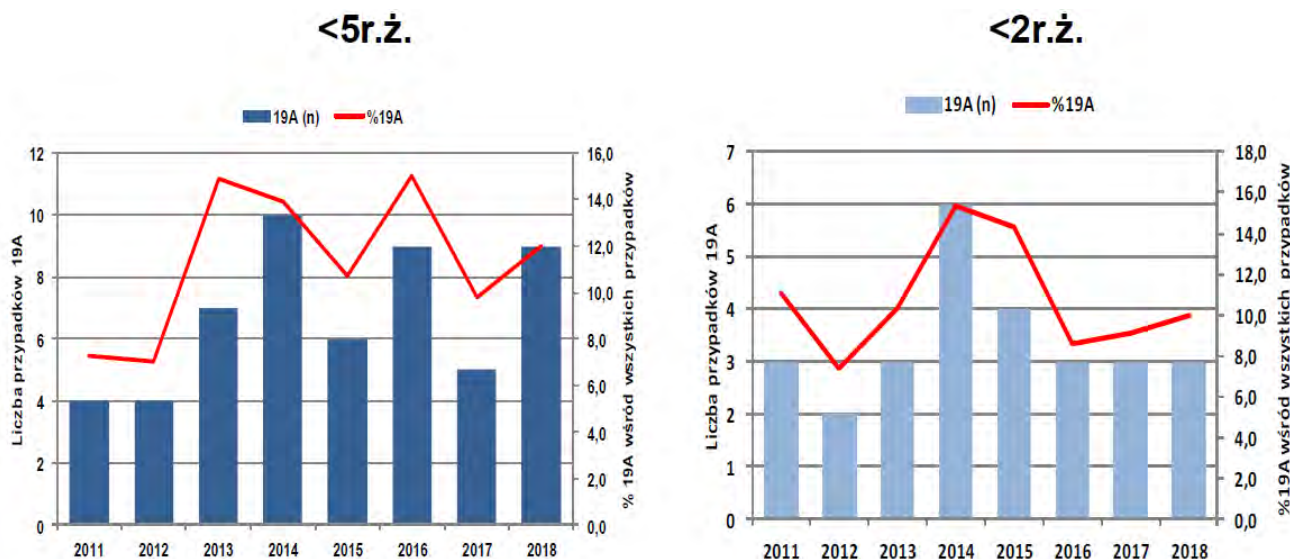
Rysunek 10. Zakażenia *S. pneumoniae* o serotypie 3 u polskich dzieci, 2011-2018 (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Poniższe rysunki przedstawiają liczbę przypadków IChP, w których wyizolowano serotyp 6A, wśród dzieci poniżej 5. roku życia i wśród dzieci poniżej 2. roku życia.



Rysunek 11. Zakażenia *S. pneumoniae* o serotypie 6A u polskich dzieci, 2011-2018 (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Poniższe rysunki przedstawiają liczbę przypadków IChP, w których wyizolowano serotyp 19A, wśród dzieci poniżej 5. roku życia i wśród dzieci poniżej 2. roku życia.



Rysunek 12. Zakażenia *S. pneumoniae* o serotypie 19A u polskich dzieci, 2011-2018 (źródło: KOROUN 2019_prezentacja)

Dane NFZ

W tabelach poniżej zestawiono ogólną liczbę osób oraz liczbę dzieci poniżej 2 r.ż. i poniżej 5 r.ż. w poszczególnych latach z rozpoznaniem inwazyjnej choroby wywołanej przez *S. pneumoniae* (kody ICD-10: B95.3, G04.2, G00.1, A40.3, J.13) zareportowane w NFZ. Dane z populacji ogólnej otrzymane z bazy NFZ zestawiono z danymi zareportowanymi do NIZP-PZH oraz do KOROUN. Dane KOROUN przedstawiają liczbę przypadków IChP potwierdzonych hodowlą i metodą PCR. Dane zbiorcze NIZP-PZH odnoszą się do IChP określanej następującymi kodami ICD-10: B95.3, A40.3 i J13.

Tabela 15. Liczba osób z populacji ogólnej z rozpoznaniem IChP na podstawie różnych źródeł (dane NFZ, NIZP-PZH i KOROUN)

Rok	Liczba zachorowań, NFZ	Liczba zachorowań, NIZP-PZH	Liczba zachorowań, KOROUN
2014	2367	705	555

Rok	Liczba zachorowań, NFZ	Liczba zachorowań, NIZP-PZH	Liczba zachorowań, KOROUN
2015	2502	979	701
2016	2212	967	699
2017	2373	1192	870
2018	2294	1354	1037
2019	1321*	brak danych	brak danych

* dane z roku 2019 dotyczą okresu styczeń - czerwiec

Tabela 16. Liczba dzieci poniżej 2 roku życia oraz poniżej 5 r.ż. z rozpoznaniem IChP na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba osób poniżej 2.r.ż.	Liczba osób poniżej 5 r.ż.
2014	129	245
2015	146	248
2016	126	203
2017	152	249
2018	119**	209***
2019*	80	142

*dane z roku 2019 dotyczą okresu styczeń – czerwiec

**w bazie KOROUN liczba dzieci z potwierdzoną IChP wyniosła 32

***w bazie KOROUN liczba dzieci z potwierdzoną IChP wyniosła 80

3.2.1.3. Komentarz analityków Agencji

Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego w 2017 r. we wszystkich grupach wiekowych wyniosła 6,2/ 100 tys. ludności. Dane te jednak należy interpretować ostrożnie, z uwagi na bardzo dużą zmienność zależną od kraju oraz wieku. Zapadalność na IChP w Luksemburgu w 2017 r. wyniosła 0,2/ 100 tys. ludności, podczas gdy w Słowenii 15,9/ 100 tys. ludności (raport ECDC 2019). Najwyższa zachorowalność na IChP dotyczyła seniorów oraz małych dzieci. Wśród dzieci poniżej 1 roku życia zapadalność na IChP w krajach europejskich w 2017 roku wyniosła 14,5 potwierdzonych przypadków/ 100 tys. mieszkańców. Oceniając dane dotyczące epidemiologii zakażeń wywołanych *S. pneumoniae* w krajach europejskich należy mieć na uwadze różnice pomiędzy poszczególnymi krajami, w tym przede wszystkim:

- różną definicję potwierdzonego przypadku zachorowania na IChP przyjętą w poszczególnych krajach europejskich,
- różny typ nadzoru epidemiologicznego w poszczególnych krajach (nadzór czynny i bierny, obowiązkowy i dobrowolny, pokrywający różne odsetki populacji),
- różnice związane ze stosowaniem szczepionki: różny czas wprowadzenia szczepień PCV, zastosowanie różnych szczepionek (w niektórych krajach najpierw wprowadzono PCV-7, następnie zmieniono na PCV-10 lub PCV-13 lub od początku stosowano PCV-10 lub PCV-13; w niektórych krajach zmieniono PCV-10 na PCV-13, a w innych odwrotnie), różne schematy szczepień (2+1 lub 3+1), różną populację docelową szczepień ochronnych (tylko małe dzieci lub włączenie dodatkowo starszych dzieci i/lub dorosłych),
- różną wyszczepialność (odsetek dzieci, którym podano szczepionkę),
- różnice demograficzne w poszczególnych krajach (struktura stanu zdrowia, genetyczna podatność na IChP).

Zapadalność na IChP w Polsce w populacji ogólnej wyniosła w 2018 roku: 3,52/ 100 tys. mieszkańców według NIZP-PZH i 2,7/ 100 tys. według KOROUN. Podobnie jak w krajach europejskich, najwyższy odsetek zachorowań na IChP w Polsce obserwuje się u osób w podeszłym wieku i u małych dzieci. Wśród dzieci poniżej 2 roku życia zachorowalność na IChP oszacowano na 4,11/ 100 tys. osób, natomiast wśród dzieci poniżej 5 roku życia na 4,29/ 100 tys. osób (dane KOROUN za 2018 r.). Dane NIZP-PZH z 2018 r. podają, że zapadalność na inwazyjne zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1) wywołane przez *Streptococcus*

pneumoniae wynosi 1,26/ 100 tys. u dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Wśród ograniczeń związanych z analizą polskich danych epidemiologicznych wymienia się:

- niedoszacowanie danych. W 2018 roku przesłano do KOROUN 1037 izolatów, wśród nich dane obejmujące małe dzieci były nieliczne – 32 potwierdzone przypadki u dzieci poniżej 2 roku życia, 48 przypadków u dzieci w wieku 2-4 lata. KOROUN podsumowując dane wskazuje, że w Polsce liczba rozpoznanych IChP jest wciąż niedoszacowana (źródło: KOROUN 2019_prezentacja);
- zbyt krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-10. WHO w raporcie z 2012 r. zaleca okres minimum 3 lat od wprowadzenia szczepienia PCV dla oceny skuteczności szczepionki oraz minimum 5 lat od wprowadzenia szczepienia PCV dla oceny zastępowalności serotypów. W Polsce obowiązkowe szczepienie przeciwko pneumokokom wprowadzono do kalendarza szczepień w 2017 roku, dane z roku 2018 dotyczą również dzieci, które nie przeszły całego cyklu szczepienia;
- brak wiarygodnych danych dotyczących zachorowalności na IChP oraz dystrybucji poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* przed wprowadzeniem szczepienia PCV (zbyt mało zareportowanych przypadków);
- brak informacji, jaki odsetek osób, u których rozpoznano zakażenie spowodowane *S.pneumoniae*, był szczepiony (w 2018 roku jedynie dla 145 spośród 1037 pacjentów, których dane otrzymał KOROUN, podano informację, czy osoba była szczepiona przeciwko pneumokokom, czy też nie; spośród nich jedynie dla 2 pacjentów zareportowano, którą szczepionkę podano);
- częściowe finansowanie zbierania danych przez KOROUN z nieograniczonego grantu firmy Pfizer, co wiąże się z konfliktem interesów (Pfizer to podmiot odpowiedzialny dla szczepionki PCV-13).

Agencja oprócz analizy danych epidemiologicznych z Europy i Polski dotyczących zapadalności na IChP wystąpiła do ekspertów klinicznych z prośbą o udzielenie odpowiedzi na pytania związane z systemem rejestrowania zachorowań na IChP w Polsce.

Na pytanie odnośnie możliwości oceny efektu stosowania szczepionki PCV-10 w ramach PSO na podstawie dostępnych danych KOROUN, w sześciu opiniach eksperckich (sporządzonych przez siedmiu ekspertów) wskazano brak możliwości wiarygodnej lub jednoznacznej oceny efektów stosowania PCV-10. Jako przyczynę podawano:

- niedoskonałości związane ze sposobem zbierania danych przez KOROUN (system dobrowolny, brak informacji o liczbie sprawozdających podmiotów przekładający się na brak możliwości oceny reprezentatywności danych),
- niedojrzałość danych (pełna kohorta dzieci do lat pięciu zostanie zaszczepiona do 2022 r.),
- czynniki zakłócające w postaci realizacji samorządowych programów szczepień z zastosowaniem PCV-13 w przeszłości, a także finansowaniem obecnie PCV-13 przez część rodziców (nawet do 30%).

W opinii [REDAKTOR] dane KOROUN za 2018 r. dotyczą 78,9% przypadków IChP zgłaszanych do NIZP-PZH, w związku z czym można uznać, że odzwierciedlają rozkład serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za rejestrowane IChP. Zdania, że rozkład serotypów *S.pneumoniae* wywołujących IChP jest częściowo odzwierciedlony w danych KOROUN są prof. Paradowska-Stankiewicz i prof. Juszczyk, mimo opinii, iż dane te nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie (nie zaszczepiono pełnej kohorty dzieci do lat 5). Wnioskowania na temat rozkładu serotypów na podstawie danych KOROUN podjęła się również prof. Dzierżanowska-Fangrat oraz prof. Jackowska.

[REDAKTOR] uznał, że w Polsce w 2018 r. widoczny jest wyraźny udział serotypów 3, 6A i 19A w wykrywalności IChP u dzieci zarówno poniżej 2 r.ż. jak i w grupie poniżej 5 r.ż.

Prof. Paradowska-Stankiewicz i prof. Juszczyk wskazali, że dane KOROUN odzwierciedlają udział serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za rejestrowane w 2017 r. i 2018 r. zachorowania w Polsce. Aktualnie brak jednoznacznych danych epidemiologicznych uzasadniających zmianę szczepionki podawanej w ramach obowiązkowych powszechnych szczepień przeciw pneumokokom z PCV-10 na PCV-13.

Prof. Dzierżanowska-Fangrat stwierdziła: dane KOROUN dot. dystrybucji serotypów odpowiedzialnych za IChP u dzieci < 2 r.ż. i < 5 r.ż. wskazujące na zmniejszanie się udziału serotypów obecnych w PCV-10, widoczne wyraźnie od 2015 r., a szczególnie wyraźne pom. 2017 i 2018 r. sugerują, że szczepionka ta jest skuteczna w zapobieganiu zakażeniom wywoływanym przez serotypy szczepionkowe (niestety efekt ten jest przeciwważony wzrastającym udziałem innych serotypów w IChP). Prof. Dzierżanowska-Fangrat podkreśliła, że dane KOROUN nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby przypadków IChP, co nie pozwala na ocenę efektu netto wprowadzenia PCV-10.

Natomiast prof. Jackowska uznała, że *analizując ostatnie 2 lata danych z KOROUN widać wyraźne zmniejszenie 10 serotypów obecnych w PCV-10 i PCV-13. Natomiast nie obserwuje się zmian w serotypach obecnych tylko w PCV-13, a nawet widać wzrost serotypu 3 i niewielki lub na tym samym poziomie serotypu 19A. Dane KOROUN wyraźnie pokazują, że w 2017 zachorowało 9 dzieci, a w 2018 roku 24 dzieci poniżej 5 roku życia na IChP wywołaną serotypami zawartymi tylko w szczepionce PCV-13.* Pani profesor wskazała obecność wymienionych wcześniej czynników zakłócających utrudniających wnioskowanie.

Na pytanie odnośnie tego, jak powinien wyglądać system nadzoru epidemiologicznego nad chorobami pneumokokowymi, który umożliwiłby weryfikację skuteczności szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce eksperci podkreślili, że system powinien być obowiązkowy i obejmować konieczność przesłania materiału biologicznego do KOROUN. Prof. Dzierżanowska-Fangrat wskazała, że *sprawne systemy nadzoru istnieją w bardzo wielu krajach Europy, np. Holandii, czy Szwecji, być może należałoby spróbować przenieść je do nas.* Natomiast prof. Jackowska powołała się na zalecenia WHO: *WHO zaleca, aby wpływ epidemiologiczny szczepionek (PCV) był monitorowany w ramach nadzoru populacyjnego w kierunku zarówno choroby pneumokokowej jak i w okresowych badaniach nosicielstwa (nasopharyngeal carriage; NP).* Prof. Kuchar wskazał jako wzór nadzór SENTINEL, czyli zintegrowany system nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego nad grypą (patrz link poniżej). [REDACTED] wskazuje natomiast, że problemem w Polsce jest zbyt rzadkie zlecenie posiewów krwi i szybkie włączanie antybiotykoterapii.

Źródło: <https://qis.gov.pl/zdrowie/sentinel-zintegrowany-system-nadzoru-epidemiologicznego-i-wirusologicznego-nad-grypa/>; opinie ekspertów, ECDC 2019, Mrukowicz 2019, KOROUN 2019_prezentacja

3.3. Rekomendacje i opinie ekspertów

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach pracy nad niniejszym raportem poszukiwano najbardziej aktualnych zaleceń/wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki inwazyjnych i nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych, które odnosiłyby się do wyboru szczepionki PCV do szczepień dzieci z populacji ogólnej. Odnaleziono stanowisko Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) oraz Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, a także stanowisko WHO dotyczące stosowania skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom (PCV) w ramach programów powszechnych szczepień niemowląt i dzieci <5. roku życia.

W opinii Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego do PSO powinna zostać wybrana szczepionka o najszerszym pokryciu serotypów, z tego względu PTP rekomenduje szczepionkę PCV-13. Natomiast w stanowisku Zarządu PTWAKC wskazano, że w licznych badaniach klinicznych i analizach wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych (PCV-10 i PCV-13) w profilaktyce IChP i zapalenia płuc w populacji dzieci do 5. roku życia. Zdaniem PTWAKC poruszane w naukowej dyskusji różnice między tymi szczepionkami nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce.

Zgodnie ze stanowiskiem WHO szczepionki PCV-10 i PCV-13 charakteryzują się porównywalną immunogennością i wpływem na występowanie IChP, zapalenia płuc i nosicielstwa nosowogardłowego w odniesieniu do wspólnych serotypów szczepionkowych. Zdaniem WHO obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że te 2 szczepionki różnią się pod względem wpływu na ogólne rozpowszechnienie choroby pneumokokowej. Ponadto w raporcie WHO wskazuje, że szczepionka PCV-13 może oferować dodatkowe korzyści w sytuacjach istotnego występowania zachorowań, które można przypisać serotypowi 19A lub serotypowi 6C, a wybór produktu do stosowania w danym kraju powinien być oparty na charakterystyce programowej, dostępności szczepionek, cenie szczepionek, lokalnym i regionalnym rozpowszechnieniu serotypów szczepionkowych, a także wzorcach oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Co więcej zdaniem WHO po rozpoczęciu programu szczepień PCV nie zaleca się zmiany produktu, chyba że zajdą istotne zmiany w warunkach epidemiologicznych lub programowych, które zdecydowały o pierwotnym wyborze produktu – np. w razie wzrostu rozpowszechnienia serotypu 19A.

Tabela 17. Przegląd zaleceń/ wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stanowisko PTP, 2019 (Polska)	Stanowisko ws. planowanych zmian w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 r. Zarząd Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego rekomenduje szczepionkę PCV-13 dla wszystkich dzieci. Do PSO powinna zostać wybrana szczepionka o najszerszym pokryciu serotypów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><i>Uzasadnienie: 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 r.ż. Serotyp 19A stanowi kluczowy problem epidemiologicznych w kontekście lokooporności.</i></p> <p><i>Konieczny jest wybór szczepionki zapewniającej najszerszą ochronę czyli najszersze pokrycie serotypów występujących w Polsce, co jest zgodne z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia.</i></p> <p><i>Szczepionka PCV-13 obejmuje serotypy pneumokokowe najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Serotypy 3, 14, 19A (serotyp 3 i 19A obecne tylko w szczepionce PCV-13) to najczęściej występujące serotypy pneumokokowe odpowiedzialne za IChP w Polsce w 2018 r. u dzieci <2 r.ż. i <5 r.ż. W 2018 roku wyraźny jest wzrost serotypów: 3, 6A i 19A w wykrywalności IChP u dzieci <5 r.ż.</i></p> <p><i>Szczepionka PCV-13 zawiera serotypy pneumokoka najczęściej odpowiedzialne za zgony na IChP. Serotyp 3 (obecny tylko w szczepionce PCV-13) jest najczęstszą przyczyną śmierci związaną z IChP w całej Polsce.</i></p> <p><i>Ponadto rekomendujemy aby dzieci do 19 r.ż., a nie jak obecnie do 5 r.ż., będące w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na IChP otrzymały szczepionkę PCV-13.</i></p>
<p>Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017 r. w sprawie wyboru szczepionki do powszechnego, bezpłatnego szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych</p> <p><i>(...) W ocenie Zarządu 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 (...).</i></p> <p><i>Zakupiona aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia do PSO w Polsce szczepionka, zawierająca antygeny 10 najczęstszych typów pneumokoka (PCV-10), jest – podobnie jak drugi z dostępnych preparatów zawierający antygeny 13 typów (PCV-13) - szczepionką o dobrze udokumentowanej immunogenności i dużej skuteczności oraz potwierdzonym bezpieczeństwie. W Europie PCV-10 stosuje się w ramach powszechnych programów szczepień niemowląt i dzieci także w 10 innych krajach (Albania, Austria, Belgia, Cypr, Finlandia, Islandia, Łotwa, Holandia, Macedonia, Słowenia), a w 7 jest ona jedną z 2 zalecanych szczepionek.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Zwracamy się z apelem do Ministra Zdrowia, aby stałe 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.</i></p>
<p>WHO 2019 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom u niemowląt i dzieci poniżej 5 roku życia: procedura WHO – luty 2019.</p> <p><i>Szczepionki PCV-10 i PCV-13 charakteryzują się porównywalną immunogennością i wpływem na występowanie IChP, zapalenia płuc i nosicielstwa NP w odniesieniu do wspólnych serotypów szczepionkowych. Choć zaobserwowano różnice w ich immunogenności oraz wpływie na 3 serotypy zawarte w szczepionce PCV-13, a niewystępujące w PCV-10, jak również na serotyp 6C, obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że te 2 szczepionki różnią się pod względem wpływu na ogólne rozpowszechnienie choroby pneumokokowej. Szczepionka PCV-13 może oferować dodatkowe korzyści w sytuacjach istotnego występowania zachorowań, które można przypisać serotypowi 19A lub serotypowi 6C. Wybór produktu do stosowania w danym kraju powinien być oparty na charakterystyce programowej, dostępności szczepionek, cenie szczepionek, lokalnym i regionalnym rozpowszechnieniu serotypów szczepionkowych, a także wzorcach oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.</i></p>

Skróty: PTP – Polskie Towarzystwo Pediatriczne, PCV – skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

3.3.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionek Synflorix oraz Prevenar13 w ramach PSO 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/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,

- 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/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.01.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Prevenar13, Synflorix, PCV-10, PCV-13. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Prevenar13, 2 rekomendacje dotyczące szczepionki Synflorix oraz 2 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do obydwu szczepionek.

Wśród odnalezionych zaleceń, JCVI, HAS oraz PBAC rekomendowały włączenie szczepionki Prevenar13 do narodowych programów szczepień ochronnych. PBAC rekomendował również włączenie do PSO szczepionki Synflorix. Negatywną rekomendację dla szczepionki Synflorix wydał natomiast HAS.

PHARMAC w 2014 roku zalecił włączenie do PSO szczepionki Prevenar13 jako jedynej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom, jednak w 2017 roku zmieniono decyzję i zalecono, iż szczepionka PCV-13 zostanie zastąpiona w populacji ogólnej dzieci przez szczepionkę Synflorix, a pozostanie dostępna dla pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Ponadto na stronach PHARMAC odnaleziono również informację, iż od 2019 roku zaleca się schemat trójdawkowy a nie (jak do tej pory) 4 dawkowy w ramach prowadzonych szczepień w narodowym programie szczepień przeciwko pneumokokom. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek Synflorix oraz Prevenar 13

Organizacja (kraj)	rok	Synflorix (PCV-10)	Prevenar 13 (PCV-13)
PHARMAC (Nowa Zelandia)	2014	Negatywna decyzja	Pozytywna decyzja
		PHARMAC proponuje włączenie do programu szczepień ochronnych od 1 lipca 2014 roku szczepionki Prevenar13, jednocześnie Prevenar13 od października 2014 roku będzie jedyną skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom dostępną w ramach programu szczepień ochronnych (od 1 X 2014 r. szczepionka Synflorix została wycofana z refundacji).	
PHARMAC (Nowa Zelandia)	2017	Pozytywna decyzja	Negatywna decyzja
		Od lipca 2017 roku szczepionka 13-walentna przeciwko pneumokokom (Prevenar13) zostaje zastąpiona przez 10-walentną szczepionkę (Synflorix) w programie szczepień ochronnych u dzieci z populacji ogólnej. Szczepionka Prevenar13 pozostaje dostępna dla dzieci z grup wysokiego ryzyka.	
HAS (Francja)	2018 (Synflorix) / 2010 (Prevenar 13)	Negatywna decyzja	Pozytywna decyzja
		HAS nie rekomenduje włączenia szczepionki Synflorix do programu szczepień ochronnych dla dzieci. Choć stosowanie Synflorix przynosi korzyść z perspektywy cenowej (...) to francuskie i międzynarodowe dane epidemiologiczne nie wspierają zastosowania Synflorix w strategii zapobiegania infekcjom pneumokokowym specyficznym z perspektywy populacji francuskiej.	<i>The Transparency Committee</i> zaleca włączenie szczepionki Prevenar13 na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach oraz różnych placówkach publicznych zgodnie ze wskazówkami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu z wykorzystaniem rekomendowanych schematów oraz populacji przez <i>the Haut Conseil de la santé publique</i> .
PBAC (Australia)	2009 (Synflorix) / 2010 (Prevenar 13)	Pozytywna decyzja	Pozytywna decyzja
		PBAC rekomenduje włączenie szczepionki Synflorix do programu szczepień ochronnych u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat celem profilaktyki zakażeń spowodowanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypy 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.	Lipiec - PBAC rekomenduje włączenie szczepionki Prevenar do narodowego programu szczepień pod takimi samymi warunkami, co zastosowanie szczepionki 7-walentnej będącej aktualnie na liście narodowego programu szczepień. Ponadto PBAC zlecił wykonanie wyceny ampułko-strzykawek dla Prevenar13, celem osiągnięcia równowagi pomiędzy pełnym cyklem szczepień szczepionką Prevenar, a pełnym cyklem szczepienia szczepionką Synflorix (...). Listopad – PBAC rekomenduje włączenie szczepionki Prevenar13 do narodowego programu szczepień, jako szczepienie

Organizacja (kraj)	rok	Synflorix (PCV-10)	Prevenar 13 (PCV-13)
			uzupełniające, dla dzieci pomiędzy 12 m. ż. a 23 m.ż., które były zaszczepione pełnym cyklem szczepionką 7-walentną, zakładając, że szczepienie uzupełniające będzie w przybliżeniu w tym samym czasie, co szczepienia szczepionką 7-walentną.
JCVI (Wielka Brytania)	2013	-	Pozytywna decyzja
			JCVI zaleca stosowanie szczepionki 13-walentnej (Prevenar13) u dzieci z populacji ogólnej i dzieci z wybranych grup ryzyka.

Skróty: HAS – Haute Autorité de Sante, JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency

3.3.3. Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o opinię w sprawie rekomendacji wyboru szczepionki przeciwko *S. pneumoniae* do stosowania w ramach PSO. Otrzymano 7 opinii od 8 ekspertów (dwóch ekspertów sporządziło wspólną opinię). Część pytań wraz z odpowiedziami ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej. Odpowiedzi na pozostałe pytania zostały przedstawione w innych częściach raportu.

Tabela 19. Opinie ekspertów

Pytanie	Która szczepionka przeciwko pneumokokom, PCV-13 czy PCV-10 powinna zostać wybrana do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ogólnej?	Czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Prevenar 13 i Synflorix w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	Czy istnieje możliwość prognozowania efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów?	Jakie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii?	Inne uwagi
<p>Dr Grzegorz Juszczyk Dyrektor Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny</p> <p>Dr hab. Iwona Paradowska-Stankiewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie epidemiologii</p>	<p>W odpowiedzi wskazano na stanowisko WHO z lutego 2019 r., w którym wpływ szczepionek PCV-10 i PCV-13 na IChP, zapalenie płuc oraz nosicielstwo wywołane przez serotypy szczepionkowe uznano za porównywalny. W wyborze szczepionki należy wziąć pod uwagę specyfikę programu szczepień danego kraju, dostępność szczepionek i ich cenę, lokalne i regionalne rozpowszechnienie serotypów szczepionkowych oraz ocenę niewrażliwości na antybiotyki szczepów izolowanych od chorych. W procesie wyboru podkreślono kluczową rolę monitorowania sytuacji epidemiologicznej pod względem udziału poszczególnych serotypów w IChP. <i>Ponieważ decyzja dotyczy publicznych pieniędzy, wybór produktu (...) powinien dawać konkretną i oszacowaną dodaną wartość zdrowotną.</i></p>	<p><i>Szczepionki PCV-10 i PCV-13 charakteryzują się porównywalną immunogennością i wpływem na występowanie IChP, zapalenie płuc i nosicielstwa w odniesieniu do wspólnych serotypów szczepionkowych. (...) Z dostępnych danych wynika, że zaobserwowano różnice w immunogenności pomiędzy szczepionkami oraz wpływie na 3 serotypy różniące obie szczepionki, jak również na serotyp 6C, obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że te dwie szczepionki różnią się pod względem wpływu na ogólne rozpowszechnianie choroby pneumokokowej.</i></p>	<p><i>Prognozowanie efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów jest bardzo trudne ze względu na wiele czynników na nią wpływających, wśród których można wymienić nie tylko rodzaj stosowanej szczepionki, ale także m.in. lokalne rozpowszechnienie poszczególnych serotypów, różne schematy podawania szczepionek, różne wskaźniki zasięgu szczepień, czas w jakim prowadzone są programy szczepień. (...) Ekspertci obrazują zjawisko na podstawie porównania danych ze Szwecji, Anglii, Austrii, Kanady i Holandii.</i></p>	<p><u>PCV-13:</u> Wskazano na ograniczoną skuteczność PCV-13 wobec serotypu 3.</p> <p><u>PCV-10:</u> Przytoczono wyniki badań, wskazujących na wzrost częstości IChP powodowanej serotypem 19A w wyniku zastosowania PCV-10.</p>	<p>Ekspertci wskazali wysoki poziom wyszczepialności osiągnięty w PSO.</p> <p>Podkreślili, że szacowanie skuteczności szczepionki w oparciu o liczbę znajdujących się w niej serotypów (...) jest niewystarczające. Definicja pokrycia szczepionkowego, które prezentuje KOROUN pokazuje, że jest to parametr teoretyczny, który nie obejmuje oceny faktycznej skuteczności klinicznej obu dostępnych na rynku szczepionek PCV wobec poszczególnych typów srologicznych pneumokoka, nie pozwala ocenić efektu netto, a wręcz wprowadza w błąd odbiorcę informacji.</p>

Pytanie	Która szczepionka przeciwko pneumokokom, PCV-13 czy PCV-10 powinna zostać wybrana do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ogólnej?	Czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Prevenar 13 i Synflorix w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	Czy istnieje możliwość prognozowania efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów?	Jakie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii?	Inne uwagi
<p>Agnieszka Jankowska-Zduńczyk Konsultant w dziedzinie rodzinnej medycyny Krajowy</p>	<p><i>Biorąc pod uwagę dostępne dane, publikowane rekomendacje co do wyboru preparatu oraz niepełne dane dotyczące epidemiologii choroby pneumokokowej należy wskazać, że nie zidentyfikowano jednoznacznych korzyści z zastosowania jednego z ww. preparatów. Pomimo, że rejestr KOROUN wskazuje na wzrost przypadków bakteryjnego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego w Polsce wywołanych serotypami obecnymi w PCV-13 a nieobecnymi w PCV-10, w publikowanych danych z badań klinicznych nie udowodniono wyraźnych korzyści ze stosowania PCV-13 względem PCV-10.</i></p>	<p><i>(...) PCV-10 i PCV-13 mają porównywalną immunogenność i wpływ na występowanie IChP, zapalenie płuc i nosicielstwo pneumokoków w nosogardzieli ze względu na wspólne serotypy szczepionkowe. Choć stwierdzono różnice w immunogenności i wpływie na serotyp 3 zawarty w PCV-13, a nie PCV-10 i na serotyp 6C, obecnie nie ma wystarczających dowodów na to, że te szczepionki różnią się wpływem na ogólne ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej. (...)</i></p>	<p>brak odpowiedzi</p>	<p><u>PCV-13:</u> –Ograniczenie wynikające z podanych wprost zaleceń podania dawki przypominającej do 15 m.ż., może prowadzić do zaniechania podawania dawki przypominającej u dzieci zgłaszających się po ukończeniu 15 m.ż. z powodu krótkotrwałych przeciwwskazań do zaszczepienia. –Ograniczenia w dostępności.</p> <p><u>PCV-13:</u> –Ograniczenia w dostępności.</p>	<p>Ekspert wskazała dane bibliograficzne.</p>
<p>Prof. dr hab. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat Konsultant w dziedzinie lekarskiej Krajowy mikrobiologii</p>	<p><i>(...) Biorąc pod uwagę dostępne dane epidemiologiczne nt dystrybucji serotypów pneumokoka w Polsce (dane KOROUN – przypis analityka), lepsza jest szczepionka 13-walentna i ona powinna zostać wybrana do PSO. Nie mogę natomiast wypowiedzieć się nt efektywności kosztowej takiego rozwiązania.</i></p>	<p><i>Z dostępnych danych wynika, że obydwie szczepionki są tak samo bezpieczne. natomiast jeśli chodzi o skuteczność, światowe dane dotyczące epidemiologii inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) są zróżnicowane ze względu na szereg czynników, m.in. różną dystrybucję serotypów pneumokoka, odmienny sposób i czas prowadzenia szczepień ochronnych oraz monitorowania zakażeń w poszczególnych krajach. (...)</i></p>	<p>brak odpowiedzi</p>	<p><i>Osobiście nie widzę żadnych problemów.</i></p>	<p><i>W przypadku podjęcia decyzji o utrzymaniu PCV-10 w programie szczepień ochronnych warto byłoby poszukać rozwiązań umożliwiających chętnym (rodzicom) współfinansowanie PCV-13 (tj. pokrywanie różnicy kosztów pomiędzy finansowaną z budżetu PCV-10 a ceną PCV-13).</i></p>

Pytanie	Która szczepionka przeciwko pneumokokom, PCV-13 czy PCV-10 powinna zostać wybrana do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ogólnej?	Czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Prevenar 13 i Synflorix w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	Czy istnieje możliwość prognozowania efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów?	Jakie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii?	Inne uwagi
<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii</p>	<p><i>Uważam, że szczepionka Prevenar 13 zasługuje na wybór do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ze względu na to, że serotypy 3, 6A i 19A zawarte tylko w szczepionce Prevenar 13 stanowią istotny problem epidemiologiczny w Polsce. W grupie wiekowej 65 i więcej lat także stwierdzono istotny wzrost zachorowań na IChP związanych z serotypem 19A. Serotyp 19A charakteryzuje wysoka lekooporność-ok. 78% izolatów jest niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków.</i></p> <p>Profesor zwróciła uwagę na komentarze do badań wskazujące na brak możliwości pewnego wnioskowania nt związku przyczynowego-skutkowego na efekt populacyjny szczepionek oraz brak skuteczności obu szczepionek w kierunku serotypu 3.</p>	<p><i>Obie szczepionki są bezpieczne. Sygnalizowane są różnice dotyczące skuteczności profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w zależności od stosowanej szczepionki, o czym świadczą dane epidemiologiczne różnych krajów dotyczące zachorowalności. Dane przedstawione przez KOROUN dotyczące zachorowalności na IChP u dzieci wskazują na wzrost liczby przypadków spowodowanych przez serotypy, których nie zawiera szczepionka stosowana w realizacji szczepień w Polsce, a zawartych w szczepionce 13-walentnej.</i></p>	<p><i>Dane, które znam wskazują na to, że w większości dużych krajów europejskich stosowana jest szczepionka 13-walentna. Belgia jest przykładem kraju, który po czasowym stosowaniu szczepionki 10-walentnej ponownie powraca do stosowania w krajowym programie szczepień szczepionki 13-walentnej.</i></p>	<p>PCV-13 vs PCV-10: PCV-13 zawiera 3 serotypy, których nie posiada Synflorix: 3, 6A, 19A, a które są częstymi przyczynami zachorowań w polskiej populacji. W porównaniu obu szczepionek Prevenar wykazuje wyższą immunogenność (...). Wyższe stężenia przeciwciał są konieczne aby zapobiec chorobom nieinwazyjnym takim jak zapalenie płuc i ostre zapalenie ucha środkowego oraz ograniczyć nosicielstwo.</p>	<p><i>Nadzór epidemiologiczny monitorujący występowanie zakażeń pneumokokowych w Polsce jest niedostateczny do w pełni wiarygodnej oceny skuteczności szczepień. Do czasu wdrożenia dobrze zaplanowanego nadzoru epidemiologicznego stosowanie szczepionki PCV-13 o większej liczbie serotypów może przynosić dodatkowe korzyści w porównaniu z PCV-10.</i></p>

Pytanie	Która szczepionka przeciwko pneumokokom, PCV-13 czy PCV-10 powinna zostać wybrana do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ogólnej?	Czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Prevenar 13 i Synflorix w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	Czy istnieje możliwość prognozowania efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów?	Jakie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii?	Inne uwagi
<p>Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii</p>	<p><i>Moim zdaniem PCV-13. (...) Wybór uzasadniono analizą danych KOROUN. Wskazano, że podjęcie decyzji o wyborze szczepionki powinno służyć zapewnieniu właściwej ochrony przed chorobą pneumokokową wywołaną przez serotypy wielolekooporne, w tym serotyp 19A, który stanowi kluczowy problem w IChP ponieważ m.in. jest odpowiedzialny za występowanie zakażeń wielolekoopornych. Serotyp 3 jest najczęstszą przyczyną śmierci związaną z IChP w całej populacji.</i></p>	<p>W odpowiedzi profesor wskazała wyniki publikacji wtórnej, stanowisko WHO oraz wyniki obserwacji z Belgii i stanowiska niektórych państw w sprawie wyboru szczepionki z wybranych krajów w których dochodziło do zmiany szczepionki stosowanej w ramach powszechnych szczepień, z których wynika możliwa wyższa skuteczność PCV-13 w stosunku do serotypów 19A, 6A i 6C, zarówno w ramach bezpośredniego, jak i w przypadku serotypów 19A i 6C w efekcie pośrednim.</p>	<p><i>(...) Skuteczność obu szczepionek można porównać na podstawie danych z badań obserwacyjnych pochodzących z krajów z dobrze funkcjonującym system nadzoru epidemiologicznego. (...)</i></p>	<p><u>PCV-13:</u> <i>PCV-15, PCV-20</i> <u>PCV-10:</u> <i>Wzrost serotypów 3 i 19 A.</i></p>	<p>-</p>
<p>Dr hab. Ernest Kuchar Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii</p>	<p><i>Ze względu na znaczny udział serotypów pneumokoków 3 i 19A w zakażeniach inwazyjnych raportowanych do KOROUN obecnie czas rozważyć wprowadzenie PCV-13.</i></p>	<p><i>Tak, istnieją. Szczepionki pneumokokowe powstały przy założeniu sowości dla serotypu. Znaczenie odporności krzyżowej jest nieznane i niepewne, różnica dotyczy zatem 3 dodatkowych serotypów: 3, 6C oraz 19A.</i></p>	<p><i>Tak, można prognozować efekty szczepień oraz wpływ powszechnych szczepień na epidemiologię zakażeń pneumokokowych. W podobnej sytuacji jak obecnie Polska były: Finlandia, Belgia, Austria, Tajwan i Słowenia.</i></p>	<p><u>PCV-13:</u> <i>Koszty.</i> <u>PCV-10:</u> <i>Ryzyko ognisk zakażeń wywołanych przez serotypy 3 i 19A.</i></p>	<p><i>W chwili obecnej trudno oszacować różnice netto między obiema szczepionkami PCV-10 oraz PCV-13, w warunkach polskiej epidemiologii pneumokoków. Powszechne stosowanie PCV-13 może przynieść dodatkowe korzyści w sytuacji znacznej liczby zachorowań wywołanych przez serotyp 3 oraz 19A. Podobna sytuacja epidemiologiczna występowała w Finlandii, Belgii, Austrii i na Tajwanie.</i></p>

Pytanie	Która szczepionka przeciwko pneumokokom, PCV-13 czy PCV-10 powinna zostać wybrana do stosowania w ramach PSO w populacji pediatrycznej ogólnej?	Czy istnieją klinicznie istotne różnice pomiędzy produktami leczniczymi Prevenar 13 i Synflorix w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	Czy istnieje możliwość prognozowania efektów wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji polskiej na podstawie danych z innych krajów?	Jakie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianych technologii?	Inne uwagi
	<p><i>W populacji pediatrycznej ogólnej powinna zostać wybrana szczepionka PCV-13 (Prevenar 13). (...)</i></p> <p>W argumentacji wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stanowisko WHO, że PCV-13 może przynieść dodatkowe korzyści w sytuacji zwiększonej liczby zachorowań wywołanych przez serotyp 3, 6A lub 19A; – wyraźny udział serotypów 3, 6A i 19A w wykrywalności IChP u dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. oraz u dzieci w wieku poniżej 5 r.ż. w 2018 r.; – potrzebę zabezpieczenia populacji w związku z dużą intensywnością i skalą migracji oraz potrzebę zapewnienia równości obywateli w dostępie do właściwych szczepionek i budowania zaufania społeczeństwa do PSO. 	<p><i>Pomiędzy powyższymi preparatami istnieją różnice w składzie skutkujące różnicami w zakresie skuteczności klinicznej. (...) Według dostępnych aktualnych danych dla Polski kluczowy wskaźnik skuteczności szczepionki, tj. przewidywane pokrycie szczepionkowe, dla Synflorix u dzieci poniżej 2 r.ż. wynosi 23,3% podczas gdy dla Prevenar 13 wynosi 56,7%, a więc jest ponad dwukrotnie wyższy. Podobnie wygląda sytuacja u dzieci poniżej 5 r.ż. gdzie przewidywane pokrycie szczepionkowe dla Synflorix wynosi 33,3% podczas gdy ten sam parametr dla Prevenar 13 wynosi 65,3%.</i></p> <p>Profesor podkreślił wielolekooporny charakter serotypu 19A oraz fakt, że serotyp 3 jest najczęstszą przyczyną śmierci związanej z IChP w całej populacji.</p>	<p>Profesor w odpowiedzi nie odniósł się do możliwości wykorzystania danych z innych państw do prognozy efektu szczepień w Polsce.</p>	<p><u>PCV-13:</u> Ryzyko zwiększenia częstości IChP wywołanej serotypami pozaszczepionkowymi.</p> <p><u>PCV-10:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – brak ochrony zaszczypanych przed IChP, zapaleniem płuc lub ZUS wywołanymi przez serotypy 3, 6A i 19A, dominujące w populacji polskiej; ryzyko wzrostu liczby zachorowań, zgonów oraz kosztów i zapotrzebowania na zasoby systemu ochrony zdrowia; – indukcja odpowiedzi jedynie w stosunku do serotypów szczepionkowych w badaniach klinicznych, poziom odpowiedzi zależny od serotypu; – potwierdzone ryzyko wzrostu częstości IChP spowodowanej serotypami pozaszczepionkowymi. 	<p>Profesor wskazał m.in., że zgodnie ze stanowiskiem WHO stosowanie szczepionek PCV-10 i PCV-13 jest efektywne kosztowo zarówno z punktu widzenia podmiotów świadczących usługi zdrowotne, jak i ogółu społeczeństwa.</p> <p>Przy zakupie szczepionek należy brać pod uwagę sytuację społeczno-ekonomiczną wszystkich obywateli i występujące w tym zakresie nierówności. (...) Równoległe stosowanie refundowanej szczepionki PCV-10 i w pełni odpłatnej szczepionki PCV-13 może rodzić obawy o pogłębianie się istniejących już obecnie w Polsce nierówności w dostępie do świadczeń zdrowotnych w zależności od poziomu wykształcenia, dochodu i miejsca zamieszkania.</p> <p>Profesor podkreślił też rolę decyzji o szczepieniach w budowaniu zaufania do szczepień, skuteczności i bezpieczeństwa systemu oraz kompetencji pracowników służby zdrowia i osób decyzyjnych w tym zakresie.</p>

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa, ZUS – zapalenie ucha środkowego

4. Analiza kliniczna

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizami klinicznymi (AKL) przedłożonymi przez podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych Synflorix oraz Prevenar13.

4.1. Ocena metodyki przedłożonych przeglądów systematycznych

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie z prośbą Agencji wystosowaną do podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych Synflorix oraz Prevenar13, celem analizy klinicznej (AKL) miało być porównanie efektywności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom (PCV-10 i PCV-13) u dzieci z populacji ogólnej od ukończenia 6. tygodnia życia, szczepionych zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych Synflorix oraz Prevenar13 oraz Programem Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do przedłożonych analiz efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia. Ponadto w ramach powyższych analiz przeprowadzono również wyszukiwanie opublikowanych badań wtórnych (przeглядów systematycznych i raportów HTA). Kryteria włączenia oraz wykluczenia dla badań wtórnych były zgodne pod względem populacji, interwencji oraz punktów końcowych z kryteriami włączenia badań pierwotnych przedstawionymi w tabeli powyżej.

W obu analizach klinicznych zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych umożliwiły kwalifikację badań, które pozwolą na przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych szczepionek przeciwko pneumokokom.

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przedłożonych przeglądów systematycznych

Parametr	Analiza kliniczna dla szczepionki Synflorix		Analiza kliniczna dla szczepionki Prevenar13	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	zdrowe niemowlęta i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia, u których można zastosować szczepienie w celu czynnego uodparniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> ;	bd	<ul style="list-style-type: none"> dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat – populacja w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, dzieci z populacji ogólnej, które nie ukończyły 5 roku życia – populacja w badaniach dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13; 	niespełnienie kryteriów włączenia;
Interwencja	szczepionka przeciwko pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 10-walentna – Synflorix stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w ChPL;	bd	szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (PCV-13; Prevenar13), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 (trzy dawki podstawowe i dawka przypominająca) lub 2+1 (podstawowy cykl szczepień ograniczony do dwóch dawek + dawka przypominająca)	niespełnienie kryteriów włączenia;
Komparatory	szczepionka przeciwko pneumokokom 13-walentna – Prevenar13 stosowana zgodnie ze wskazaniem do stosowania oraz schematem dawkowania, określonymi w ChPL;	<ul style="list-style-type: none"> szczepionki przeciwko pneumokokom niezarejestrowane do stosowania, inne niż szczepionki skoniugowane, szczepionki stosowane w schemacie i dawkowaniu innym niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych dla analizowanej grupy wiekowej; 	<ul style="list-style-type: none"> placebo, brak szczepienia, inna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-7, PCV-10, w tym szczepionka 11Pn-PD*, w której wszystkie serotypy skoniugowano z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>) 	niespełnienie kryteriów włączenia;
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP), zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ), wszystkie inne klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszące się do występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń 	bd	<ul style="list-style-type: none"> śmiertelność, inwazyjne zakażenia pneumokokowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ostre zapalenie ucha środkowego, nawrotowe zapalenie ucha środkowego, wysiękowe zapalenie ucha środkowego, wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego, implantacje dreników tympanostomijnych, działania niepożądane, 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;

Parametr	Analiza kliniczna dla szczepionki Synflorix		Analiza kliniczna dla szczepionki Prevenar13	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem,</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, • niespodziewane/spodziewane zdarzenia niepożądane; <p><u>Immunogenność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba dzieci, u których osiągnięto minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ i/lub $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$), • liczba dzieci, u których osiągnięto miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał ≥ 8, • średnie geometryczne stężeń przeciwciał, • średnie geometryczne miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał, • awidność przeciwciał; 		<ul style="list-style-type: none"> • udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i>, • udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał aktywnych biologicznie przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i>, • średnia geometryczna stężenia i miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i>; 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, • badania postmarketingowe przeprowadzone w Europie oceniające efektywność praktyczną PCV-10 i PCV-13 po wprowadzeniu tych produktów leczniczych na rynek, • raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; 	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, w których do badania włączono mniej niż 100 osób/ramię badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej z okresem obserwacji co najmniej 4 lata, • obserwacyjne dotyczące efektywności szczepienia PCV-13 po wprowadzeniu szczepionki do powszechnej immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w państwach europejskich i w Stanach Zjednoczonych, w których okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 wyniósł co najmniej 4 lata; 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, serie przypadków, • artykuły przeglądowe i pogładowe, • pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej z okresem obserwacji krótszym niż 4 lata;
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w postaci pełnego tekstu, 	<ul style="list-style-type: none"> • prace opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, 	<ul style="list-style-type: none"> • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne,

Parametr	Analiza kliniczna dla szczepionki Synflorix		Analiza kliniczna dla szczepionki Prevenar13	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • badanie dostępne w rejestrach badań klinicznych, • publikacje w języku polskim i angielskim. 		<ul style="list-style-type: none"> • raporty z randomizowanych badań klinicznych, • niepublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych; • publikacje w języku angielskim i polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż angielski i polski.

*skuteczność kliniczną szczepionki dziesięciowalentnej przed rejestracją potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), zawierającej 10 serotypów znajdujących się obecnie w szczepionce Synflorix oraz serotyp 3, wobec którego skuteczności nie udowodniono. W prototypowej szczepionce 11Pn-PD wszystkie serotypy koniugowane zostały z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów Haemophilus influenzae. Ostatecznie serotypu 3 nie włączono do składu szczepionki Synflorix.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Źródła poszukiwania dowodów naukowych:

Zarówno w AKL przygotowanej dla szczepionki Synflorix oraz AKL przygotowanej dla szczepionki Prevenar13 dowodów naukowych poszukiwano w bazach informacji medycznej: Medline, EMBASE, Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2019 w AKL Synflorix, 16.09.2019 w AKL Prevenar13) oraz na stronach rejestrów badań klinicznych. Ponadto przeszukiwano strony instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa produktów leczniczych: URPL, EMA, FDA oraz referencje odnalezionych doniesień. Ponadto w ramach AKL Prevenar13 w celu odnalezienia raportów HTA i przeglądów systematycznych przeszukano Center for Reviews and Dissemination oraz strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA.

Ocena wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzone w ramach obu analiz zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie abstraktów i kwalifikacja badań zostały wykonane przez co najmniej dwóch analityków).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądów

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, do analizy klinicznej Synflorix (PCV-10) włączono:

- 14 przeglądów systematycznych;
- 5 badań klinicznych porównujących bezpośrednio PCV-10 i PCV-13 pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa, w tym 4 badania RCT oraz jedno badanie nierandomizowane;
- 1 badanie RCT dotyczące porównania schematów szczepień 3+1 vs 2+1;
- 215 badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepienia przeciwko pneumokokom w państwach europejskich z zastosowaniem szczepionki PCV-10 lub PCV-13;
- 2 badania RCT (badanie FinIP oraz COMPAS), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV-10 ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych oraz 5 badań RCT, w których porównano bezpieczeństwo szczepionki PCV-10 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, do analizy klinicznej Prevenar13 (PCV-13) włączono:

- 5 przeglądów systematycznych;
- 6 badań klinicznych porównujących bezpośrednio PCV-10 i PCV-13 pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa, w tym 5 badania RCT oraz jedno badanie nierandomizowane;
- 22 badania dotyczących efektywności praktycznej szczepionki PCV-13 po wprowadzeniu jej do powszechnej immunizacji dzieci w państwach europejskich i w Stanach Zjednoczonych;
- 16 badań RCT dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-7,
- 3 badania RCT dotyczące porównania skuteczności klinicznej PCV-7 ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych;
- 3 badania RCT dotyczące skuteczności klinicznej PCV-10 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych.

Z uwagi na fakt, iż zlecenie MZ dotyczy porównania dwóch szczepionek (PCV-13 i PCV-10), w niniejszej analizie w ramach przedstawienia wyników z badań eksperymentalnych włączonych do AKL Synflorix oraz AKL Prevenar13 ograniczono się do przedstawienia dowodów z badań, w których bezpośrednio porównano obie szczepionki.

Również w zakresie oceny efektywności praktycznej ograniczono się do przedstawienia wyników z badań, na podstawie których można porównać obie szczepionki pod względem zapobiegania IChP (zgodnie z celem PSO w Polsce), a ponadto zaprezentowano wyniki po wprowadzeniu szczepionek PCV-13 i PCV-10 do programów szczepień ochronnych w państwach z aktywnym nadzorem epidemiologicznym nad IChP, który umożliwia

zebranie większej i bardziej kompletnej liczby przypadków IChP niż nadzór pasywny. Dodatkowo przedstawiono dane oceniające skuteczność pod względem wpływu na zapadalność na IChP szczepionek PCV w Europie ogółem. Ponadto w ramach wyboru badań dotyczących efektywności praktycznej zwrócono uwagę na zalecenia WHO zgodnie, z którymi do oceny wpływu szczepionki wymagane są wiarygodne i spójne dane z systemu nadzoru zbierane najlepiej dwa lata przed wprowadzeniem szczepionki i co najmniej trzy lata po jej wprowadzeniu, w celu dokładnego pomiaru zmian obciążenia chorobą. Aby ocenić problemy związane z zastąpieniem serotypu, zaleca się nadzór przez co najmniej pięć lat po wprowadzeniu PCV. Charakterystykę pozostałych dowodów wraz z ich wynikami można odnaleźć w AKL Synflorix oraz AKL Prevenar13, złożonych przez podmioty odpowiedzialne.

Ponadto z uwagi na zapisy w PSO oraz ChPL Synflorix i Prevenar13, w ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia wyników skuteczności i immunogenności uzyskanych po całym schemacie szczepienia, tzn. wyniki po podaniu dawki uzupełniającej bez przedstawiania wyników wyłącznie dla cyklu podstawowego. W przypadku oceny bezpieczeństwa, z uwagi na sposób zbierania danych (do 4-7 dni po podaniu szczepionki) uwzględniono również dane z cyklu podstawowego. Wyniki z badań oceniających efektywność praktyczną starano się ograniczyć do schematu 2+1.

4.1.3.1. Charakterystyka wybranych badań

Badanie eksperymentalne

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę badań eksperymentalnych, w których w osobnych ramionach stosowano szczepionkę PCV-10 i PCV-13, w pełnych zarejestrowanych schematach szczepień tj. 3+1 lub 2+1.

Tabela 21. Skrótowa charakterystyka badań eksperymentalnych, w których stosowano PCV-10 i PCV-13 w schemacie 2+1 lub 3+1

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane			
<p>SPNG-003 (Prymula 2017) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone w Europie (Czechy, Niemcy, Polska, Szwecja)</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek eksperymentalnych (PHiD-CV/dPly/PhtD-10, PHiD-CV/dPly/PhtD-30) w porównaniu do zarejestrowanych szczepionek PCV-10 i PCV-13 stosowanych w schemacie 3+1</p> <p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa I: PHiD-CV/dPly/PhtD-10 grupa II: PHiD-CV/dPly/PhtD-30 <p><u>Kontrola</u></p> <p>grupa I: PCV-10 grupa II: PCV-13</p> <p>Wszystkie szczepionki podawano w 2., 3., 4. i 12-15. m.ż. dziecka (schemat 3+1) razem ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 31 dni po podaniu szczepienia uzupełniającego</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci obu płci w wieku 6-14 tyg. (42-104 dni) życia przy pierwszym szczepieniu, dzieci urodzone po 36-42 tyg. ciąży, brak jakichkolwiek chorób w wywiadzie i badaniu lekarskim przed włączeniem do badania; <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe stosowanie od urodzenia immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących, potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności, poważne wady wrodzone lub przewlekła choroba, występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub drgawek/napadów padaczkowych, choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania, przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie trwania badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa PCV-10: 145 grupa PCV-13: 143 <p><u>Typ analizy:</u> per-protocol</p>	<ul style="list-style-type: none"> gorączka >40°C, Immunogenność (seropozytywność, stężenie przeciwciał), profil bezpieczeństwa
<p>SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, częściowo zaślepienie (pojedyncze zaślepienie względem PCV-13,</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> immunogenność,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>podwójne względem pozostałych ramion), wielośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone w Europie (Czechy, Niemcy, Polska, Hiszpania)</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek eksperymentalnych (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) w porównaniu do zarejestrowanych szczepionek PCV-10 i PCV-13 stosowanych w schemacie 3+1.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I: 11vPHiD-CV • grupa II: 12vPHiD-CV <p><u>Kontrola</u></p> <p>grupa I: PCV-10 grupa II: PCV-13</p> <p>Wszystkie szczepionki podawano w 2., 3., 4. i 12-15. m.ż. dziecka (schemat 3+1) razem ze szczepionką Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 31 dni po podaniu szczepienia uzupełniającego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci obu płci w wieku 6-12 tyg. (42-90 dni) życia przy pierwszym szczepieniu, • dzieci urodzone po 36 tyg. ciąży, • brak jakichkolwiek chorób w wywiadzie i badaniu lekarskim przed włączeniem do badania; <p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe stosowanie od urodzenia immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących, • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności, • poważne wady wrodzone lub przewlekła choroba, • występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub drgawek/napadów padaczkowych • choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania • przyjmowanie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w okresie badania; <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa PCV-10: 230 • grupa PCV-13: 241 <p><u>Typ analizy:</u> per-protocol</p>	<ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa
<p>Temple 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Health and Medical Research Council of Australia (grant), the Bill & Melinda Gates Foundation (grant), GlaxoSmithKline Biologicals SA zapewniła szczepionkę PCV-10 oraz wsparcie dla testów opsonofagocytarnych.</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, jednośrodkowe badanie z pojedynczą ślepą próbą, przeprowadzone w Wietnamie</p> <p><u>Cel badania:</u> porównanie odpowiedzi immunologicznej między PCV-10 i PCV-13 i ocena różnych schematów dawkowania PCV-10.</p> <p><u>Interwencja: PCV-10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I: dawki podano w 2., 3., 4. i 9,5 m.ż. dzieci (3+1), • grupa II: dawki podano w 2., 3., 4. m.ż. dzieci (3+0), • grupa III: dawki podano w 2., 4. i 9,5 m.ż. dzieci (2+1), • grupa IV: dawki podano w 2. i 6. m.ż. dzieci (2+0) <p><u>Kontrola:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I: PCV-13, dawki podano 2., 4. i 9,5 m.ż. dzieci (2+1) • grupa II: brak szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom w 1. roku życia, PCV-10 w 18. i 25 m.ż. dzieci. <p>Dawki ze schematu 2+1 podawano razem ze szczepionką (DTaP-IPV-Hib-HepB).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 22 miesiące</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak znaczących zaburzeń w okresie okołoporodowym, • dzieci w wieku 8-10 tygodni, • dzieci urodzone po w 36 tyg. ciąży lub później; <p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie immunosupresantów, • stosowanie lub zamiar zastosowania immunoglobulin lub produktów krwi od urodzenia, • znane zaburzenia odporności , • matka zarażona wirusem HIV, • małopłytkowość lub inne zaburzenia krzepnięcia, • poważne wady wrodzone wymagające stałej opieki medycznej, • choroba przewlekła lub o charakterze postępującym, • zaburzenia napadowe; <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa PCV-10 (2+1): 250 • grupa PCV-13 (2+1): 251 <p><u>Typ analizy:</u> per-protocol</p>	<ul style="list-style-type: none"> • immunogenność, • profil bezpieczeństwa
Badanie nierandomizowane			
<p>NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015)</p>	<p><u>Typ badania:</u> eksperymentalne, jednośrodkowe, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną i pojedynczą ślepą próbą przeprowadzone w Holandii</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci zdrowe (dopuszczalna łagodna infekcja i podniesiona temperatura <38,5°C) 	<ul style="list-style-type: none"> • immunogenność

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Holenderskie Ministerstwo Zdrowia</p>	<p><u>Cel badania:</u> porównanie immunogenności PCV-10 i PCV-13 po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (schemat 3+1)</p> <p><u>Interwencja:</u> PCV-10, dawki podano w 2., 3., 4. i 11. m.ż.</p> <p><u>Kontrola:</u> PCV-13, dawki podano w 2., 3., 4. i 11. m.ż.</p> <p>Wszystkie dawki szczepionek podawano razem ze szczepionką (DTPa-HBV-IPV/Hib).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 12 mies. (1 mies. po dawce uzupełniającej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> PCV-10: dzieci w wieku 4-6 mies., które otrzymały 3 dawki PCV-10 zgodnie z holenderskim PSO (schemat 3+1) PCV-13: dzieci w wieku 2 mies. (+/-2 tyg.), brak szczepień przeciwko pneumokokom; <p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa PCV-13: wcześniejsze szczepienia PCV-7 lub PCV-10 grupa PCV-10: wcześniejsze szczepienia PCV-7 lub PCV-13 grupa PCV-10: szczepienia schematem innym niż 3+1 ciężka i/lub immunologiczna choroba, która wymaga opieki medycznej, i która może wpływać na wyniki badania potwierdzone lub podejrzewane alergie/reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek ze składników szczepionki potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia immunologiczne stosowanie produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin) w okresie 3 mies. od włączenia do badania, zaburzenia krzepnięcia wcześnieactwo (<37 tygodni ciąży); <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa PCV-10: 66 grupa PCV-13: 66 <p><u>Typ analizy:</u> per-protocol</p>	

Skróty: ITT – (ang. intention-to-treat) grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Badanie eksperymentalne

Charakterystyka uwzględnionych w ramach AKL badań dotyczących efektywności praktycznej została przedstawiona wraz z ich wynikami w rozdziale 4.2.1.3.

4.1.3.2. Ocena jakości wybranych badań eksperymentalnych

Badania randomizowane w obu AKL oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, służącego do oceny popełniania błędów systematycznego, natomiast badanie nierandomizowane oceniono w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację tej oceny, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Dwa z trzech badań RCT charakteryzowały się ogólnie niskim ryzykiem popełnienia błędów systematycznego. Jedynie w badaniu SPNG-009 (Carmona Martinez 2019) z uwagi na świadomość badaczy, że podają szczepionkę PCV-13, ryzyko błędów systematycznych uznano za wysokie. Natomiast badanie nierandomizowane NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015) charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 na 9 możliwych punktów.

Tabela 22. Ocena ryzyka popełnienia błędów systematycznego w badaniach RCT za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Oceniany element	SPNG-003 (Prymula 2017)	SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)	Temple 2019
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie*	niskie**
Zaślepienie oceny efektów	niskie	wysokie*	niskie**
Niekompletne dane	niskie	niskie	nieznane***
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie

Oceniany element	SPNG-003 (Prymula 2017)	SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)	Temple 2019
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie

*badacze wiedzieli, że podają szczepionkę PCV-13

**osoby oceniające wyniki laboratoryjne były zaślepione

** przedstawiono powody utraty ogółem, a nie w poszczególnych grupach

Tabela 23. Jakość badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015), według skali NOS

Pytania		NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015)
Dobór pacjentów	1 Czy kryteria włączenia do badania zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	*
	2 Reprezentatywność grupy klinicznej	*
	3 Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	*
	4 Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	*
Czynniki zakłócające	1a Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszego czynnika zakłócającego	*
	1b Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	-
Ekspozycja	1 Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?	*
	2 Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupach?	*
	3 Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy	*

Analiza heterogeniczności metodologicznej badań eksperymentalnych

Główne czynniki różniące poszczególne badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Główne czynniki metodologiczne różniące badania eksperymentalne

Główne czynniki różniące	SPNG-003 (Prymula 2017)	SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)	Temple 2019	NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015)
Typ badania	RCT	RCT	RCT	nierandomizowane
Cel badania	Porównanie szczepionek eksperymentalnych z PCV-10 i PCV-13	Porównanie szczepionek eksperymentalnych z PCV-10 i PCV-13	Porównanie PCV-10 i PCV-13	Porównanie PCV-10 i PCV-13
Obszar geograficzny przeprowadzenia badania	Europa	Europa	Wietnam	Holandia
Liczba dzieci szczepionych PCV-10 lub PCV-13 w schemacie 3+1 lub 2+1	PCV-10 - 145 PCV-13 - 143	PCV-10 - 230 PCV-13 - 241	PCV-10 - 250 PCV-13 - 251	PCV-10 - 66 PCV-13 - 66
Schemat szczepienia	3+1	3+1	2+1	3+1
Miesiące życia dziecka, w których podano szczepienie	2., 3., 4. i 12-15.	2., 3., 4. i 12-15.	2., 4. i 9,5.	2., 3., 4. i 11.

Główne czynniki różniące	SPNG-003 (Prymula 2017)	SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)	Temple 2019	NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015)
Minimalne stężenie przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych przyjęte za ochronne*	≥ 0,2 µg/ml metodą 22F-ELISA	≥ 0,2 µg/ml metodą 22F-ELISA	≥ 0,35 µg/ml metodą ELISA	≥ 0,35 µg/ml metodą ELISA

*stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w osoczu oznaczane metodą ELISA III generacji o większej czułości (tj. 22F-ELISA) na poziomie ≥ 0,2 µg/ml zostało uznane za równorzędne ze stężeniem ochronnym ≥ 0,35 µg/ml, zgodnym z wytycznymi WHO, oznaczonym w standardowym teście ELISA (PTWAKC_Silfverdal 2009)

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Analiza skuteczności

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki oceny immunologicznej z badań eksperymentalnych

Poniżej przedstawiono wyniki oceny immunologicznej z badań eksperymentalnych po podaniu dawki uzupełniającej (czyli po podaniu ostatniej dawki schematu szczepienia 2+1 lub 3+1). W niniejszym raporcie przedstawiono punkty końcowe dotyczące odsetka dzieci z minimalnym stężeniem ochronnym przeciwciał (≥0,35 µg/ml w ELISA lub ≥0,2 µg/ml w 22F-ELISA) oraz dodatnim wynikiem testu OPA (wynik ≥8). Dane dotyczące średnich geometrycznych stężeń (GMC) przeciwciał oraz średnich geometrycznych mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT) można odnaleźć w AKL Synflorix oraz AKL Prevenar13. Wyniki z badań SPNG-003 i SPNG-009 poddano metaanalizie z uwagi na zgodność pod względem typu badania oraz schematu szczepienia, a także zbliżony region geograficzny, w którym przeprowadzono badania.

Odsetek dzieci z minimalnym stężeniem ochronnym przeciwciał względem serotypów *S. pneumoniae* zawartych w szczepionce PCV-13

W zakresie serotypów zawartych zarówno w szczepionce PCV-13 jak i PCV-10 analiza wyników z dwóch badań RCT przeprowadzonych w Europie oraz badania RCT przeprowadzonego w Wietnamie nie wykazały różnicy między szczepionkami pod względem prawdopodobieństwa uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, zarówno w schemacie 3+1 oraz 2+1. Jednakże w badaniu nierandomizowanym NTR3069 wykazano IS przewagę szczepionki PCV-13 pod względem prawdopodobieństwa uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał względem serotypu 19F.

Zarówno wyniki metaanalizy dwóch badań RCT z Europy, pojedynczego badania RCT przeprowadzonego w Wietnamie oraz nierandomizowanego badania przeprowadzonego w Holandii wskazały na statystycznie istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał względem serotypów 3, 6A oraz 19A po podaniu szczepionki PCV-13 względem PCV-10. Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał względem poszczególnych serotypów miesiąc po dawce uzupełniającej, miara wyniku ryzyko względne

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RR (95%CI)		
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N=736*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=469)	NTR3069 (Holandia, schemat 3+1, N=131)
Serotypy zawarte w obu szczepionkach			
1	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)
4	1,00 (0,99; 1,01)	0,99 (0,96; 1,01)	1,03 (0,96; 1,11)
5	1,00 (0,99; 1,01)	0,98 (0,95; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)
6B	0,99 (0,97; 1,01)	1,02 (0,996; 1,05)	1,02 (0,95; 1,08)
7F	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,98; 1,02)	1,02 (0,95; 1,08)

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RR (95%CI)		
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N=736*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=469)	NTR3069 (Holandia, schemat 3+1, N=131)
9V	1,00 (0,99; 1,01)	1,01 (0,98; 1,02)	1,00 (0,99; 1,01)
14	0,99 (0,97; 1,01)	1,00 (0,98; 1,02)	1,00 (0,99; 1,01)
18C	1,00 (0,99; 1,02)	1,01 (0,98; 1,02)	1,00 (0,99; 1,01)
19F	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)	IS na korzyść PCV-13 0,86 (0,77; 0,95)
23F	1,00 (0,99; 1,01)	0,99 (0,97; 1,01)	1,02 (0,95; 1,08)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13			
3	IS na korzyść PCV-13 0,15 (0,10; 0,22)**	IS na korzyść PCV-13 0,31 (0,26; 0,38)	IS na korzyść PCV-13 0,55 (0,43; 0,67)
6A	IS na korzyść PCV-13 0,89 (0,85; 0,92)	IS na korzyść PCV-13 0,92 (0,88; 0,95)	IS na korzyść PCV-13 0,76 (0,65; 0,86)
19A	IS na korzyść PCV-13 0,90 (0,82; 0,99) Test heterogeniczności: Cochran Q P = 0,0112 (znacząca heterogeniczność)	IS na korzyść PCV-13 0,96 (0,92; 0,98)	IS na korzyść PCV-13 0,76 (0,65; 0,86)

*populacja ITT dla dawki uzupełniającej; liczba pacjentów, których wyniki analizowano różniła się dla poszczególnych serotypów

**wyniki badania SPNG-003 (Prymula 2017)

Analiza wyników pod względem różnicy między grupami w zakresie odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej dała zbliżone wnioski do oceny za pomocą parametru względnego. Jedynie dla serotypów 3, 6A oraz 19A wykazano IS przewagę szczepionki PCV-13 nad szczepionką PCV-10 we wszystkich badaniach eksperymentalnych. Różnica między grupami pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał była największa dla serotypu 3 i wynosiła od 45% w nierandomizowanym badaniu w Holandii do 85% w metaanalizie danych z europejskich badań RCT. W przypadku serotypu 6A i 19A różnice między grupami były mniejsze i wynosiły dla serotypu 6A od 8% do 24%, natomiast w przypadku serotypu 19A wynosiły od 4% do 24%.

Tabela 26. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał względem poszczególnych serotypów miesiąc po dawce uzupełniającej, miara wyniku różnica ryzyka

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RD (95%CI)		
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N=736*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=469)	NTR3069 (Holandia, schemat 3+1, N=131)
Serotypy zawarte w obu szczepionkach			
1	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
4	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,04; 0,004)	0,03 (0,03; 0,11)
5	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
6B	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,02 (0,001; 0,05)	0,02 (-0,04; 0,08)
7F	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,004 (-0,03; 0,01)	0,02 (-0,04; 0,08)
9V	0,00 (-0,01; 0,01)	0,005 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,01)
14	-0,01 (-0,02; 0,00)	-0,004 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
18C	0,00 (-0,01; 0,01)	0,005 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,01)
19F	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	IS na korzyść PCV-13 -0,14 (-0,24; -0,07)

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RD (95%CI)		
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N=736*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=469)	NTR3069 (Holandia, schemat 3+1, N=131)
23F	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,02 (-0,04; 0,08)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13			
3	IS na korzyść PCV-13 -0,85 (-0,90; -0,77)**	IS na korzyść PCV-13 -0,68 (-0,74; -0,62)	IS na korzyść PCV-13 -0,45 (-0,57; -0,34)
6A	IS na korzyść PCV-13 -0,11 (-0,15; -0,08)	IS na korzyść PCV-13 -0,08 (-0,12; -0,05)	IS na korzyść PCV-13 -0,24 (-0,36; -0,15)
19A	IS na korzyść PCV-13 -0,10 (-0,18; -0,02) Test heterogeniczności: Cochran Q P = 0,0112 (znacząca heterogeniczność)	IS na korzyść PCV-13 -0,04 (-0,08; -0,02)	IS na korzyść PCV-13 -0,24 (-0,36; -0,15)

*populacja ITT dla dawki uzupełniającej, liczba pacjentów, których wyniki analizowano różniła się dla poszczególnych serotypów

**wyniki badania SPNG-003 (Prymula 2017)

Odsetek dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA względem serotypów *S. pneumoniae* zawartych w szczepionce PCV-13

W ocenie odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki, oprócz pomiaru stężenia przeciwciał swoistych dla poszczególnych typów serologicznych metodą immunoenzymatyczną (ELISA), zalecana przez WHO jest także ocena funkcji swoistych przeciwciał, czyli ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy (indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochrony przez zakażaniami *S. pneumoniae*) testem opsonofagocytozy (OPA) (PTWAKC_Vesikari 2009). Uzyskanie wyniku ≥ 8 (tzn. wynik dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$) wskazuje na dodatni wynik testu OPA (PTWAKC_Silfverdal 2009).

W zakresie serotypów zawartych zarówno w szczepionce PCV-13 jak i PCV-10 analiza wyników z dwóch badań RCT przeprowadzonych w Europie wskazała na IS mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej PCV-10 w porównaniu do PCV-13 względem serotypu 5 i brak różnic względem pozostałych serotypów. Wyniki badania przeprowadzonego w Wietnamie wskazały natomiast na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej PCV-10 wobec serotypu 9V i 23F oraz brak IS różnic między szczepionkami względem pozostałych serotypów.

W zakresie serotypów niezawartych w szczepionce PCV-10 a zawartych w PCV-13, wyniki z powyższych dwóch badań były zgodne co do przewagi PCV-13 nad PCV-10 w zakresie uzyskania dodatniego wyniku testu OPA miesiąc po dawce uzupełniającej wobec serotypu 3. Natomiast wobec serotypu 6A przewaga PCV-13 została wykazana jedynie w badaniu wietnamskim. Również w tym badaniu wykazano przewagę PCV-13 nad PCV-10 dla analizowanego punktu końcowego wobec serotypu 19A. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem odsetka dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA względem poszczególnych serotypów miesiąc po dawce uzupełniającej, miara wyniku ryzyko względne

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RR (95%CI)	
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=241)
Serotypy zawarte w obu szczepionkach		
1	0,99 (0,93; 1,06)	0,96 (0,89; 1,03)
4	1,00 (0,99; 1,01)	0,99 (0,97; 1,01)
5	IS na korzyść PCV-13 0,95 (0,91; 0,99)	0,98 (0,96; 1,01)
6B	0,99 (0,96; 1,02)	1,01 (0,96; 1,06)
7F	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)
9V	1,00 (0,99; 1,01)	IS na korzyść PCV-13 0,95 (0,91; 0,993)

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RR (95%CI)	
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=241)
14	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,95; 1,05)
18C	0,99 (0,95; 1,02)	0,99 (0,97; 1,01)
19F	1,02 (0,99; 1,05)	1,02 (0,99; 1,05)
23F	1,00 (0,99; 1,01)	IS na korzyść PCV-13 0,92 (0,87; 0,97)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13		
3	IS na korzyść PCV-13 0,42 (0,31; 0,55)**	IS na korzyść PCV-13 0,04 (0,01; 0,10)
6A	0,81 (0,63; 1,03) Test heterogeniczności: Cochran Q P = 0,0014	IS na korzyść PCV-13 0,67 (0,59; 0,76)
19A	bd	IS na korzyść PCV-13 0,62 (0,53; 0,71)

*liczba pacjentów, których wyniki analizowano różniła się dla poszczególnych serotypów i była znacznie mniejsza niż liczba pacjentów, z wynikami umożliwiającymi ocenę pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał

**wyniki badania SPNG-003 (Prymula 2017)

Analiza danych pod względem różnicy między grupami w odsetku dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA była zgodna z analizą ryzyka względnego między grupami, z tym wyjątkiem że w przypadku serotypu 6A IS przewagę PCV-13 nad PCV-10 wykazała również metaanaliza badań europejskich. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem odsetka dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA względem poszczególnych serotypów miesiąc po dawce uzupełniającej, miara wyniku różnica ryzyka

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RD (95%CI)	
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=241)
Serotypy zawarte w obu szczepionkach		
1	-0,01 (-0,07; 0,05)	-0,04 (-0,11; 0,02)
4	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)
5	IS na korzyść PCV-13 -0,05 (-0,09; -0,01)	-0,02 (-0,04; 0,01)
6B	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,01 (-0,04; 0,06)
7F	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,02; 0,02)
9V	0,00 (-0,01; 0,01)	IS na korzyść PCV-13 -0,05 (-0,09; -0,003)
14	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,05; 0,05)
18C	-0,01 (-0,04; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,01)
19F	0,02 (-0,01; 0,05)	0,02 (-0,01; 0,04)
23F	0,00 (-0,01; 0,01)	-0,08 (-0,13; -0,03)
Serotypy zawarte w PCV-13		
3	IS na korzyść PCV-13 -0,57 (-0,68; -0,44)**	IS na korzyść PCV-13 -0,85 (-0,92; -0,78)
6A	IS na korzyść PCV-13 -0,19 (-0,38; -0,01) Test heterogeniczności: Cochran Q P = 0,0014	IS na korzyść PCV-13 -0,33 (-0,41; -0,25)

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Porównanie PCV-10 z PCV-13 RD (95%CI)	
	Metaanaliza badań SPNG-003 i SPNG-009 (Europa, schemat 3+1, N*)	Temple 2019 (Wietnam, schemat 2+1, N=241)
19A	bd	IS na korzyść PCV-13 -0,38 (-0,47; -0,29)

*liczba pacjentów, których wyniki analizowano różniła się dla poszczególnych serotypów i była znacznie mniejsza niż liczba pacjentów, z wynikami umożliwiającymi ocenę pod względem odsetka dzieci z minimalnym ochronnym stężeniem przeciwciał

**wyniki badania SPNG-003 (Prymula 2017)

4.2.1.2. Porównanie schematów szczepień 3+1 oraz 2+1 w badaniach eksperymentalnych

Dane dotyczące porównania immunogenności szczepionek PCV-10 i PCV-13 w znacznej większości badań eksperymentalnych dotyczą schematu 3+1. Jedynie badanie przeprowadzone w Wietnamie porównywało immunogenność szczepionek PCV-10 i PCV-13 w schemacie 2+1. Obecnie w Polsce szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom odbywa się w schemacie 2+1, z uwagi na to poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badań, które umożliwiały porównanie stosowania poszczególnych szczepionek w schematach 3+1 i 2+1.

Szczepionka Synflorix

Badanie kliniczne

W AKL Synflorix przedstawiono wyniki dwóch badań, w których porównano immunogenność po zastosowaniu szczepionki PCV-10 w schemacie 2+1 z 3+1 (FinIP, Silfverdal 2009). Ponadto badanie FinIP umożliwiało porównanie skuteczności klinicznej po zastosowaniu obu schematów szczepionki PCV-10.

Badanie FinIP było badaniem randomizowanym przeprowadzonym w Finlandii, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko pneumokokom PCV-10 w schemacie 2+1 i 3+1 ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy. Natomiast celem badania europejskiego Silfverdal 2009 była ocena immunogenności szczepionki PCV-10 podawanej w schemacie 3+1 i w schemacie 2+1.

Po podaniu dawki uzupełniającej PCV-10 w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w obu badaniach stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,2 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla większości serotypów z wyjątkiem serotypów 7F, 9V, 18C, a także 6A. Ponadto w 18. miesiącu obserwacji (około 10 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym) badania FinIP w grupie stosującej PCV-10 w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy PCV-10 w schemacie 2+1 stwierdzono IS wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,2 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym tylko w przypadku serotypu 1. W przypadku wszystkich innych serotypów szczepionkowych oraz serotypów 6A i 19A nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do powyższego punktu końcowego. Co więcej w badaniu FinIP, dane z 25 miesięcznego okresu obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami podania szczepionki PCV-10 (3+1 vs 2+1) w odniesieniu do ryzyka m.in.:

- IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce,
- IChP wywołanej przez serotypy 6A i 19A,
- IChP wywołanej przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy.

Szczepionka Prevenar13

W AKL Prevenar13 przedstawiono wyniki jednego badania przeprowadzonego w Holandii, w ramach którego stosowano szczepionkę PCV-13 w schemacie 3+1 i 2+1 (Spijkerman 2013). W powyższym badaniu miesiąc po szczepieniu uzupełniającym odnotowano IS wyższe wartości GMC dla schematu 3+1 (2., 4., 6. i 11,5. m.ż.) względem 2+1 (2., 4. i 11,5 m.ż.) wobec serotypów 6B i 18C. W analizie ekstrapolacyjnej wykazano, że odsetek dzieci, u których wystąpiło co najmniej ochronne stężenie przeciwciał ($\geq 0,35$ µg/ml) po szczepieniu uzupełniającym był wysoki w obu schematach i wyniósł od 71% (wobec serotypu 3) do 100% (wobec sześciu serotypów) w schemacie 3+1 oraz od 95% (wobec serotypu 19A) do 100% (wobec siedmiu serotypów) w schemacie 2+1. Zdaniem autorów badania porównywane schematy nie różniły się istotnie w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej po podaniu dawki uzupełniającej.

Assessment report dla szczepionki Synflorix

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA dla szczepionki Synflorix (Assessment report Synflorix _10.2010) ogólna oczekiwana korzyść z zastosowania PCV-10 w schemacie 2 + 1 może być nieco niższa niż w schemacie 3 + 1. Jednak wyniki badania 046 (w AKL Synflorix badanie to jest oznaczone jako Silfverdal 2009) wskazują na podobną indukcję pamięci immunologicznej po podstawowym cyklu szczepienia zgodnie ze schematem 2 + 1 lub 3 + 1, co sugeruje porównywalną długoterminową ochronę w przypadku obu schematów szczepienia. Ponadto stosowanie schematu 2 + 1 w rutynowych programach immunizacji niemowląt oznacza, że ochrona populacyjna przyczyni się do skuteczności ochronnej, tak że potencjalne różnice między schematami z 2 lub 3 dawkami stosowanymi w cyklu podstawowym nie wystąpią.

4.2.1.3. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej względem IChP

Badanie obserwacyjne porównujące bezpośrednio szczepionkę PCV-10 i PCV-13

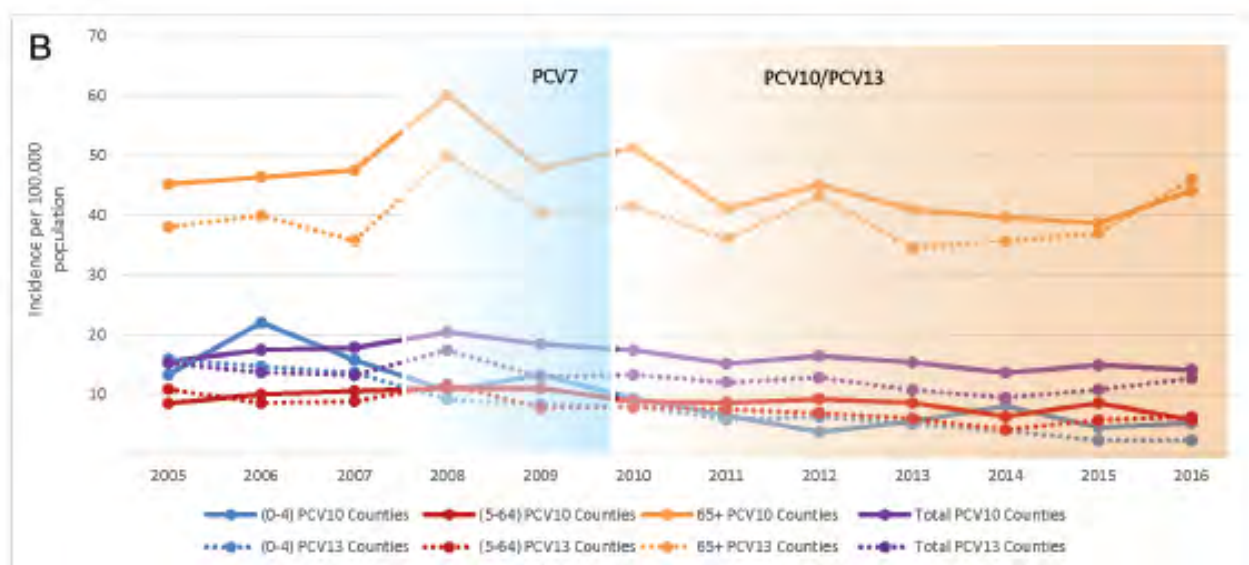
Na chwilę obecną jedynym badaniem, które umożliwia porównanie bezpośrednio skuteczności praktycznej stosowania szczepionki PCV-10 i PCV-13 pod względem zmniejszania zachorowalności na IChP jest badanie przeprowadzone w Szwecji opisane w publikacji Naucler 2017.

W publikacji Naucler 2017 przedstawiono wyniki badania kohortowego przeprowadzonego na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego w Szwecji (dane z Public Health Agency of Sweden). Badanie było finansowane z grantu od Knut and Alice Wallenberg foundation, the Swedish Research Council, Foundation for Strategic research (SSF), Stockholm County Council i ECDC project SpIDnet.

Od 2010 roku każdy z regionów administracyjnych Szwecji niezależnie podejmował decyzję o immunizacji dzieci szczepionką 10-walentą lub 13-walentą. Szczepionkę PCV-13 stale stosowano do immunizacji dzieci w 4 regionach, natomiast PCV-10 w 7. Obie szczepionki stosowano w dawce 2+1. Wyszczepialność 3 dawkami wyniosła 97% w przypadku dzieci w wieku 0-2 lata w 2012 roku.

Autorzy badania dokonali oceny wpływu zastosowania szczepionki PCV-10 i PCV-13 na częstość występowania IChP. Efekty programu szczepień przeciwko pneumokokom oceniono, porównując zapadalność na IChP w trzech okresach: przed 2007 rokiem (przed rozpoczęciem szczepień przeciwko pneumokokom) oraz w latach 2007–2009 (po rozpoczęciu szczepień PCV-7, ale przed PCV-10 i PCV-13) i latach 2013–2016 (po rozpoczęciu szczepień PCV-10 lub PCV-13). Całkowity okres obserwacji obejmował lata 2005-2016. Łącznie w tym okresie uzyskano 16992 izolatów od pacjentów z IChP (przy czym w 95% tych przypadków określono serotyp pneumokoka odpowiedzialny za zachorowanie), w tym 635 przypadków w populacji dzieci w wieku <5 lat.

W analizowanym badaniu wykazano, że częstość występowania IChP zmniejszyła się między 2005 a 2016 r. u zaszczepionych dzieci o 68,5%, a w populacji ogólnej o 13,5%, natomiast wśród osób starszych odnotowano wzrost o 2% ze względu na znaczny wzrost liczby zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe. W 2016 r. serotypy nieszczepionkowe odpowiadały za 72% przypadków IChP u osób starszych. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.



Rysunek 13. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* w poszczególnych regionach Szwecji, w zależności od stosowanej szczepionki przeciwko pneumokokom oraz grupy wiekowej w latach 2005-2016 (źródło: Naucner 2017)

Porównanie zmiany współczynników zapadalności (IRR, iloraz współczynników zapadalności) na IChP pomiędzy regionami stosującymi PCV-13 i PCV-10 w populacji dzieci w wieku 0-4 lata względem poszczególnych serotypów przedstawiono w tabeli poniżej. Większą, choć nie istotnie statystyczną, redukcję zapadalności w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z regionami stosującymi PCV-10 wykazano względem zapobiegania IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp, serotypy zawarte w PCV-7, serotypy 3, 6A i 19A łącznie oraz nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*. Natomiast większą, choć także nie istotną statystycznie, redukcję zapadalności na IChP wywołaną serotypem 3 wykazano w regionach stosujących PCV-10 w porównaniu z regionami stosującymi PCV-13.

Tabela 29. Efektywność szczepienia przeciwko pneumokokom przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom w zależności od zastosowanej szczepionki w populacji dzieci w wieku 0-4 lata w Szwecji wg danych z publikacji Naucelr 2017 (źródło AKL Prevenar 13)

Serotypy <i>S. pneumoniae</i>	Efektywność szczepienia† IRR (95%CI) p-value				Porównanie efektywności szczepienia (RR)† (95%CI) p-value	
	Regiony stosujące PCV-7 a następnie PCV-10		Regiony stosujące PCV-7 a następnie PCV-13		PCV-13 vs PCV-10 w odniesieniu do PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [4 vs 2]	PCV-13 vs PCV-10 w odniesieniu do braku szczepień przeciwko pneumokokom (2013-2016 vs 2007) [3 vs 1]
	PCV-10 vs brak szczepień (2013-2016 vs 2007) [1]	PCV-10 vs PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [2]	PCV-13 vs brak szczepień (2013-2016 vs 2007) [3]	PCV-13 vs PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [4]		
Wszystkie serotypy	0,36 (0,20; 0,68)	0,43 (0,27; 0,71)	0,24 (0,14; 0,43)	0,32 (0,20; 0,52)	0,74 (0,37; 1,48)	0,67 (0,28; 1,56)
Serotypy PCV-7	0,06 (0,02; 0,21)	0,09 (0,03; 0,29)	0,02 (0,0; 0,21)	0,03 (0,0; 0,31)	0,37 (0,03; 4,87)	0,38 (0,03; 5,25)
1, 5, 7F	0,0 (0,00; 4,26)	0,00 (0,00; 0,41)	0,00 (0,0; 0,77)	0,00 (0,00; 0,68)	-	-
7F	0,00 (0,00; 4,26)	0,0 (0,0; 0,41)	0,00 (0,0; 0,77)	0,00 (0,00; 0,68)	-	-
3, 6A, 19A	0,82 (0,17; 3,94)	0,83 (0,31; 2,24)	0,13 (0,02; 0,79)	0,16 (0,03; 0,81)	0,20 (0,03; 1,39)	0,16 (0,01; 2,03)
3	Inf (0,06; Inf)	0,61 (0,08; 4,85)	Inf (0,06; Inf)	1,55 (0,12; 19,32)	2,52 (0,08; 78)	-
6A	0,22 (0,03; 1,54)	0,44 (0,07; 2,66)	0,00 (0,0; 4,23)	0,00 (0,00; 13,0)	-	-
19A	Inf (0,22; Inf)	1,67 (0,32; 8,80)	0,00 (0,00; 0,38)	0,00 (0,00; 0,39)	-	-
Serotypy nieszczepionkowe	Inf (0,77; Inf)	3,60 (0,82; 15,84)	Inf (0,98; Inf)	2,83 (1,00; 8,04)	0,79 (0,14; 4,49)	-
6C	Inf (0,20; Inf)	Inf (0,61; Inf)	-	0,0 (0,0; 13,0)	-	-

† Na podstawie publikacji źródłowej. Porównanie efektywności pomiędzy PCV-13 a PCV-10 obarczone jest ograniczeniami metodologicznymi badania Naucelr 2017 i powinno być interpretowane z dużą ostrożnością.
Inf – kres dolny (infimum)

Wyniki w populacji ogólnej oraz w grupach wiekowych 5-65 lat oraz ≥ 65 lat są zgodne z wynikami dla grupy wiekowej 0-4 lata wskazującymi na podobną zapadalność na IChP niezależnie od serotypu pneumokoka, IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe, IChP wywołaną przez serotypy zawarte w PCV-7, IChP wywołaną przez serotypy 1,5,7F, IChP wywołaną przez serotyp 6A, w regionach Szwecji, w których w ramach programu szczepień przeciwko pneumokokom stosowano PCV-13 w porównaniu z regionami, w których stosowano PCV-10 (patrz tabela poniżej).

Ogółem udział serotypu 6A zmniejszył się w regionach, gdzie stosuje się PCV-10, jak i PCV-13, podczas gdy serotyp 19A zwiększył się w regionach stosujących PCV-10. W regionach, w których stosowano PCV-13, w porównaniu z tymi gdzie stosowano PCV-10, stwierdzono IS mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 19A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy regionami. Względem serotypów specyficznych dla PCV-13 (3, 6A, 19A) IS mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez te serotypy wykazano w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z tymi, w których stosowano PCV-10, jedynie w grupie wiekowej 5-64 lata.

Biorąc powyższe pod uwagę zjawisko ochrony krzyżowej zostało potwierdzone między serotypami 6B a 6A, ale nie między serotypami 19F a 19A (częstość zachorowań wywołanych serotypem 19A w regionach stosujących PCV-13 była istotnie statystycznie niższa od tej obserwowanej w regionach stosujących PCV-10).

W badaniu nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3 (w regionach stosujących PCV-13 stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości IChP wywołanej tym serotypem w porównaniu do okresu 2007-2009, kiedy stosowano PCV-7, w grupie wiekowej ≥ 65 lat oraz w populacji ogólnej). Wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV-13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV-10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat.

Ponadto w regionach stosujących PCV-10 w przeciwieństwie do regionów stosujących PCV-13 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost zachorowań wywołanych serotypem 6C, co może sugerować ochronę krzyżową między serotypem 6A zawartym w PCV-13, a serotypem 6C. Natomiast u osób starszych wzrost liczby IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe z wyłączeniem 6C był bardziej zdecydowany w regionach stosujących PCV-13.

Tabela 30. Porównanie efektów programu szczepień w populacji ogólnej oraz w populacji 5-64 lat i ≥ 65 lat przeciwko pneumokokom z użyciem PCV-10 i PCV-13 w Szwecji (Źródło: AKL Synflorix)

Punkt końcowy	Przed- PCV-10 (2007-2009) vs Po- PCV-10 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	Przed- PCV-13 (2007-2009) vs Po- PCV-13 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	PCV-13 vs PCV-10
Populacja ogółem			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,72 (0,67; 0,79)	0,72 (0,67; 0,78)	1,00 (0,89; 1,12)
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV-7	0,11 (0,09; 0,14)	0,09 (0,07; 0,12)	0,84 (0,58; 1,21)
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,33 (0,24; 0,45)	0,36 (0,26; 0,49)	1,08 (0,69; 1,69)
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,20 (0,99; 1,45)	0,93 (0,76; 1,14)	0,79 (0,59; 1,05)
IChP wywołane przez serotyp 3	1,23 (0,95; 1,61)	1,39 (1,07; 1,81)	1,15 (0,79; 1,68)
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,15 (0,08; 0,30)	0,16 (0,08; 0,33)	1,10 (0,43; 2,80)
IChP wywołane przez serotyp 19A	3,49 (2,25; 5,42)	0,83 (0,54; 1,27)	0,24 (0,12; 0,45)
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,84 (1,59; 2,13)	2,05 (1,71; 2,45)	1,11 (0,88; 1,40)
Populacja 5-64 lat			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,67 (0,59; 0,76)	0,58 (0,51; 0,66)	0,87 (0,73; 1,04)
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV-7	0,11 (0,08; 0,16)	0,10 (0,07; 0,14)	0,92 (0,54; 1,58)

Punkt końcowy	Przed- PCV-10 (2007-2009) vs Po- PCV-10 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	Przed- PCV-13 (2007-2009) vs Po- PCV-13 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	PCV-13 vs PCV-10
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,30 (0,20; 0,45)	0,33 (0,23; 0,48)	1,12 (0,65; 1,94)
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,50 (1,08; 2,07)	0,75 (0,53; 1,05)	0,50 (0,31; 0,82)
IChP wywołane przez serotyp 3	1,46 (0,95; 2,23)	0,85 (0,55; 1,31)	0,58 (0,32; 1,09)
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,11 (0,03; 0,39)	0,04 (0,01; 0,35)	0,40 (0,03; 4,50)
IChP wywołane przez serotyp 19A	5,14 (2,02; 13,13)	1,23 (0,62; 2,42)	0,24 (0,07; 0,83)
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,78 (1,37; 2,30)	1,65 (1,29; 2,10)	0,93 (0,64; 1,34)
Populacja ≥65 lat			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,79 (0,71; 0,88)	0,91 (0,81; 1,02)	1,16 (0,99; 1,36)
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV-7	0,11 (0,08; 0,16)	0,09 (0,06; 0,14)	0,81 (0,50; 1,32)
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,46 (0,27; 0,77)	0,51 (0,27; 0,99)	1,12 (0,50; 2,55)
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,06 (0,83; 1,34)	1,15 (0,88; 1,49)	1,09 (0,76; 1,56)
IChP wywołane przez serotyp 3	1,11 (0,78; 1,58)	1,86 (1,31; 2,66)	1,68 (1,10; 2,77)
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,14 (0,07; 0,30)	0,23 (0,10; 0,52)	1,65 (0,58; 4,71)
IChP wywołane przez serotyp 19A	3,00 (1,75; 5,13)	0,84 (0,47; 1,52)	0,28 (0,12; 0,64)
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,85 (1,53; 2,23)	2,41 (1,91; 3,00)	1,30 (0,98; 1,72)

W AKL Prevenar13 zwrócono uwagę na ograniczenia metodologiczne powyższego badania. Przytaczając za informacjami z AKL Prevenar13: w publikacji Naucelr 2017 IChP spowodowaną przez serotypy nieszczepionkowe zdefiniowano jako serotypy niewystępujące w PCV-13, bez względu na to czy dane pochodziły z regionów stosujących PCV-10 czy PCV-13. Na tej podstawie Naucelr i wsp. oszacowali, że w regionach stosujących PCV-10 nastąpiło 0,82-rzaa mniejszy wzrost liczby serotypów nieszczepionkowych w porównaniu z regionami stosującymi PCV-13. Gdyby uwzględniono serotypy nieszczepionkowe odpowiednio dla danej szczepionki, wówczas w regionach stosujących PCV-10 odnotowano by 1,32-rzaa większy wzrost serotypów nieszczepionkowych w porównaniu z regionami stosującymi PCV-13 co wynikałoby przede wszystkim z 3,67-krotnego wzrostu częstości występowania serotypu 19A w regionach stosujących PCV-10 (Theilacker 2018). Serotyp 19A nie występuje bowiem w szczepionce PCV-10. Ponadto przeprowadzając porównanie efektywności PCV-13 z PCV-10 autorzy publikacji nie korygowali nierównowagi czynników wpływających na ryzyko wystąpienia IChP takich jak częstość współistniejących chorób w danej populacji, dostęp do opieki szpitalnej, stosowania antybiotyków oraz samej wrażliwości systemu nadzoru nad IChP w danym regionie. W badaniu oszacowanie efektów szczepienia PCV-13 i PCV-10 przeprowadzono na dwóch poziomach – na poziomie pacjenta oraz pomiędzy regionami. Nie przeprowadzono wielowymiarowej analizy by oszacować korelacje pomiędzy poszczególnymi regionami co prawdopodobnie wynikało z dysproporcji liczby regionów, w których stosowano PCV-13 względem regionów stosujących PCV-10 (4 regiony w porównaniu do 7).

Skuteczność praktyczna szczepionek przeciwko pneumokokom względem IChP wyznaczona na podstawie danych z aktywnych nadzorów epidemiologicznych

W ramach przedstawienia wyników dotyczących skuteczności szczepionek PCV-13 i PCV-10 po wprowadzeniu ich do programów szczepień ochronnych, ograniczono się do danych z państw z aktywnym nadzorem epidemiologicznym nad IChP, który umożliwia zebranie większej i bardziej kompletnej liczby przypadków IChP niż nadzór pasywny. Dane z państw z innymi typami nadzoru można odnaleźć w AKL Synflorix oraz AKL Prevenar13.

Państwa z aktywnym nadzorem epidemiologicznym and IChP za danymi prezentowanymi na stronie European Centre for Disease Prevention and Control (An agency of the European Union) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Państwa z aktywnym nadzorem epidemiologicznym nad IChP, za ECDPC_Surveillance systems overview

Państwa z aktywnym nadzorem epidemiologicznym nad IChP	Źródło	2015	2016	2017
Belgia	BE-REFLAB	+	+	+
Czechy	CZ-NRL-STR	+	+	+
Francja	FR-EPIBAC, FR-PNEUMO-NRL	+	+	+
Portugalia	PT-PNEU	+	+	+
Słowacja	SK-EPIS	+	+	+

Prevenar13

W ramach AKL Prevenar13 przedstawiono wyniki trzech publikacji prezentujących dane dotyczące skuteczności praktycznej szczepionki PCV-13 z programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP we Francji. We Francji w 2010 roku szczepionka PCV-7 została zastąpiona przez PCV-13. Dwie z przedstawionych AKL Prevenar13 publikacji (Alari 2016, Ouldali 2018) dotyczyły przypadków zapalenia opon mózgowo rdzeniowych (patrz tabela poniżej).

Tabela 32. Charakterystyka badań efektywności praktycznej względem IChP PCV-13 we Francji uwzględnionych w AKL Prevenar13

Badanie (sponsor)	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania
Alari 2016 (badanie nie było finansowane przez firmy farm.)	Sieć 400 laboratoriów w obrębie 13 regionów Francji, obejmujących 60% populacji kraju ^{‡‡}	5166 przypadków ZOMR spowodowanych przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej	2+1	14 lat (I 2001- XII 2014)	4,5 roku (VII 2010- XII 2014)	VII 2010	Analiza wyników programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP
Ouldali 2018 (jednym ze sponsorów była firma Pfizer)	Cały kraj	1778 przypadków ZOMR spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 15 lat	2+1	16 lat (I 2001 – XII 2016)	6 lat (VII 2010 – VII 2016)	VII 2010	Analiza wyników programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP

^{‡‡} w ramach nadzoru laboratoryjnego nad zakażeniami pneumokokowymi prowadzonego przez narodowe centrum referencyjne pneumokoków (National Reference Centre for Pneumococci, NRCP)

W publikacji Alari 2016 uwzględniono osoby bez względu na wiek z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez *S. pneumoniae*. Natomiast w publikacji Ouldali 2018 uwzględniono dzieci w wieku < 15 lat z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez *S. pneumoniae*.

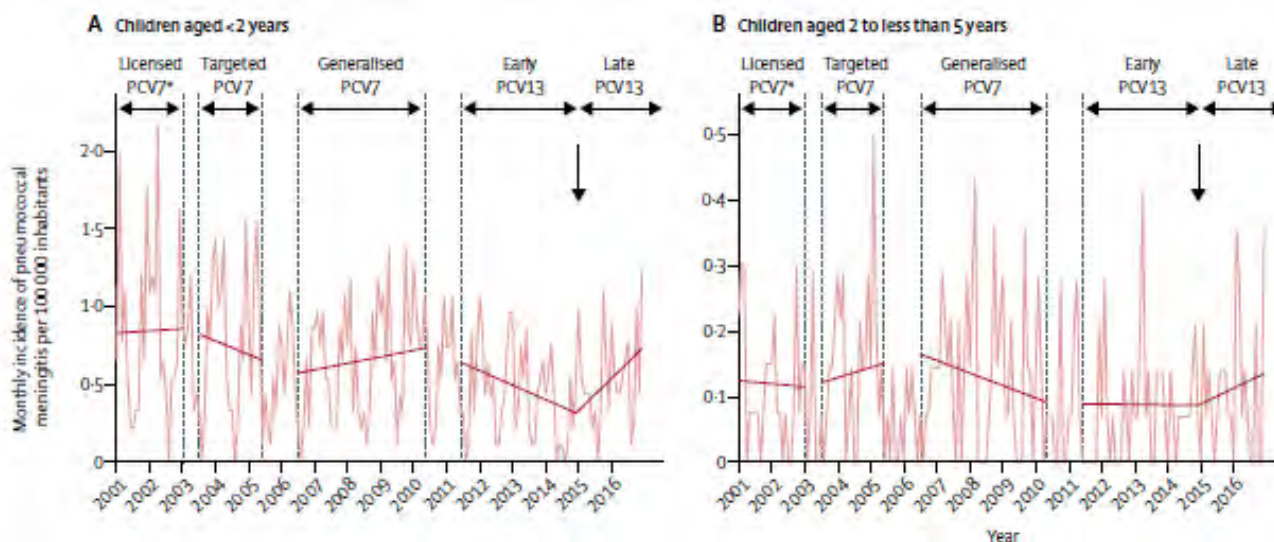
Na podstawie wyników nadzoru epidemiologicznego nad IChP we Francji (Alari 2016) z okresu 2001-2014 oszacowano, że w ostatnim roku obserwacji (2013/2014) w populacji dzieci w wieku < 5 lat wykazano redukcję liczby przypadków ZOMR spowodowanych serotypami wspólnymi z PCV-7, sześcioma serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 oraz bez względu na serotyp względem okresu bazowego (2001-2003) o odpowiednio 98%, 15% i 45%. W odniesieniu do przypadków ZOMR spowodowanego serotypami nieszczepionkowymi wykazano istotny statystycznie wzrost miesięcznej zapadalności w populacji dzieci w wieku < 5 lat w kolejnych 4 latach od wprowadzenia PCV-13 względem okresu bazowego. Efektem wprowadzenia szczepień PCV-13 było istotnie zmniejszenie liczby przypadków ZOMR w populacji dzieci w wieku < 5 lat o 3,5% w okresie 2013-2014 względem spodziewanej liczby przypadków w sytuacji niewprowadzenia szczepienia. W latach 2012–2014 pojawiły się różne serotypy nieszczepionkowe: 12F, 24F w całej populacji i u dzieci, 6C u osób starszych. Nie odnotowano wpływu szczepień na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 3 i 19F.

W bardziej aktualnej publikacji tego samego autora (Alari 2019) obejmującej kolejne dwa lata zbierania danych (2001-2016) w ramach programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP (French National Reference Center for Pneumococci, NRCP) przedstawiono wyniki analizy 5 859 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych *S. pneumoniae*. Na podstawie danych z lat 2001-2016 wykazano, że pomimo pewnych różnic w

pokryciu szczepionkowym między obszarami administracyjnymi we Francji, wpływ szczepionki PCV-13 na zmniejszenie częstości ZOMR wywołanego przez serotyp szczepionkowy w populacji ogólnej został jednorodnie potwierdzony we wszystkich regionach. W porównaniu z okresem przed szczepionką odnotowano spadek częstości ZOMR od 87% (25 percentyl) do 91% (75 percentyl) w zależności od regionu dla zachorowań wywołanych przez serotyp zawarty w PCV-7 i od 58% do 63% dla zachorowań wywołanych przez 6 dodatkowych serotypów zawartych w PCV-13. Wzrost zachorowań z powodu serotypów nie szczepionkowych wahał się od 98% do 127% w zależności od regionu.

Najnowsze dane z rejestru francuskiego, opublikowane w pracy Ouldali 2018, pokazują, że w populacji dzieci do 15. roku życia wprowadzenie PCV-13 do narodowego programu szczepień spowodowało znaczne zmniejszenie miesięcznego wskaźnika zapadalności na pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z 0,12 na 100 000 dzieci przed wprowadzeniem PCV-13 do najniższego poziomu 0,07 w grudniu 2014 roku (spadek o 38% $p < 0,0001$). Jednak w latach 2015 i 2016 zaobserwowano gwałtowny wzrost zachorowań (wzrost o 2,3% miesięcznie, wskaźnik zapadalności osiągnął poziom 0,13 na 100 000 dzieci pod koniec okresu badania, $p = 0,0002$), głównie w związku ze wzrostem udziału serotypu 24F, który był często oporny na penicylinę. Nie odnotowano wpływu PCV-13 na zmniejszenie śmiertelności z powodu ZOMR.

Ponadto w przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. wykazano IS spadkowy trend zapadalności na pneumokokowe ZOMR w ciągu pierwszych 3 lat od wprowadzenia szczepień PCV-13 a w kolejnych dwóch latach IS trend wzrostowy (2,7%). Jednocześnie w całym okresie obserwacji od wprowadzenia PCV-13 wystąpiła nieistotna statystycznie tendencja wzrostowa miesięcznej zapadalności na pneumokokowe ZOMR w populacji dzieci w wieku 2-4 lata (Rysunek 14, Tabela 33).



Rysunek 14. Efekt wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na zapadalność na ZOMR spowodowane *S. pneumoniae* bez względu na serotyp (A) w populacji dzieci w wieku < 2 lata oraz (B) w wieku 2-4 lata we Francji; za Ouldali 2018 (źródło: AKL Prevenar13)

Tabela 33. Zmiana zapadalności na ZOMR spowodowanego *S. pneumoniae*, bez względu na serotyp, w populacji dzieci w wieku < 5 lat we Francji; oszacowanie metodą szeregów czasowych; za Ouldali 2018 źródło: AKL Prevenar13

Grupa wiekowa	4 lata od wprowadzenia PCV-13 (VI 2011 – XII 2014), n=304	5. i 6. rok od wprowadzenia PCV-13 (I 2015 – XII 2016)
< 2 lata	-1,2% (-2,0; -0,4), $p=0,003$	2,7% (1,3; 4,0), $p=0,0001$
2- 4 lata	+1,7% (-1,3; 4,8), $p=0,25$	2,3% (-2,7; 7,4), $p=0,37$

Synflorix

Skuteczność praktyczna szczepionek przeciwko pneumokokom względem IChP obserwowana w wielu krajach europejskich

W ramach AKL Synflorix

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]). W ramach AKL Prevenar13 przedstawiono wyniki tylko jednego badania (Savulescu 2017) analizującego skuteczność praktyczną szczepionek PCV względem zapadalności na IChP w wielu krajach europejskich. W ramach niniejszego raportu zdecydowano się przedstawić wyniki 3 badań oceniających wpływ szczepień na zapadalność na IChP w Europie. Charakterystykę uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Charakterystyka badań dotyczących skuteczności praktycznej szczepionek przeciwko pneumokokom w wielu krajach europejskich [REDAKCYJNE]

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja (schemat dawkowania)	Finansowanie/konflikt interesów
[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]
[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]
[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]	[REDAKCYJNE]

Badanie Savulescu 2017

W publikacji Savulescu 2017 przedstawiono wyniki aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad IChP, prowadzonego w ramach międzynarodowej sieci Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network (SpIDnet), finansowanej przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, ang. European Center for Disease Prevention and Control). W ramach SpIDnet dane raportowane są z 9 ośrodków z 7 państw z czego dane z 5 regionów dotyczą populacji zaszczepionej wyłącznie PCV-13 (Francja schemat 2+1, Irlandia schemat 2+1, Norwegia schemat 2+1, Wielka Brytania schemat 2+1 i Madryt schemat 2+1), a z pozostałych regionów dotyczą populacji szczepionej PCV-10 i PCV-13 (Czechy schemat 3+1, Szwecja 2+1, Katalonia (Hiszpania) schemat 3+1, region Nawarra (Hiszpania) schemat 3+1). W żadnym z rejonów PCV-10 nie była stosowana jako jedyna szczepionka, a przyjmowanie tej szczepionki wyniosło mniej niż 50% w czterech regionach, w których zastosowano PCV-10 i PCV-13. Gromadzenie danych w ramach każdego z ośrodków przebiega z zastosowaniem wspólnego protokołu, pozwalającego na standaryzację definicji przypadków IChP i metod laboratoryjnych. Celem badania była ocena wpływu szczepień na zapadalność na IChP u dzieci poniżej 5 r.ż. Populacja objęta nadzorem SpIDnet dotyczyła około 5,8 mln dzieci w wieku < 5 lat w 2014 roku. Wyszczepialność wyniosła ponad 90% w 6 obszarach i 67%-78% w trzech obszarach.

Cztery lata po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 lub PCV-10 i PCV-13 w porównaniu do okresu stosowania PCV-7, wskaźnik IRR (ang. incidence rate ratio) wyniósł:

- 0,53 (95%CI: 0,43; 0,65) w przypadku IChP spowodowanej przez dowolny serotyp pneumokoka,

- 0,16 (95%CI: 0,07; 0,40) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy zawarte w PCV-7,
- 0,17 (95%CI: 0,07; 0,42) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy 1, 5 i 7F,
- 0,41 (95%CI: 0,25; 0,69) w przypadku IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A,

w populacji dzieci w wieku poniżej < 5 lat. Wskaźnik IRR dla IChP spowodowanej przez serotypy inne niż te zawarte w PCV-13 wynosił 1,62 (95%CI: 1,09; 2,42).

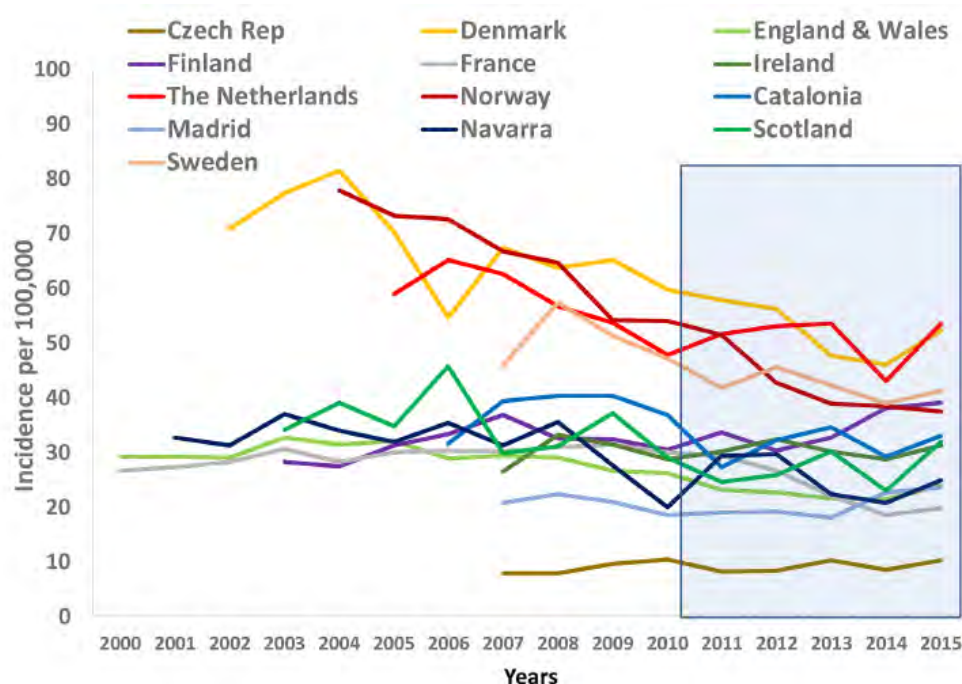
W analizie wrażliwości wykazano podobne wzorce redukcji połączonego wskaźnika IRR i statystyczną heterogeniczność w okresie 4 lat po wprowadzeniu szczepienia PCV-10 i PCV-13 względem potwierdzonej IChP i obszarów z wysokim użyciem szczepionki. Kiedy przeprowadzono analizę wrażliwości względem obszarów gdzie stosowano wyłącznie PCV-13, wyniki IRR były podobne do tych oszacowanych w analizie podstawowej (patrz powyżej) dla większości kategorii serotypów z wyjątkiem IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A w 4. roku po wprowadzeniu PCV-13 lub PCV-10 i PCV-13, gdzie IRR wyniósł 0,24 (95%CI: 0,13; 0,42).

Zapadalność na IChP wywołanej przez dowolny serotyp zmniejszyła się z powodu spadku zapadalności na IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe. Natomiast nastąpił wzrost zapadalności na IChP wywołana przez serotypy inne niż występujące w PCV-13 co sugeruje zastępowanie się serotypów.

Badanie Hanquet 2019

W publikacji Hanquet 2019 oceniono wpływ szczepienia u dzieci na zapadalność na IChP u osób powyżej 65 roku życia. Pozyskane do analizy dane pochodziły z SpIDnet i I-MOVE+, które są komplementarnymi wielośrodkowymi europejskimi systemami nadzoru finansowanymi przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) i Komisję Europejską odpowiednio od 2012 roku i 2015 roku, w celu monitorowania wpływu i skuteczności programów szczepienia PCV w Europie. W 2015 roku SpIDnet i I-MOVE+ zawierało dane na temat przypadków IChP u dorosłych z 13 obszarów w 10 krajach europejskich

Na podstawie danych z lat 2011-2015 pochodzących z 10 krajów europejskich, w których stosowane są szczepionki PCV-10, PCV-13 lub obie, w porównaniu z danymi z 2009 roku (przed wprowadzeniem szczepień PCV-10/13) wykazano, że zapadalność na IChP u osób ≥ 65 lat wywołanej przez wszystkie serotypy pneumokoka spadła o 9% (95%CI: 4%; 19%), serotypy zawarte w PCV-7 spadła o 77% (95%CI: 67%; 84%), a dodatkowe serotypy zawarte w PCV-13 spadła o 38% (95%CI: 19%; 53%), podczas gdy częstość występowania IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe wzrosła o 63% (95%CI: 39%; 91%). Wszystkie wyniki uzyskały istotność statystyczną. W 2015 r. serotypy zawarte w PCV-13 stanowiły odpowiednio 20-29% przypadków IChP w krajach stosujących PCV-13 i 32-53% przypadków IChP w krajach stosujących PCV-10.

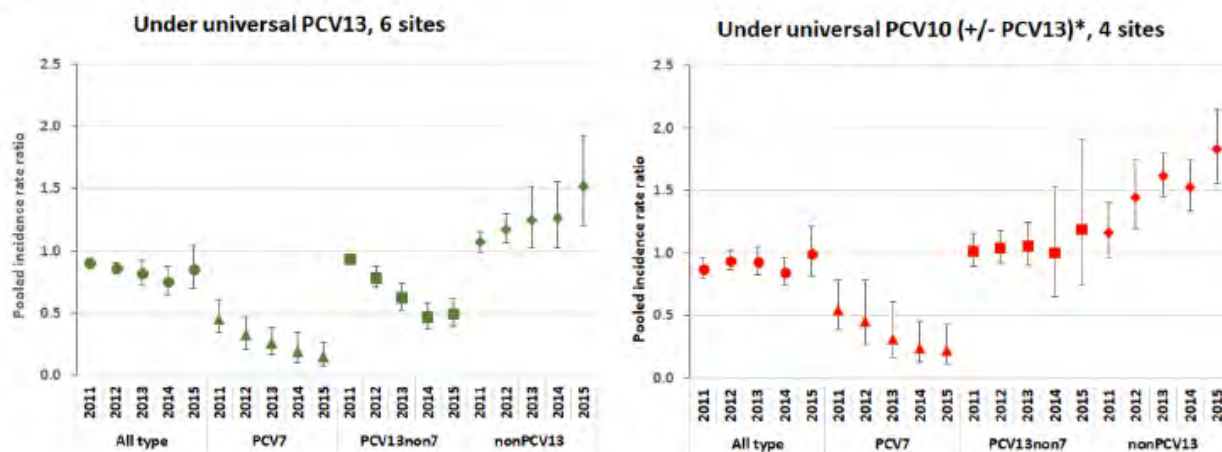


Rysunek 15. Całkowita zapadalność na IChP z podziałem na regiony u osób powyżej 65 r.ż. w latach 2000-2015, badanie wieloośrodkowe SpIDnet/IMOVE+ (źródło: Hanquet 2019); PCV-10/ PCV-13 stosowano w Czechach, Szwecji, Katalonii, Madrycie, rejonie Navarra w Hiszpanii; PCV-10 stosowano w Finlandii i Holandii (źródło: Hanquet 2019)

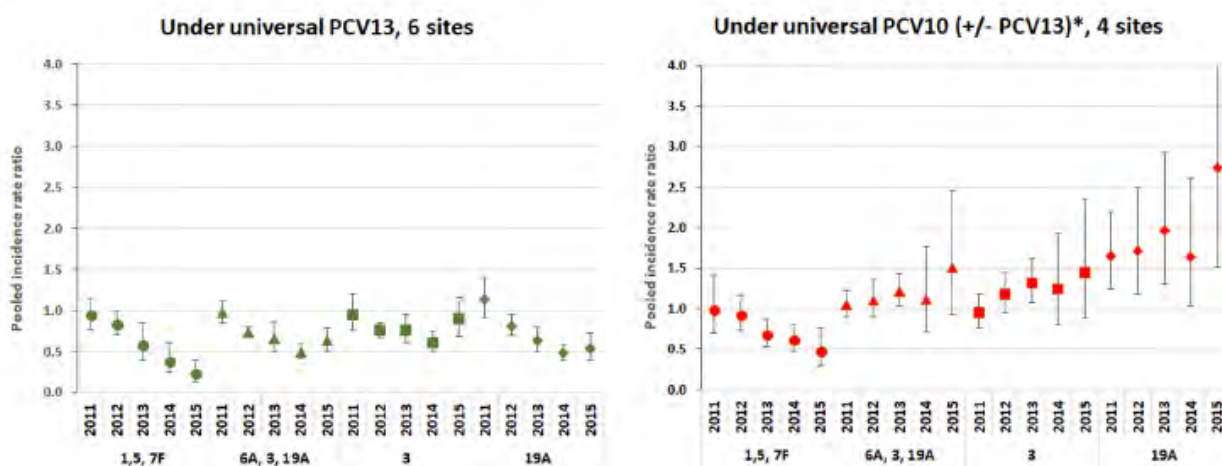
Ponadto częstość występowania IChP u osób powyżej 65 roku życia wywołanej przez serotypy zawarte w PCV-13 a nie w PCV-10 (serotyp 3,6A, 19A) spadła o 37% (95%CI: 22%; 50%) (wynik istotny statystycznie) w 6 krajach, gdzie stosowana jest PCV-13 i wzrosła o 50% (95%CI: -8%; 146%) (wynik nieistotny statystycznie) w 4 ośrodkach, gdzie stosuje się PCV-10 (samodzielnie lub w połączeniu z PCV-13). Częstość występowania IChP wywołanej wyłącznie serotypem 19A spadła o 47% (95%CI: 38% do 61%) (wynik IS) w krajach gdzie stosowana jest PCV-13 i wzrosła o 174% (95%CI: 51%; 399%) (wynik IS) w ośrodkach gdzie stosowana jest PCV-10, przy czym największy wzrost zaobserwowano w 2015. Częstość występowania IChP wywołanej przez serotyp 3 wahała się w obu grupach, ale zmniejszyła się w ciągu pierwszych 4 lat w krajach gdzie stosowano PCV-13 i miała tendencję do wzrostu na obszarach gdzie stosowano PCV-10. IChP typu innego niż PCV-13 wykazywało podobne trendy w obu grupach. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

Po 5 latach stosowania PCV-10/ PCV-13 u dzieci częstość występowania IChP ogółem u osób starszych zmniejszyła się umiarkowanie w 13 obszarach europejskich. Znaczne zmniejszenie zachorowań na IChP wywołanych przez serotypy zawarte w PCV-10/13, stanowiący pośredni efekt szczepień u dzieci), zostały zniwelowane przez wzrost zachorowań na IChP związanych z serotypami nieszczepionkowymi niezawartymi w PCV-13. Zaobserwowane spadki różniły się w zależności od zastosowanej u dzieci szczepionki.

A



B



Rysunek 16. Łączony wskaźnik współczynników zapadalności (IRR - ang. incidence rate ratio) na ICHP u osób powyżej 65 r.ż. z podziałem na serotypy, oszacowany podczas stosowania PCV-13 i PCV-10 u dzieci w porównaniu z danymi z roku 2009, badanie wieloośrodkowe SpIDnet/IMOVE+ (źródło: Hanquet 2019)

Tin Tin Htar 2015

W publikacji opisano ewolucję serotypów szczepionkowych i nieszczepionkowych odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową po wprowadzeniu szczepień PCV w zachodniej Europie na podstawie dostępnych publikacji z reprezentatywnych badań obserwacyjnych i danych z narodowych systemów nadzoru epidemiologicznego (Austria, Belgia, Dania, Finlanda, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Holandia, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria i Wielka Brytania) z okresu od stycznia 2010 r. do maja 2015 r. Badania obserwacyjne z pojedynczych ośrodków i badania kliniczne nie były uwzględniane.

W państwach z wysoką wyszczepialnością odnotowano, że 5-7 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV-7 ICHP wywołana przez serotypy szczepionkowe uległa znacznej redukcji w populacji pediatrycznej. Natomiast pojawiły się serotypy niezawarte w PCV-7, szczególnie serotypy 19A, 7F, 3 i 1. Po wprowadzeniu PCV-10/ PCV-13 konsekwentnie obserwowano zmniejszenie udziału dodatkowych serotypów zawartych w szczepionkach o wyższej walentności.

W krajach stosujących PCV-13 obserwowano spadek serotypów 19A, 7F, 1 i 6A szczególnie w grupach kwalifikujących się do szczepienia, ale i starszych. Jednakże pomimo obserwowania ochrony bezpośredniej i pośredniej, serotypy 19A, 7F i 3 nadal powodowały ICHP wśród dzieci. Ponadto serotypy te były szczególnie istotne w starszych grupach wiekowych. Poziom redukcji występowania serotypów szczepionkowych w starszych grupach wiekowych (efekt pośredni) był mniejszy na początku okresu od wprowadzenia PCV-13 w porównaniu z późniejszym okresem oraz mniejszy w państwach o niższej wyszczepialności u dzieci.

Natomiast w krajach stosujących PCV-10 obserwowano zwiększenie się udziału serotypu 19A i 3, zarówno w grupie kwalifikujących się do szczepienia jak i starszych. Jednakże autorzy badania wskazują, że w niektórych

badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych po wprowadzeniu PCV-10 na rynek sugerowano wstąpienie ochrony krzyżowej względem serotypu 19A u młodszych dzieci.

U dzieci zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 3 była bardzo niska, a obserwowane wartości pozostawały na stałym poziomie w większości państw. Serotyp 3 stał się jednym z najbardziej rozpowszechnionych serotypów u dorosłych. Pewną jego redukcję obserwowano tylko w Wielkiej Brytanii i Francji. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 35. Częstość występowania IChP wywołanych przez serotypy zawarte w PCV-13 u dzieci poniżej 5 r.ż. w krajach Zachodniej Europy, za Tin Tin Htar 2015

Państwo	Wiek (lata)	Okres po wprowadzeniu PCV-7		Trzy najczęściej występujące serotypy	Okresy po wprowadzeniu PCV wysokowalentnych		Trzy najczęściej występujące serotypy
		Rok	Wśród wszystkich IChP, %		Rok	Wśród wszystkich IChP, %	
Państwa, w których stosowano wyłącznie szczepionkę PCV-13							
Belgia	<5	2010	73	19A, 1, 7F	2013	36	1, 12F, 24F
Francja	<2	2009	71	19A, 7F, 1	2012	24	24F, 12F, 15B/C
Włochy	<5	2011	64	1, 19A, 22F	2014	37	19A, 1, 24F
Norwegia	<5	2010	61	19A, 1, 7F	2012	26	1, 15B/C
Szwajcaria	<2	2010–2011	68	3, 19A, 7F	2012	53	3, 23 (nie 23F), 19F
Wielka Brytania	<5	2008–2010	68	7F, 19A, 1	2013–2014	15	24F, 22F, 33F
Państwa, w których stosowano wyłącznie szczepionkę PCV-10							
Austria	<5	2009	73	3, 14, 18C	2013	93	19A, 7F, 23F
Finlandia	<5	2010	92	14, 6B, 19F	2014	70	19A, 3, 7F, 23A
Państwa, w których stosowano zarówno PCV-10 i PCV-13							
Niemcy ^A	<16	2008–2009	56	7F, 1, 18C ^B	2012–2013	12	7 F, 10A, 19A ^C
Szwecja	<2	2009	84	22 F, 7F, 3, 19A	2012	47	33F, 11

A – pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, B – 2007-2010, C – 2012-2013

Tabela 36. Częstość występowania IChP wywołanych przez serotypy zawarte w PCV-13 w starszych grupach wiekowych (≥ 5 r.ż.) w krajach Zachodniej Europy, za Tin Tin Htar 2015

Państwo	Wiek (lata)	Okres po wprowadzeniu PCV-7		Trzy najczęściej występujące serotypy	Okresy po wprowadzeniu PCV wysokowalentnych		Trzy najczęściej występujące serotypy
		Rok	Wśród wszystkich IChP, %		Rok	Wśród wszystkich IChP, %	
Państwa, w których stosowano wyłącznie szczepionkę PCV-13							
Francja	≥65	2009	61	19A, 7F, 3 ^A	2012	42	19A, 3, 7F ^A
Norwegia	>5	2010	52	7F, 19A, 1, 3	2012	45	7F, 19A, 3
Szwajcaria	>64	2010–11	66	3, 19A, 7F	2012	62	3, 19A, 7F
Wielka Brytania	≥65	2008–10	54	19A, 3, 22F	2013–14	21	8, 22F, 3
Państwa, w których stosowano wyłącznie szczepionkę PCV-10							
Austria	>50	2009	69	3, 6A, 14	2013	59	3, 14, 19A
Finlandia	>65	2010	72	14, 3, 23F	2014	60	3, 22F, 19A
Holandia	Wszystkie grupy wiekowe	2010	60	7F, 8, 19A, 1	2013	45	8, 7F, 19A

Państwo	Wiek (lata)	Okres po wprowadzeniu PCV-7		Trzy najczęściej występujące serotypy	Okresy po wprowadzeniu PCV wysokowalencyjnych		Trzy najczęściej występujące serotypy
		Rok	Wśród wszystkich IChP, %		Rok	Wśród wszystkich IChP, %	
Państwa, w których stosowano zarówno PCV-10 i PCV-13							
Niemcy	>16	2008–2009	56	3, 7 F, 22 F ^B	2012–2013	25	23B, 3, 7 F ^C

A – pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, B – 2007-2010, C – 2010–2013

W ramach analizy danych obserwowano wzrost różnorodności serotypów, różniący się w zależności od grupy wiekowej, rodzaju stosowanej szczepionki i czasu od wprowadzenia szczepionek o wyższej walencji. Do serotypów, które są obecnie coraz częstsze, należą 24F, 22F, 8 i 15A w krajach stosujących PCV-13 oraz serotypy 19A i 3 w krajach stosujących PCV-10.

W porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionek o wyższej walencji, jak dotąd nie odnotowano pojawienia się pojedynczego serotypu „typu 19A” w różnych krajach, a większość nowo pojawiających się serotypów nieobecnych w szczepionce PCV-13 jest mniej inwazyjna i z niskim współczynnikiem nosicielstwa.

4.2.2. Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa skupiono się na przedstawieniu wyników metaanaliz z 2 badań RCT prowadzonych w Europie – SPNG-003 oraz SPNG-009. Wyniki pozostałych badań RCT włączonych do AKL Synflorix i AKL Prevenar13 stanowią uzupełnienie spojrzenia na kwestie bezpieczeństwa.

Autorzy AKL dla szczepionki PCV-10 przedstawili ocenę bezpieczeństwa osobno dla populacji europejskiej, azjatyckiej i afrykańskiej, ze zwróceniem uwagi na szczepienie pierwotne i dawkę uzupełniającą.

Autorzy AKL dla szczepionki PCV-13 przeprowadzili analizę bezpieczeństwa łącznie dla wszystkich populacji, z wyszczególnieniem zdarzeń niepożądanych, które nastąpiły po poszczególnych dawkach szczepionek.

Warto podkreślić, że publikacje Odutola 2019 oraz Odutola 2017 dotyczą tego samego badania klinicznego, przeprowadzonego w Gambii. Autorzy AKL dla szczepionki PCV-10 przedstawili wyniki z publikacji Odutola 2017, autorzy AKL dla szczepionki PCV-13 wyniki z publikacji Odutola 2019.

Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Jak przedstawiono w AKL Synflorix, w jednym z dwóch badań prowadzonych w Europie (SPNG-003), w grupie dzieci szczepionych PCV-10 utracono 2 spośród 145 dzieci z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W grupie dzieci szczepionych PCV-13 nie utracono żadnego dziecka. Różnica nie była istotna statystycznie. W drugim badaniu europejskim SPNG-009 nie utracono żadnego dziecka.

W badaniu Temple 2019 (populacja azjatycka) nie utracono żadnego dziecka z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W badaniu Odutola 2017 (populacja afrykańska) zmarło 2 dzieci w grupie szczepionych PCV-10, powodem było odoskrzelowe zapalenie płuc i sepsa. Utratę oceniono jako niezwiązaną z otrzymanym szczepieniem. Autorzy AKL dla szczepionki Prevenar13 przedstawili, że w badaniu Odutola 2019 zmarło 2 dzieci w grupie szczepionej PCV-10 oraz 1 dziecko w grupie szczepionej PCV-13. Różnica nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania szczepionki PCV-10 ze szczepionką PCV-13 pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem.

Tabela 37. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)
		n/N	%	n/N	%			
SAE ogółem	11 mies.	59/375	15,7	41/383	10,7	1,47 (1,01; 2,13)	0,05 (0,002; 0,10)	19 (10; 472)
SAE związane ze szczepieniem	11 mies.	2/375	0,5	0/383	0,0	3,04 (0,32; 29,07)	0,01 (-0,01; 0,02)	NS

Metaanaliza wyników 2 badań prowadzonych w Europie wskazała, iż szczepionka PCV-10 w porównaniu do PCV-13 istotnie statystycznie zwiększyła ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,47; 95%CI:1,01; 2,13). Pod względem SAE związanych ze szczepieniem nie stwierdzono różnic między szczepionkami.

W populacji afrykańskiej (badanie Odutola 2017, okres obserwacji: 10 miesięcy) odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 dzieci szczepionych PCV-10 oraz u 2 dzieci szczepionych PCV-13. Oba przypadki z grupy PCV-13 zakończyły się zgonem, odpowiednio z powodu odoskrzelowego zapalenia płuc i sepsy. Żaden spośród SAE nie został zakwalifikowany jako związany ze szczepieniem. Odnotowane różnice uznano za nieistotne statystycznie.

Jak przedstawiono w AKL Prevenar13, metaanaliza wszystkich 5 badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu (SPNG-003, SPNG-009, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019) wykazała znamienne większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,93) w trakcie całego okresu trwania badania. Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia SAE nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania obu szczepionek pod względem spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych NOP po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej.

Tabela 38. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem spodziewanych miejscowych NOP po szczepieniu pierwotnym, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Ból	4-7 dni po każdej dawce	200/372	53,8	188/380	49,5	1,09 (0,95; 1,25)	0,04 (-0,03; 0,12)
Ból 3 stopnia* (uniemożliwiający codzienną aktywność)	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	2/142	1,4	1,97 (0,43; 9,11)	0,01 (-0,03; 0,06)
Zaczerwienienie	4-7 dni po każdej dawce	210/372	56,5	214/380	56,3	1,00 (0,88; 1,14)	0,001 (-0,07; 0,07)
Zaczerwienienie 3 stopnia* (>30 mm)	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	2/142	1,4	1,97 (0,43; 9,11)	0,01 (-0,03; 0,06)
Obrzęk	4-7 dni po każdej dawce	145/372	39,0	142/380	37,4	1,04 (0,87; 1,25)	0,02 (-0,05; 0,09)
Obrzęk 3 stopnia* (>30 mm)	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	6/142	4,2	0,66 (0,20; 2,12)	-0,01 (-0,06; 0,03)

* wyniki jedynie z badania SPNG-003

Tabela 39. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem spodziewanych miejscowych NOP po dawce uzupełniającej, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009).

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Ból	4-7 dni po każdej dawce	173/358	48,3	172/371	46,4	1,04 (0,90; 1,22)	0,02 (-0,05; 0,09)
Ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność)	4-7 dni po każdej dawce	21/358	5,9	12/371	3,2	1,83 (0,91; 3,65)	0,03 (-0,004; 0,06)
Zaczerwienienie	4-7 dni po każdej dawce	165/358	46,1	164/371	44,2	1,04 (0,89; 1,23)	0,02 (-0,05; 0,09)
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30 mm)	4-7 dni po każdej dawce	10/358	2,8	7/371	1,9	1,49 (0,57; 3,86)	0,01 (-0,01; 0,03)
Obrzęk	4-7 dni po każdej dawce	133/358	37,2	128/371	34,5	1,08 (0,89; 1,31)	0,03 (-0,04; 0,10)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)	4-7 dni po każdej dawce	8/358	2,2	10/371	2,7	0,83 (0,33; 2,08)	-0,01 (-0,03; 0,02)

W badaniach przeprowadzonych w populacji europejskiej po szczepieniu pierwotnym i po dawce uzupełniającej oraz w metaanalizie ich wyników nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie występowania poszczególnych NOP.

W badaniu Temple 2019 (populacja azjatycka) w zakresie spodziewanych miejscowych NOP oceniano rumień oraz rumień 3 stopnia (>30 mm) w okresie 4 dni po każdym podaniu szczepionki. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PCV-10 i PCV-13.

W badaniu Odutola 2017 (populacja afrykańska) odnotowano następujące spodziewane miejscowe NOP: ból, ból 3 stopnia (płacz, gdy ktoś poruszy kończyną/spontaniczna bolesność), zaczerwienienie, zaczerwienienie 3 stopnia (>30 mm), obrzęk, obrzęk 3 stopnia (>30 mm), w okresie 4 dni po każdym podaniu szczepionki. Obrzęk 3 stopnia istotnie statystycznie częściej występował w grupie szczepionej PCV-10 (RR=2,43; 95%CI:1,06; 5,61). Dla pozostałych NOP nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Jak przedstawiono w AKL Prevenar13, metaanaliza wszystkich 5 badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu (SPNG-003, SPNG-009, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019) wskazała na brak różnic między szczepionkami w zakresie następujących NOP: zaczerwienienie, obrzęk, ból w miejscu podania dowolnego stopnia po dawkach 2., 3., 4., zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, ból w miejscu podania stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po dawkach 2., 3., 4. Istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki PCV-13 (mniejsza częstość zdarzeń) wykazano dla: bólu w miejscu podania dowolnego stopnia po 1. dawce szczepionki (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR=0,82; 95%CI:0,72; 0,94) oraz bólu w miejscu podania stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1. dawce (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR= 0,51; 95%CI: 0,29; 0,91).

Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono porównanie szczepionek pod względem spodziewanych uogólnionych NOP po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej.

Tabela 40. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem spodziewanych uogólnionych NOP po szczepieniu pierwotnym, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Senność	4-7 dni po każdej dawce	260/372	69,9	270/380	71,1	0,98 (0,90; 1,08)	-0,01 (-0,08; 0,05)
Senność 3 stopnia* (uniemożliwiająca codzienną aktywność)	7 dni po każdej dawce	3/144	2,1	3/142	2,1	0,99 (0,23; 4,21)	0,00 (-0,04; 0,04)
Senność związana ze szczepieniem*	7 dni po każdej dawce	80/144	55,6	82/142	57,7	0,96 (0,78; 1,18)	-0,02 (-0,14; 0,09)
Drażliwość	4-7 dni po każdej dawce	295/372	79,3	299/380	78,7	1,01 (0,94; 1,09)	0,01 (-0,05; 0,06)
Drażliwość 3 stopnia* (płacz nieutulony/ uniemożliwiający codzienną aktywność)	7 dni po każdej dawce	15/144	10,4	13/142	9,2	1,14 (0,57; 2,28)	0,01 (-0,06; 0,08)
Drażliwość związana ze szczepieniem*	7 dni po każdej dawce	86/144	59,7	92/142	64,8	0,92 (0,77; 1,11)	-0,05 (-0,16; 0,06)
Utrata apetytu ogółem	4-7 dni po każdej dawce	184/372	49,5	182/380	47,9	1,04 (0,90; 1,20)	0,02 (-0,05; 0,09)
Utrata apetytu 3 stopnia* (niespożywanie pokarmu w ogóle)	7 dni po każdej dawce	2/144	1,4	2/142	1,4	0,99 (0,18; 5,53)	0,00 (-0,04; 0,04)
Utrata apetytu związana ze szczepieniem*	7 dni po każdej dawce	44/144	30,6	41/142	28,9	1,06 (0,74; 1,51)	0,02 (-0,09; 0,12)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	4-7 dni po każdej dawce	222/372	59,7	208/380	54,7	1,09 (0,97; 1,24)	0,05 (-0,02; 0,12)
Gorączka $>40,0^{\circ}\text{C}^*$	7 dni po każdej dawce	0/144	0,0	0/142	0,0	1,00 (0,99; 1,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ związana ze szczepieniem*	7 dni po każdej dawce	63/144	43,8	53/142	37,3	1,17 (0,89; 1,56)	0,06 (-0,05; 0,18)
Gorączka $>40,0^{\circ}\text{C}$ związana ze szczepieniem*	7 dni po każdej dawce	0/144	0,0	0/142	0,0	1,00 (0,99; 1,01)	0,00 (-0,01; 0,01)

* wyniki jedynie z badania SPNG-003

Tabela 41. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem spodziewanych uogólnionych NOP po dawce uzupełniającej, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n/N	%	n/N	%		
Senność	4-7 dni po każdej dawce	150/358	41,9	169/371	45,6	0,92 (0,78; 1,08)	-0,04 (-0,11; 0,03)
Senność 3 stopnia (uniemożliwiająca codzienną aktywność)	4-7 dni po każdej dawce	5/358	1,4	3/371	0,8	1,74 (0,42; 7,19)	0,01 (-0,01; 0,02)
Senność związana ze szczepieniem*	4-7 dni po każdej dawce	127/358	35,5	150/371	40,4	0,87 (0,73; 1,05)	-0,05 (-0,12; 0,02)
Drażliwość	4-7 dni po każdej dawce	219/358	61,2	219/371	59,0	1,04 (0,92; 1,17)	0,02 (-0,05; 0,09)
Drażliwość 3 stopnia (płacz nieutulony/ uniemożliwiający codzienną aktywność)	4-7 dni po każdej dawce	16/358	4,5	17/371	4,6	0,98 (0,50; 1,90)	-0,001 (-0,03; 0,03)
Drażliwość związana ze szczepieniem	4-7 dni po każdej dawce	185/358	51,7	190/371	51,2	1,01 (0,88; 1,16)	0,004 (-0,07; 0,08)
Utrata apetytu ogółem	4-7 dni po każdej dawce	119/358	33,2	118/371	31,8	0,96 (0,43; 2,14)	-0,01 (-0,27; 0,24)
Utrata apetytu 3 stopnia (niespożywanie pokarmu w ogóle)	4-7 dni po każdej dawce	11/358	3,1	9/371	2,4	1,28 (0,54; 3,04)	0,01 (-0,02; 0,03)
Utrata apetytu związana ze szczepieniem	4-7 dni po każdej dawce	98/358	27,4	94/371	25,3	1,02 (0,46; 2,26)	-0,002 (-0,21; 0,21)
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	4-7 dni po każdej dawce	119/358	33,2	128/371	34,5	0,96 (0,79; 1,18)	-0,01 (-0,08; 0,06)
Gorączka $>40,0^{\circ}\text{C}$	4-7 dni po każdej dawce	2/358	0,6	3/371	0,8	0,73 (0,15; 3,65)	-0,003 (-0,02; 0,01)
Gorączka związana ze szczepieniem	4-7 dni po każdej dawce	105/358	29,3	114/371	30,7	0,95 (0,76; 1,19)	-0,01 (-0,08; 0,05)

W badaniach przeprowadzonych w populacji europejskiej po szczepieniu pierwotnym i po dawce uzupełniającej oraz w metaanalizie ich wyników nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W badaniu Temple 2019 (populacja azjatycka) w zakresie spodziewanych uogólnionych NOP odnotowano gorączkę oraz gorączkę 3 stopnia ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), w okresie 4 dni po każdym podaniu szczepionki. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PCV-10 i PCV-13.

W badaniu Odutola 2017 (populacja afrykańska), w zakresie spodziewanych uogólnionych NOP odnotowano: senność, drażliwość, utratę apetytu i gorączkę (wszystkie wymienione odczyny o 3. stopniu ciężkości oraz ocenione jako potencjalnie związane ze szczepieniem), w okresie 4 dni po każdym podaniu szczepionki. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PCV-10 i PCV-13.

Jak przedstawiono w AKL Prevenar13, metaanaliza wszystkich 5 badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu (SPNG-003, SPNG-009, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019) wskazała na brak różnic w zakresie następujących punktów końcowych: gorączka po dawkach: 2., 3., 4, utrata apetytu, sennaść, drażliwość, gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, sennaść stopnia umiarkowanego lub ciężkiego, drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po dawkach 2., 3. 4., gorączka związana ze szczepieniem po dawce 2., 3., 4., utrata apetytu związana ze szczepieniem, sennaść związana ze szczepieniem i drażliwość związana ze szczepieniem. Natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki PCV-13 (mniejsza częstość zdarzeń) wykazano dla: gorączki po 1. dawce (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR=0,80, 95%CI:0,66; 0,97), drażliwości stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1 dawce (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR=0,57, 95%CI:0,33; 0,98) oraz gorączki związanej ze szczepieniem po 1. dawce (porównanie PCV-13 vs PCV-10, RR= 0,72, 95%CI:0,58; 0,88).

Niespodziewane zdarzenia niepożądane

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania PCV-10 z PCV-13 pod względem niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej na podstawie metaanalizy badań przeprowadzonych w populacji europejskiej.

Tabela 42. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu pierwotnym, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
Ogółem	31 dni po każdej dawce	187/375	49,9	185/383	48,3	1,04 (0,90; 1,20)	0,02 (-0,05; 0,09)
Zapalenie śluzówki nosa/katar	31 dni po każdej dawce	24/375	6,4	30/383	7,8	0,81 (0,48; 1,36)	-0,01 (-0,05; 0,02)
Zapalenie nosogardzieli	31 dni po każdej dawce	20/375	5,3	19/383	5,0	1,07 (0,58; 1,97)	0,003 (-0,03; 0,04)
Zapalenie oskrzeli	31 dni po każdej dawce	29/375	7,7	29/383	7,6	1,02 (0,62; 1,67)	0,001 (-0,04; 0,04)
Kaszel*	31 dni po każdej dawce	5/145	3,4	5/142	3,5	0,98 (0,31; 3,10)	-0,00 (-0,05; 0,05)
Infekcja górnych dróg oddechowych**	31 dni po każdej dawce	49/230	21,3	28/241	11,6	1,83(1,20; 2,81)	0,10 (0,03; 0,16)
Zapalenie oskrzelików**	31 dni po każdej dawce	13/230	5,7	11/241	4,6	1,24(0,58; 2,66)	0,01 (-0,03; 0,05)

* wyniki jedynie z badania SPNG-003

** wyniki jedynie z badania SPNG-009

Tabela 43. Porównanie PCV-10 z PCV-13 pod względem niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po dawce uzupełniającej, metaanaliza wyników badań europejskich (SPNG-003 i SPNG-009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	PCV-10		PCV-13		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
Ogółem	31 dni po każdej dawce	101/362	27,9	87/374	23,3	1,11 (0,61; 2,02)	0,03 (-0,12; 0,18)
Zapalenie śluzówki nosa/katar*	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	5/140	3,6	0,60 (0,16; 2,23)	-0,01 (-0,06; 0,03)
Zapalenie nosogardzieli*	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	6/140	4,3	0,50 (0,14; 1,79)	-0,02 (-0,07; 0,02)
Zapalenie oskrzeli*	31 dni po każdej dawce	4/140	2,9	3/140	2,1	1,33 (0,34; 5,25)	0,01 (-0,04; 0,05)
Infekcja wirusowa*	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	4/140	2,9	0,75 (0,19; 2,95)	-0,01 (-0,05; 0,04)
Infekcja górnych dróg oddechowych**	31 dni po każdej dawce	20/222	9,0	13/234	5,6	1,62 (0,84; 3,15)	0,03 (-0,01; 0,09)

* wyniki jedynie z badania SPNG-003

** wyniki jedynie z badania SPNG-009

W badaniach przeprowadzonych w populacji europejskiej po szczepieniu pierwotnym i po dawce uzupełniającej oraz w metaanalizie wyników tych badań nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy szczepionkami w zakresie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Odutola 2017 (populacja afrykańska) oceniano niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem, w okresie 31 dni po każdej dawce szczepionki. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PCV-10 i PCV-13 w zakresie ocenianego punktu końcowego.

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność kliniczna

W ramach przedłożonych analiz klinicznych nie odnaleziono badań eksperymentalnych, w których porównano bezpośrednio skuteczność kliniczną (m.in. w zakresie wpływu na występowanie IChP oraz innych chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*) szczepionek PCV-10 i PCV-13. Odnalezione i włączone do analiz badania eksperymentalne umożliwiały porównanie analizowanych szczepionek pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa. Wśród odnalezionych dowodów dwa badania RCT (SPNG 003 i SPNG-009) oraz jedno badanie nierandomizowane zostały przeprowadzone w populacji europejskiej (NTR3069).

Jak zostało przedstawione w niniejszym raporcie, stosowanie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ochronnego stężenia przeciwciał ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ lub $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$) wobec serotypów 3, 6A i 19A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 3+1 (populacja europejska) i 2+1 (populacja azjatycka). Ponadto stosowanie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania miana przeciwciał aktywnych biologicznie ($\geq 1:8$) wobec serotypów 3, 6A i 19A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 2+1 (populacja azjatycka) oraz wobec serotypów 3 i 6A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 3+1 (populacja azjatycka), choć wyniki względem serotypu 6A nie są jednoznaczne i wykazały dużą heterogeniczność.

W zakresie średniego geometrycznego stężenia (GMC) i miana (GMT) mierzonego w teście OPA, w obu analizach na podstawie metaanalizy europejskich badań RCT (schemat 3+1) i na podstawie badania wietnamskiego wykazano, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 indukowało istotnie statystycznie wyższe wartości przeciwciał wobec serotypu 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1. Ponadto w zakresie serotypów wspólnych dla obu szczepionek wartości GMC i GMT przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 dla większości serotypów po pełnym cyklu szczepienia 3+1 oraz 2+1.

Autorzy AKL dla PCV-10 w podsumowaniu wyników dotyczących porównania immunogenności obu szczepionek podkreślają, że „poziomów immunogenności uzyskiwanych w badaniach klinicznych przez poszczególne interwencje w odniesieniu do danych serotypów pneumokoka, nie można przenosić bezpośrednio na poziomy skuteczności tych interwencji w praktyce. Skuteczność praktyczna szczepionek oceniana jest przede wszystkim w badaniach obserwacyjnych postmarketingowych i na podstawie danych z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepień ochronnych w danym kraju”.

Skuteczność praktyczna

W obu analizach porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej szczepionek PCV-10 i PCV-13 w odniesieniu do ryzyka IChP przeprowadzono na podstawie populacyjnego badania kohortowego ze Szwecji, gdzie obie szczepionki były stosowane w różnych regionach kraju (Naucler 2017). W Szwecji obie szczepionki stosowane były w schemacie 2+1, a decyzję o wyborze szczepionki w danym regionie podejmowały władze lokalne.

Wyniki badania Naucler 2017 wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między regionami stosującymi PCV-13 a PCV-10 w zakresie redukcji u dzieci w wieku 0-4 lata zapadalności na IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp, serotypy zawarte w PCV-7, serotypy 3, 6A i 19A łącznie oraz nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*.

Wyniki w populacji ogólnej oraz w grupach wiekowych 5-65 lat oraz ≥ 65 lat są zgodne z wynikami dla grupy wiekowej 0-4 lata i wskazują na podobną zapadalność na IChP niezależnie od serotypu pneumokoka, IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe, IChP wywołaną przez serotypy zawarte w PCV-7, IChP wywołaną przez serotypy 1,5,7F, IChP wywołaną przez serotyp 6A, w regionach Szwecji, w których w ramach programu szczepień przeciwko pneumokokom stosowano PCV-13 w porównaniu z regionami, w których stosowano PCV-10.

Ogółem udział serotypu 6A zmniejszył się w regionach, gdzie stosuje się PCV-10, jak i PCV-13, podczas gdy serotyp 19A zwiększył się w regionach stosujących PCV-10. W regionach, w których stosowano PCV-13, w porównaniu z tymi gdzie stosowano PCV-10, stwierdzono IS mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 19A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy regionami. Względem serotypów specyficznych dla PCV-13 (3, 6A, 19A) IS mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez te serotypy wykazano w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z tymi, w których stosowano PCV-10, jedynie w grupie wiekowej 5-64 lata.

Biorąc powyższe pod uwagę zjawisko ochrony krzyżowej zostało potwierdzone między serotypami 6B a 6A, ale nie między serotypami 19F a 19A (częstości zachorowań wywołanych serotypem 19A w regionach stosujących PCV-13 była istotnie statystycznie niższa od tej obserwowanej w regionach stosujących PCV-10).

W badaniu nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3 (w regionach stosujących PCV-13 stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości IChP wywołanej tym serotypem w porównaniu do okresu kiedy stosowano PCV-7, w grupie wiekowej ≥ 65 lat oraz w populacji ogólnej). Wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV-13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV-10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat.

Ponadto w regionach stosujących PCV-10 w przeciwieństwie do regionów stosujących PCV-13 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost zachorowań wywołanych serotypem 6C, co może sugerować ochronę krzyżową między serotypem 6A zawartym w PCV-13, a serotypem 6C. Natomiast u osób starszych wzrost liczby IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe z wyłączeniem 6C był bardziej zdecydowany w regionach stosujących PCV-13.

Oprócz badania Naucler 2017 w obu analizach przedstawiono liczne dowody z badań obserwacyjnych po wprowadzeniu szczepionek PCV-10 i PCV-13 na rynek. Autorzy AKL dla szczepionki PCV-10 podają, że „wyniki 215 odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w różnych krajach w Europie potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem zarówno szczepionki PCV-10, jak i PCV-13. Skuteczność obu szczepionek wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (w tym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych), zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego u dzieci, które zostały poddane szczepieniu. Obie szczepionki skutecznie zmniejszają liczbę zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w tych szczepionkach.

Dane fińskie i austriackie wskazują, że szczepionka PCV-10 zapewnia dodatkowo długotrwałą bezpośrednią i pośrednią ochronę przed zachorowaniami wywołanymi przez serotyp 6A reagujący krzyżowo z serotypem 6B zawartym w szczepionce. Z kolei wyniki badań obserwacyjnych dotyczących szczepionki PCV-13 przemawiają za brakiem istotnego wpływu tej szczepionki na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 3, a najnowsze dane brytyjskie wskazują również na zmniejszoną skuteczność PCV-13 w zapobieganiu chorobom wywołanym przez serotyp 19A. Dane z kilku krajów europejskich (Wielka Brytania, Francja, Turcja) wskazują, że u dzieci zaszczepionych PCV-13 serotypy 3 i 19A odpowiadają za największą liczbę zachorowań. Wyniki badań węgierskich i francuskich, gdzie stosowana jest PCV-13, wskazują na ponowne pojawienie się serotypu 19F, zarówno u nosicieli, jak i u chorych dzieci.

W pierwszych latach po wprowadzeniu PCV-10 i PCV-13 do programów szczepień dziecięcych odnotowano spadek zachorowań również u osób niezaszczepionych (efekt pośredni szczepień), jednak ostatnie dane opublikowane m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji czy Niemczech pokazują, że efekt ten został zniwelowany z powodu znacznego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (zjawisko zastępowania serotypów).”

Natomiast w AKL dla szczepionki PCV-13 wskazano, że „wyniki 22 badań obserwacyjnych potwierdzają rzeczywistą skuteczność PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 jest szczególnie wysoka w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe. Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat była wysoka i wyniosła od 84% do 100%. Podobnie wysoką efektywność szczepienia PCV-13 wykazano w zmniejszaniu zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 6A w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i Danii oraz w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Niemiec. Dane dotyczące efektywności PCV-13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem 3 nie są spójne i wymagają dalszych badań epidemiologicznych. Odnalezione badania obserwacyjne wskazują, że po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 w Wielkiej Brytanii wystąpiła redukcja zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 6C, który nie jest zawarty w szczepionce. Równolegle z obserwowanym zmniejszeniem zapadalności na IChP w populacji dzieci odnotowywane jest zmniejszenie śmiertelności będącej wynikiem choroby inwazyjnej.” Ponadto w podsumowaniu danych z badań obserwacyjnych autorzy AKL Prevenar13 wskazują, że efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc była tym wyższa w badaniach im wyższa była swoistość rozpoznania. Ponadto zwracają uwagę, na doniesienia wskazujące na efekt odporności populacyjnej wywoływany przez PCV-13.

Doniesienia wtórne dot. skuteczności

Autorzy obu analiz przeprowadzili również wyszukiwanie badań wtórnych. Autorzy AKL dla szczepionki PCV-10 podają: „Na podstawie wyników odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki są skuteczne w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, jak również innych chorób

wywołanych przez pneumokoki. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych oraz danych z nadzoru epidemiologicznego. W żadnej z odnalezionych prac nie wskazano na wyższość jednej z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom nad drugą. Wykazano, że szczepionki mają zbliżoną immunogenność i podobny profil bezpieczeństwa. Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, że obie szczepionki przeciwko pneumokokom obecnie dostępne na rynku są ogólnie dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek jest podobny do profilu bezpieczeństwa innej skoniugowanej szczepionki przeciwopneumokokowej (Prevenar), która dostępna była na rynku od wielu lat. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują także na obecność efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom.”

Autorzy AKL dla szczepionki PCV-13 przytaczają między innymi wyniki opracowania wtórnego Cohen 2017 (IVAC), które wskazuje różnice pomiędzy ocenianymi szczepionkami w populacji dzieci szczepionych do ukończenia 2. roku życia:

- „szczepionka PCV-13 powoduje wysoką odpowiedź immunologiczną w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych podczas gdy odpowiedź immunologiczna po PCV-10 względem serotypów 6A, 19A jest niższa niż po szczepieniu PCV-13. Dla PCV-10 dowody były niewystarczające by ocenić wpływ tej szczepionki na immunogenność względem serotypu 3;
- szczepionka PCV-13 redukuje nosicielstwo nosogardłowe serotypów 6A i 19A, czego nie wykazano w przypadku szczepionki PCV-10;
- efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 6A i 19A jest wysoka;
- dane dotyczące zapobiegania IChP przez PCV-13 spowodowanej przez serotyp 3 są niejednorodne i w części państw, ale nie we wszystkich, wykazano wpływ na IChP powodowaną przez serotyp 3.;
- szczepienie PCV-13 populacji dzieci redukuje zapadalność na IChP w populacji dorosłych i wiąże się ze spadkiem zapadalności na IChP powodowanej przez serotyp 6A. Dane z niektórych krajów wskazują na zmniejszenie zapadalności powodowanej przez serotypy 19A i 3 w populacji nieszczepionych dorosłych.
- szczepienie PCV-10 w populacji dzieci nie spowodowało konsekwentnego wpływu na zapadalność na IChP powodowaną przez serotypy 3, 6A i 19A w populacji nieszczepionych dorosłych.”

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa z badań eksperymentalnych wskazuje, że obie szczepionki są porównywalne pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Jednakże metaanaliza badań europejskich wykazała, że zastosowanie szczepionki PCV-10 istotnie statystycznie zwiększało ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu ze szczepionką PCV-13. Różnicy IS nie wykazano względem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepionką.

W zakresie spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie odnotowano różnic pomiędzy szczepionkami w populacji europejskiej i azjatyckiej, natomiast w populacji afrykańskiej obrzęk w miejscu podania 3 stopnia istotnie częściej występował w grupie szczepionej PCV-10 po szczepieniu pierwotnym. Ponadto w AKL Prevenar13 wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia bólu w miejscu podania dowolnego stopnia po 1. dawce szczepionki oraz bólu w miejscu podania stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1. dawce w porównaniu z PCV-10.

Metaanaliza danych z badań europejskich wskazała na brak różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie występowania spodziewanych uogólnionych NOP po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej. Jednakże w AKL Prevenar13 wykazano, że PCV-13 wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia gorączki po 1. dawce, drażliwości stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 1 dawce oraz gorączki związanej ze szczepieniem po 1. dawce w porównaniu z PCV-10.

Ponadto analiza bezpieczeństwa wskazała na brak IS różnic między szczepionkami w zakresie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analiz ekonomicznych i modelami elektronicznymi podmiotów odpowiedzialnych.

5.1. Przedstawienie metodyki analiz ekonomicznych podmiotów odpowiedzialnych

5.1.1. Opis i struktura modeli przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne

Celem obu analiz ekonomicznych dostarczonych przez poszczególne podmioty odpowiedzialne szczepionek Synflorix (PCV-10) i Prevenar13 (PCV-13) było porównanie opłacalności finansowania szczepionek PCV-10 i PCV-13 w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) względem siebie. W obu przypadkach ocenę przeprowadzono za pomocą analizy użyteczności-kosztów (CUA). Dodatkowo podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix przeprowadził również analizę efektywności-kosztów. Agencja wystąpiła do podmiotów odpowiedzialnych z prośbą o dostosowanie przedłożonych modeli i analiz tak, aby porównania wykonane przez oba podmioty opierały się na zbliżonych założeniach, zwłaszcza w następującym zakresie:

- ze względu na fakt, że zgodnie z Komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020, stosowanie szczepienia przeciw zakażeniom *S. pneumoniae* w ramach PSO skierowane jest przeciw zakażeniom inwazyjnym, Agencja poprosiła o przedstawienie wariantu analizy, w którym nie uwzględnia się kosztów i efektów zdrowotnych związanych z zachorowalnością na inne choroby wywoływane przez *S.pneumoniae* oraz choroby wywoływane przez bezotoczkowe szczepy *H. influenzae*;
- w celu zminimalizowania niepewności związanych z danymi wejściowymi i sposobem modelowania efektów, poproszono o pominięcie pośrednich efektów szczepień, tzn. odporności populacyjnej i zastępowalności serotypów – jak wskazali prof. Paradowska-Stankiewicz (Konsultant Krajowy ds. epidemiologii) oraz dr Juszczyk (dyrektor NIZP-PZH) *celem wprowadzonego od początku 2017 r. programu powszechnych szczepień przeci pneumokokom jest ochrona dzieci do 5 r.ż. przed IChP*;
- uwzględnienie średnich cen szczepionek Synflorix i Prevenar13 na podstawie przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia z okresu 2016-2019 r.

Jednocześnie poproszono o przeprowadzenie następujących wariantów dodatkowych, uwzględniających:

- a) występowanie pośredniego efektu szczepień i zastępowalności serotypów;
- b) zachorowalność i skuteczność szczepień w zakresie innych chorób wywoływanych przez pneumokoki;
- c) występowanie pośredniego efektu szczepień i zastępowalności serotypów oraz zachorowalności i skuteczności szczepień w zakresie innych chorób wywoływanych przez pneumokoki;
- d) najniższe ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13 uzyskane w przetargach w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia z okresu za lata 2016-2019;
- e) najwyższe ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13 osiągnięte w ww. postępowaniach.

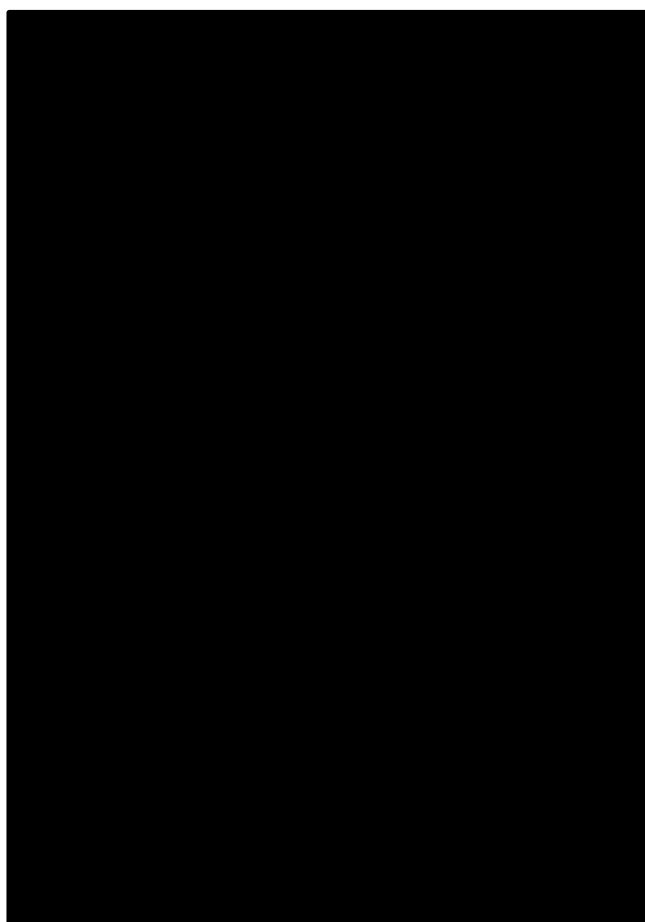
Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 stanął na stanowisku, że pominięcie efektu populacyjnego szczepień, zastępowalności serotypów oraz wpływu na zapadalność na choroby wywoływane przez *S. pneumoniae* inne niż IChP prowadzi do otrzymania scenariusza, który *należy uznać za czysto hipotetyczny i teoretyczny*. W przekazanym uzupełnieniu do analiz powołano się na dowody świadczące o występowaniu wymienionych efektów szczepień i podkreślono ich znaczenie dla oceny efektów zdrowotnych i kosztowych szczepień. Uwzględniając chorobowość i śmiertelność spowodowaną wszystkimi chorobami pneumokokowymi stwierdzono, że *efekt populacyjny szczepień odpowiada za największe oszczędności dla systemu*. W przypadku prośby o uwzględnienie średnich cen szczepionek na podstawie przetargów przeprowadzanych przez MZ, podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13, który w swoich analizach uwzględnił jedynie ceny osiągnięte w ostatnim przetargu ogłoszonym na zakup szczepionki do realizacji

szczepień w ramach PSO, wskazał, że w następujących po sobie kolejno przetargach proponowane ceny były niższe lub pozostawały na tym samym poziomie co w poprzednich postępowaniach. Z tego względu stwierdzono, że ceny w kolejnym przetargu prawdopodobnie nie będą wyższe. Ponadto, zdaniem podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13 niezasadne jest obliczanie średniej lub wskazywanie najwyższej wartości przy uwzględnieniu cen z przetargów realizowanych w celu zapewnienia kontynuacji szczepień pojedynczej szczepionki (brak konkurencji).

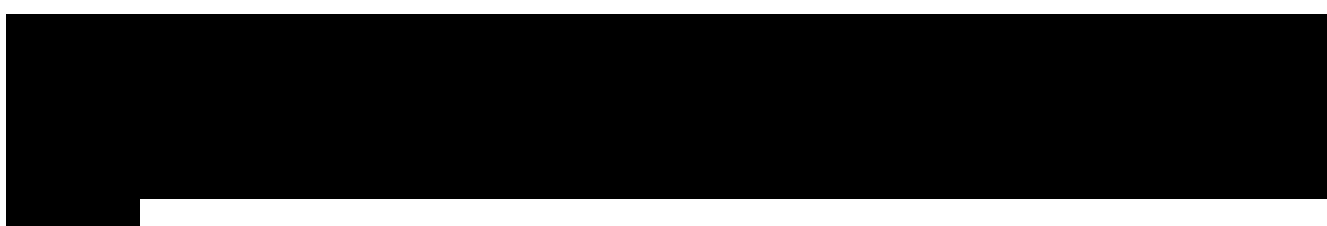
Niezależnie od przyjętych założeń w wariantcie podstawowym, obie analizy różnią się dodatkowo sposobem modelowania i rodzajem wykorzystanych danych.

Model przedłożony przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix

Analiza ekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix (AE Synflorix) została przeprowadzona z wykorzystaniem [redacted] kohortowego modelu Markowa [redacted]



Rysunek 17. Struktura modelu ekonomicznego przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix (źródło: skoroszyt Excel załączony do AE podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Synflorix)





Model przedłożony przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13

Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 wykonał analizę ekonomiczną z wykorzystaniem modelu łączącego cechy modelu dynamicznego i statycznego (AE Prevenar13). Koszty i efekty modelowane są dla pełnej populacji Polski podzielonej na kohorty w zależności od wieku. Kohorty mają charakter otwarty, tzn. w kolejnych analizowanych latach wielkość każdej kohorty jest pomniejszana o część populacji, która starzejąc się przechodzi do następnej kohorty wiekowej oraz powiększana o starzejącą się część populacji z kohorty młodszej. Najmłodsza kohorta w każdym roku jest powiększana o nowonarodzone dzieci. Model uwzględnia zapadalność na następujące choroby:

- inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP): zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) i posocznicę;
- choroby nieinwazyjne: zapalenie płuc (leczone w szpitalu, leczone ambulatoryjnie) i zapalenie ucha środkowego (łagodne, umiarkowane do ciężkiego).

Dodatkowo model zakłada możliwość wystąpienia powikłań ZOMR: utraty słuchu i powikłań neurologicznych.

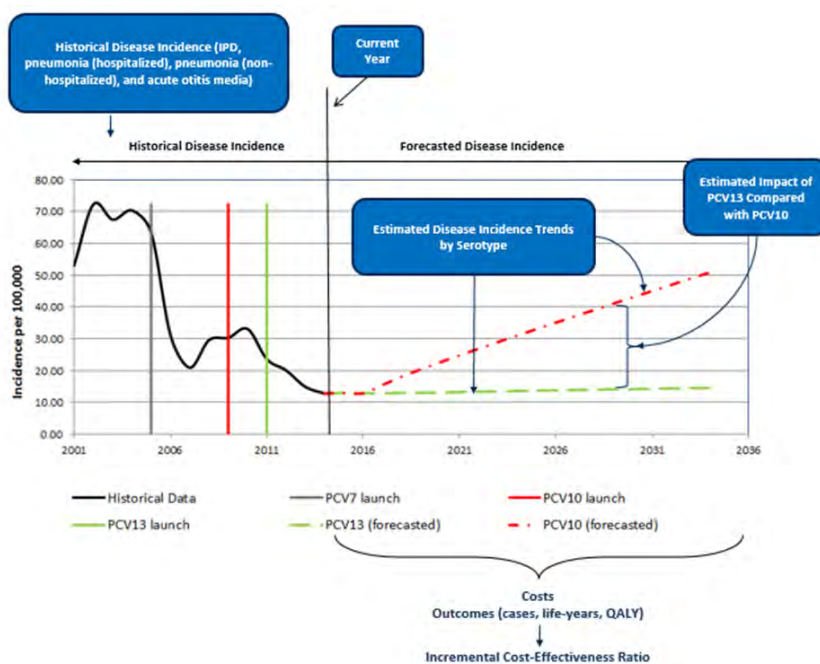
W celu zaimplementowania skuteczności porównywanych szczepionek wykorzystano:

- w przypadku zapadalności na IChP: linie trendu specyficzne serotypowo i wiekowo wyznaczone na podstawie dopasowania krzywych do zmian zapadalności na IChP obserwowanych w krajach, w których wprowadzono szczepienia ochronne za pomocą PCV-10 (dane z Finlandii) i PCV-13 (dane z Wielkiej Brytanii);

- w przypadku zapadalności na zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego spowodowane *S. pneumoniae* założono skuteczność szczepionek na takim samym poziomie jak dla IChP, nie uwzględniano zróżnicowania ww. jednostek chorobowych w zależności od etiologii. Wpływ szczepień na zapadalność na zapalenie ucha środkowego dotyczy jedynie grupy dzieci poniżej 5. r.ż. Nie uwzględniono wpływu żadnej ze szczepionek na zapadalność na zapalenie ucha środkowego wywołane bezotoczkowymi szczepami *H. influenzae*.

W celu uniknięcia przeszacowania zapadalności na IChP wynikającej z modelowania przyjęto, że maksymalna zapadalność w horyzoncie analizy nie może przekroczyć maksymalnej zapadalności obserwowanej w okresie ostatnich dwóch lat w Polsce.

Na rysunku poniżej przedstawiono schematycznie strukturę modelu.



Rysunek 18. Struktura modelu ekonomicznego przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 (źródło: AE podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13)

5.1.2. Podsumowanie założeń i danych wejściowych obu modeli

W przypadku obu podmiotów odpowiedzialnych w ramach AE wzięto pod uwagę koszty należące do bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszt szczepionki, koszty hospitalizacji, koszty leczenia ambulatoryjnego i farmakoterapii. Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 przeprowadził również analizę z perspektywy społecznej, w której uwzględnił koszty pośrednie spowodowane utratą produktywności związaną z nieobecnością w pracy z tytułu opieki nad dziećmi lub choroby własnej. Szczegóły dotyczące sposobu oszacowania poszczególnych kosztów zostały opisane w AE podmiotów odpowiedzialnych. W obu analizach poziom wyszczepialności przyjęto w wysokości 94,1%, co odpowiada wyszczepialności osiągniętej wśród dzieci urodzonych w 2017 r. w przypadku szczepionki przeciwko *S. pneumoniae* na podstawie danych NIZP-PZH.

W poniższej tabeli zestawiono najistotniejsze dane wejściowe wykorzystane w analizach przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne obu szczepionek wraz z podstawowymi założeniami obu modeli.

Tabela 44. Zestawienie założeń i danych wejściowych do modeli przedłożonych przez oba podmioty odpowiedzialne

Kategoria	Synflorix	Prevenar 13
Horyzont	5 lat	5 lat
Dyskontowanie	5% koszty; 3,5% wyniki zdrowotne	5% koszty; 3,5% wyniki zdrowotne

Kategoria		Synflorix	Prevenar 13	
Założenia dot. skuteczności szczepionek w stosunku do IChP		[REDACTED]	Oddzielnie modelowanie skuteczności PCV-10 i PCV-13 na podstawie badań obserwacyjnych z Wielkiej Brytanii (PCV-13, schemat 2+1) i Finlandii (PCV-10, schemat 2+1). Modelowanie skuteczności na podstawie danych pochodzących z badania obserwacyjnego i dotyczących kohorty szerszej niż zaszczerpiona jest jednoznaczne z uwzględnieniem efektu pośredniego szczepień i zastępowalności serotypów.	
Efekt pośredni szczepień i zastępowalność serotypów		[REDACTED]		
Uwzględnienie wpływu szczepień na zapalenie ucha środkowego i zapalenie płuc		[REDACTED]	Tak – założenie dot. zmniejszenia zapadalności na zapalenie płuc i ZUŚ opiera się na takim samym spadku zapadalności jak dla IChP.	
Uwzględnienie skuteczności vs <i>H.influenza</i>		[REDACTED]	nie	
Rozkład serotypów w populacji polskiej		Na podstawie KOROUN 2018	Na podstawie KOROUN 2018	
Wyszczepialność		94,1%	94,1%	
Współczynnik zapadalności i śmiertelność – ZOMR		[REDACTED]	Na podstawie danych NIZP-PZH za 2017 r.	
Współczynnik zapadalności i śmiertelność – posocznica		[REDACTED]	Na podstawie danych NIZP-PZH za 2017 r.	
Dane kosztowe				
Koszt szczepionki brutto [PLN]	PCV-10	[REDACTED]	76,68	
	PCV-13	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt leczenia ZOMR [PLN]	dzieci	[REDACTED]	10 898,01	
	dorośli [^]	[REDACTED]	10 167,22	
Koszt leczenia posocznicy [PLN]	dzieci	[REDACTED]	7 821,16	
	dorośli [^]	[REDACTED]	7 814,60	
Koszt leczenia zapalenia płuc [PLN]	dzieci	leczenie szpitalne	[REDACTED]	
		leczenie ambulatoryjne	[REDACTED]	
	dorośli [^]	leczenie szpitalne	[REDACTED]	2 717,23
		leczenie ambulatoryjne	[REDACTED]	• 14,17 z perspektywy NFZ, • 19,27 z perspektywy wspólnej
Koszt leczenia ZUŚ [PLN]		[REDACTED]	ZUŚ łagodne: • < 2 r.ż.:	

Kategoria		Synflorix	Prevenar 13
			– 19,47 z perspektywy NFZ, – 23,80 z perspektywy wspólnej, • 2-4 r.ż.: – 13,28 z perspektywy NFZ, – 16,22 z perspektywy wspólnej. ZUŚ umiarkowane do ciężkiego**: • < 2 r.ż.: – 104,39 z perspektywy NFZ, – 108,72 z perspektywy wspólnej, • 2-4 r.ż.: – 98,20 z perspektywy NFZ, – 101,14 z perspektywy wspólnej.
Koszt leczenia powikłań IChP [PLN]	dzieci/ dorośli^	██████████	nie uwzględniono
Jakość życia			
Dekrement użyteczności	ZOMR	██████	0,0232
	Posocznica	██████	0,0079
	Zapalenie płuc z hospitalizacją	██████	0,0060
	Zapalenie płuc leczone ambulatoryjnie	██████	0,0040
	ZUŚ	██████	0,0050
	Powikłania	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Utrata słuchu jako powikłanie IChP: 0,1067 Powikłania neurologiczne IChP: 0,3067
Użyteczności bazowe osób zdrowych		████████████████████	Na podstawie Golicki 2015

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa; nd – nie dotyczy; ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; ZUŚ – zapalenie ucha środkowego

*uwzględniono populację do 17 r.ż.

**uwzględniono konieczność przeprowadzenia myringotomii u 44% pacjentów

^w podstawowym wariantcie analizy AE Synflorix koszty leczenia dorosłych nie są uwzględniane, gdyż na prośbę Agencji horyzont czasowy analizy został skrócony do okresu 5 lat. Pierwotnie przedłożona AE Synflorix w wariantcie podstawowym obejmowała dożywotni (100-letni) horyzont czasowy.

5.2. Wyniki analiz ekonomicznych podmiotów odpowiedzialnych

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analiz ekonomicznych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne szczepionek Synflorix i Prevenar13. Szczególną uwagę poświęcono następującym wariantom:

- wariantowi AE Synflorix zgodnemu z uwagami Agencji przekazanymi w ramach prośby o uzupełnienia,
- wariantowi AE Prevenar13 przekazanemu jako wariant podstawowy, w którym uwzględniono: ochronę populacyjną, zastępowalność serotypów, wpływ szczepień na zapadalność na choroby inne niż IChP wywoływane przez *S. pneumoniae*,
- wariantowi AE Synflorix, który zakłada występowanie efektów wymienionych w punkcie wyżej. Dodatkowo w celu osiągnięcia wariantów jak najbardziej zbliżonych w przypadku obu szczepionek, w modelu AE Synflorix analitycy Agencji zaimplementowali koszt szczepionek na poziomie ostatniego przetargu MZ dla PSO (odpowiada cenom przyjętym w AE Prevenar13).

Wyniki analizy efektywności-kosztów przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix znajdują się w AE Synflorix.

5.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Synflorix

A. Wariant AE Synflorix nieuwzględniający ochrony populacyjnej, zastępowalności serotypów i wpływu szczepień na zapadalność na inne niż IChP zakażenia wywołane przez *S. pneumoniae* [REDACTED]

Tabela 45. Wyniki AE Synflorix – wariant zgodny z uwagami Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PCV-10	PCV-13	PCV-10	PCV-13
Koszt szczepień [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia IChP [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia powikłań IChP [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zapalenia płuc [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia ZUŚ [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w AE Synflorix zastosowanie szczepionki PCV-10 w porównaniu do PCV-13 wiąże się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

B. Wariant AE Synflorix uwzględniający ochronę populacyjną, zastępowalność serotypów i wpływ szczepień na zapadalność na inne niż IChP zakażenia wywołane przez *S. pneumoniae* [REDACTED]

Tabela 46. Wyniki AE Synflorix – wariant uwzględniający podstawowe założenia jak w AE Prevenar13 (oszacowania analityków Agencji)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PCV-10	PCV-13	PCV-10	PCV-13
Koszt szczepień [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia IChP [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia powikłań IChP [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zapalenia płuc [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia ZUŚ [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PCV-10	PCV-13	PCV-10	PCV-13
Efekt [QALY]	████████	████████	████████	████████
Efekt inkrementalny [QALY]	████████		████████	
ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	

5.2.2. Wyniki analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AE Prevenar13 na podstawie modelu, w którym uwzględniono ochronę populacyjną, zastępowalność serotypów i wpływ szczepień na zapadalność na inne niż IChP zakażenia wywołane przez *S. pneumoniae*. Model ten nie uwzględnia infekcji wywoływanych przez *H. influenzae*.

Tabela 47. Wyniki AE Prevenar13

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PCV-13	PCV-10	PCV-13	PCV-10
Koszt szczepień [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt leczenia IChP [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt leczenia zapalenia płuc [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt leczenia ZUŚ [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [PLN]	932 572 778	951 344 462	934 769 697	954 215 518
Koszt całkowity inkrementalny [PLN]	-18 771 684		-19 445 821	
Efekt [QALY]	145 236 879	145 218 690	145 236 879	145 218 690
Efekt inkrementalny [QALY]	18 189		18 189	
ICUR [PLN/QALY]	Dominacja PCV-13		Dominacja PCV-13	

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie modelu AE Prevenar13 szczepionka PCV-13 jest technologią dominującą względem PCV-10, tzn. jej zastosowanie wiąże się z kosztami niższymi o ponad 18 mln PLN z perspektywy NFZ i ponad 19 mln PLN z perspektywy wspólnej i efektem zdrowotnym większym o ponad 18 tys. QALY w porównaniu do zastosowania PCV-10.

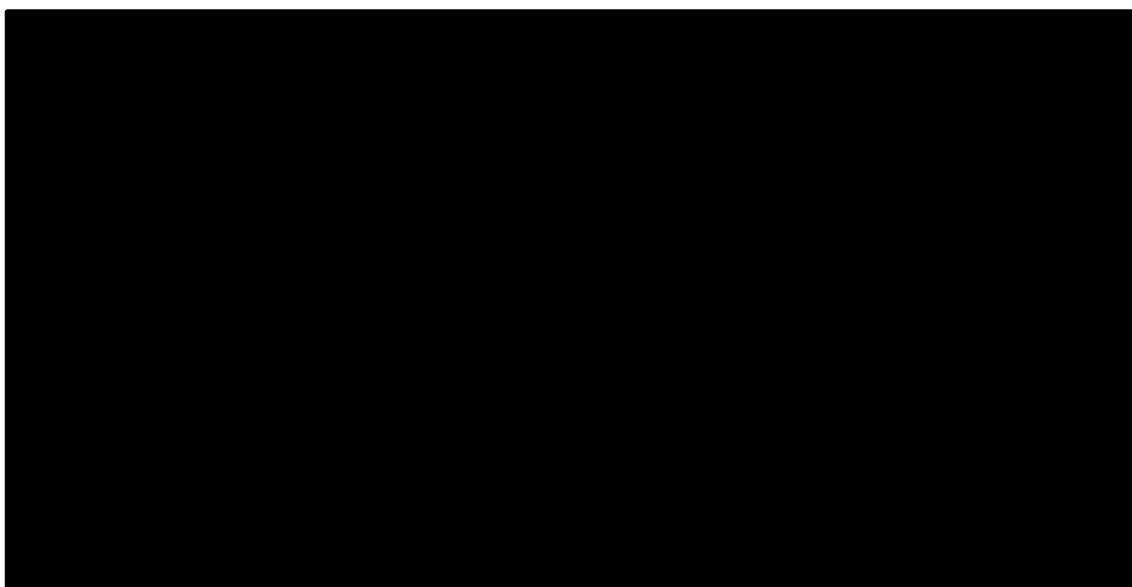
Progowa cena zbytu netto wynosi 613,49 PLN z perspektywy NFZ i 613,62 PLN z perspektywy wspólnej [REDACTED].

Podmiot przeprowadził również analizę z perspektywy społecznej, której założenia i wyniki znajdują się w AE Prevenar13.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Oba podmioty odpowiedzialne w ramach analizy wrażliwości przeprowadziły zarówno jednokierunkową analizę wrażliwości, jak i analizę probabilistyczną. Dodatkowo w AE Synflorix analizę przeprowadzono w kilku wariantach różniących się poszczególnymi założeniami modelu, a także wykonano cenową analizę wrażliwości, w której badano symultaniczną zmianę cen szczepionek na wyniki AE. Szczegóły dotyczące analiz wrażliwości znajdują się w AE poszczególnych podmiotów. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski płynące z przeprowadzonych analiz.

5.2.3.1. Wyniki analizy wrażliwości AE Synflorix

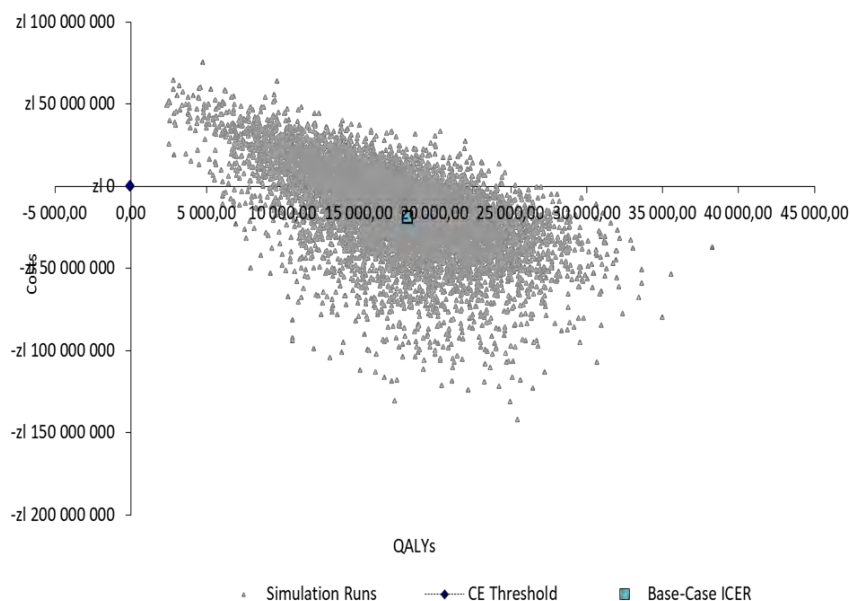


Rysunek 19. Wyniki analizy PSA AE Synflorix – perspektywa płatnika publicznego (źródło: AE Synflorix)

5.2.3.2. Wyniki analizy wrażliwości AE Prevenar13

W przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości AE Prevenar13 we wszystkich z analizowanych scenariuszy PCV-13 jest technologią skuteczniejszą niż PCV-10. Jednocześnie tylko w trzech wariantach PCV-13 okazała się interwencją droższą – w każdym z nich skuteczność szczepionki PCV-10 prognozowano na podstawie danych z Holandii. Warianty te są również związane z najmniejszym zyskiem QALY. Największy zysk w efektach zdrowotnych i najwyższe oszczędności obserwuje się przy wydłużeniu horyzontu czasowego do 10 lat.

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości AE Prevenar13 w postaci diagramu. Wyniki 100% symulacji wskazywały na większą skuteczność i jednocześnie efektywność kosztową PCV-13, a ok. 72% świadczyło o dominacji PCV-13.



Rysunek 20. Wyniki analizy PSA AE Prevenar13 – perspektywa płatnika publicznego (źródło: AE Prevenar13)

5.2.4. Ograniczenia modeli

Przedłożone przez oba podmioty odpowiedzialne modele różnią się od siebie znacznie strukturą, co uniemożliwia bezpośrednie zestawienie generowanych przez nie wyników. Niezależnie od przyjętych założeń i doboru danych wejściowych, zasadniczym ograniczeniem obu z nich jest również brak wysokiej jakości badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianych szczepionek oraz wysokiej wiarygodności danych epidemiologicznych prezentujących rzeczywisty rozkład serotypów i poziom zapadalności na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* w Polsce. Modelowanie wpływu szczepionek na zapadalność na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* na podstawie niepewnych danych epidemiologicznych dla Polski przy wykorzystaniu skuteczności praktycznej pochodzącej z obserwacji na bazie danych z innych państw jest obarczone dużą niepewnością.

Natomiast model zastosowany w AE Prevenar13 uwzględniał pełną populację Polski podzieloną na kohorty w zależności od wieku, ponadto zakładał przyrost populacji w kolejnych latach o nowonarodzone dzieci. Z tego względu AE Prevenar13 pozwalał na uchwycenie efektu szczepień w populacji nieobjętej PSO, co wpływa na wielkość obserwowanego efektu zdrowotnego i generowanych kosztów. Jednocześnie powoduje większe niepewności co do uzyskiwanych wyników.

Natomiast w AE Prevenar13 dane dla ochrony populacyjnej i zastępowalności serotypów implementowane są na drodze prognozy trendów zapadalności na infekcje wywołane przez *S. pneumoniae* osobne dla poszczególnych serotypów/grup serotypów

i szczepionek – na podstawie uzyskanych wyników można wywnioskować, że prognozowana skuteczność PCV-13 jest wyższa niż PCV-10.

Skuteczność szczepionek w tym zakresie jest niepewna, co potwierdzają niejednoznaczne wyniki badań przedstawionych w AKL Synflorix oraz wyniki badań przytoczonych w AE Prevenar13.

Niepewność dotycząca wyników obu modeli związana jest również z brakiem wiedzy jakie ceny szczepionek zostaną zaproponowane w kolejnych przetargach. W poniższej tabeli zestawiono ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13 osiągnięte w przetargach ogłaszanych przez MZ zarówno do celów realizacji PSO w populacji ogólnej (etap wyboru szczepionki), jak i kontynuacji szczepień daną szczepionką. Należy zauważyć, że minimalne ceny szczepionek stanowią jednocześnie ceny osiągnięte w ostatnim z przeprowadzonych przetargów dla szczepień populacji ogólnej, w którym mogły startować oba podmioty.

Tabela 48. Ceny szczepionek i koszty całego schematu szczepień (2+1) w zależności od wykorzystanej szczepionki na podstawie przetargów MZ

Cena/koszt brutto	Synflorix		Prevenar13	
	1 dawka	Schemat 2+1	1 dawka	Schemat 2+1
Średnia	80,09	240,27	137,69*	413,07*
Minimum	76,68	230,04	106,92	320,76
Maximum	86,40	259,20	150,00	450,00

*Na podstawie danych przedstawionych w APD Synflorix, analitycy Agencji nie odnaleźli jednej z ofert podmiot odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13 uwzględnionej w APD Synflorix

5.2.5. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Natomiast w AE Prevenar13 w ramach walidacji zewnętrznej przedstawiono podsumowanie opinii eksperckiej dotyczącej zaprezentowanego modelu, według której *zastosowany model jest wystarczający do podjęcia decyzji odnośnie wprowadzenia szczepień powszechnych.*

Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 odnalazł 48 analiz pozwalających na porównanie PCV-13 i PCV-10 stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci do 2. r.ż., z czego 56% z nich wskazywało na efektywność kosztową PCV-13 względem PCV-10. Efektywność kosztową PCV-10 stwierdzono w 41,6% analiz. Zasadniczo na wynik analizy największy wpływ miały założenia dotyczące wpływu szczepionek na ZUS. Opublikowane analizy różniły się zastosowaną metodyką, rozpatrywanym horyzontem czasowym, czy uwzględnionym schematem szczepień.

5.3. Komentarz Agencji

[Redacted]

[Redacted]

Jednak na podstawie analizy klinicznej nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków w zakresie względnej skuteczności obu szczepionek.

[Redacted]

Niepewność dotycząca wyników obu modeli związana jest również z brakiem wiedzy jakie ceny szczepionek zostaną zaproponowane w kolejnych przetargach.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizami wpływu na budżet przygotowanymi przez podmioty odpowiedzialne dla szczepionki Synflorix i szczepionki Prevenar13.

6.1. Przedstawienie metodyki analiz wpływu na budżet przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne

6.1.1. Opis analiz wpływu na budżet

W poniższej tabeli zestawiono opis analiz wpływu na budżet przygotowanych przez podmioty odpowiedzialne dla szczepionki Synflorix i szczepionki Prevenar13.

Tabela 49. Opis analiz wpływu na budżet przygotowanych przez podmioty odpowiedzialne

Parametr	Synflorix	Prevenar13
Cel analizy	Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz świadczeniobiorców związanych z kontynuacją finansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji ogólnej dzieci.	Celem analizy podmiotu było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem powszechnych szczepień szczepionką Prevenar13 przeciwko pneumokokom u dzieci w porównaniu do 10-walentnej szczepionki Synflorix.
Perspektywa	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców.	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej, a także z perspektywy społecznej.
Horyzont czasowy	5 lat	5 lat
Populacja	Zdrowe dzieci od 2 m.ż., które mogą być poddane szczepieniom w celu czynnego uodparniania przeciwko IChP, ZP, OZUŚ wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> (zgodnie z PSO).	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej tj. dzieci zdrowe w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia.
Interwencja	Szczepienia przeciwko pneumokokom (schemat 2+1) w ramach PSO z zastosowaniem produktu leczniczego Synflorix.	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar13), podawana domięśniowo w schemacie 2+1.
Komparator	Szczepienia przeciwko pneumokokom (schemat 2+1) w ramach PSO przy założeniu zmiany produktu na szczepionkę Prevenar13	Skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom PCV-10 (Synflorix).
Efekty	Inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika przy przyjęciu różnych założeń dotyczących szczepionek stosowanych w ramach szczepień przeciwko pneumokokom.	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem powszechnych szczepień, tj. koszty szczepień i koszty leczenia chorób, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne
Analizowane scenariusze	W analizach porównano ze sobą scenariusz aktualny, w którym szczepionka Synflorix jest refundowana w ramach Programu Szczepień Ochronnych u dzieci z populacji ogólnej z scenariuszem nowym, w którym szczepionka Synflorix zastępowana jest szczepionką Prevenar13.	
Warianty analizy	Analizę wpływu na budżet przedstawiono w wariantach: prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym pod względem liczebności populacji, prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym pod względem wyszczepialności, różniące się pod względem przyjętych cen, a także przedstawiono wariant z uwzględnieniem występowania pośredniego efektu szczepień i zastępowalności serotypów, wariant z uwzględnieniem skuteczności zapobiegania ZP i OZUŚ	Przedstawiono wariant: prawdopodobny, minimalny i maksymalny pod względem populacji. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla każdego z powyższych wariantów w scenariuszu istniejącym uwzględniono odsetek pacjentów szczepionych prywatnie szczepionką Prevenar13 na poziomie

Skróty: IChP – Inwazyjna Choroba Pneumokokowa, OZUŚ – ostre zapalenie ucha środkowego, PSO – Program Szczepień Ochronnych, ZP – zapalenie płuc

6.1.2. Dane wejściowe uwzględnione w analizach

Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą do podmiotów odpowiedzialnych o wprowadzenie zmian oraz przygotowanie dodatkowych wariantów analiz.

porównanie wyników obu modeli jest utrudnione. Założenia dla danych wejściowych przyjęte w poszczególnych analizach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Założenia przyjęte w poszczególnych analizach

	Synflorix	Prevenar13
Populacja	<p>Przygotowano 3 warianty populacyjne analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wariacie najbardziej prawdopodobnym uwzględniono dane GUS dotyczące liczby urodzeń w Polsce w latach 2009-2018, dla których przeprowadzono linię trendu o najwyższym współczynniku dopasowania, w wariacie minimalnym założono, że oszacowana liczba urodzeń w Polsce będzie o 5% mniejsza w każdym roku od wielkości oszacowanej w wariacie podstawowym, w wariacie maksymalnym założono, że oszacowana liczba urodzeń w Polsce będzie o 5% większa w każdym roku od wielkości oszacowanej w wariacie podstawowym. 	<p>Przygotowano 3 warianty populacyjne analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> w wariacie najbardziej prawdopodobnym przyjęto liczbę urodzeń na stałym poziomie obserwowanym w 2018 roku na podstawie danych z GUS, w wariacie minimalnym przyjęto zmniejszającą się liczbę urodzeń zgodnie z trendem z prognozy GUS na lata 2014-2050, w wariacie maksymalnym przyjęto liczbę urodzeń zgodną z trendem logarytmicznym dopasowanym do danych GUS z lat 2013-2018.
Poziom wyszczepialności	<p>W wariacie podstawowym poziom wyszczepialności przyjęto na poziomie 94,1% (stan zaszczepienia rocznika 2017 w dniu 31.12.2018 r.).</p> <p>W wariantach dodatkowych testowano również wyszczepialność na poziomie 92% oraz 98%.</p>	<p>We wszystkich wariantach przyjęto poziom wyszczepialności na poziomie 94,1% (stan zaszczepienia rocznika 2017 w dniu 31.12.2018 r. – dane NIZP-PZH).</p>
Udział w rynku		
Schemat szczepienia		
Koszt szczepionek		
Koszty leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki	<p>Wariant podstawowy uwzględnia koszty leczenia IChP w populacji dzieci szczepionych.</p> <p>W wariacie podstawowym nie uwzględniono: zastępowalności serotypów oraz skuteczności w zapobieganiu ZP oraz OZUŚ.</p>	<p>Pomimo prośby Agencji o przeprowadzenie wariantu podstawowego z uwzględnieniem jedynie kosztów leczenia IChP w populacji dzieci szczepionych, podmiot odpowiedzialny nie zaimplementował uwag do modelu.</p> <p>W wariacie podstawowym uwzględniono zarówno koszty leczenia IChP, jak i koszty szpitalnego leczenia zapalenia płuc, ambulatoryjnego leczenia zapalenia płuc i OZUŚ.</p>
Efekt pośredni szczepień	<p>W wariacie podstawowym nie uwzględniono efektu pośredniego szczepień i zastępowalności serotypów. W wariantach dodatkowych te efekty zostały uwzględnione.</p>	<p>Pomimo prośby Agencji o nieuwzględnianie efektu pośredniego i zastępowalności serotypów w podstawowym wariacie analizy, firma zdecydowała się na uwzględnienie efektu pośredniego szczepień i zastępowalności serotypów zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w populacji dorosłych, we wszystkich wariantach analizy.</p>

Skróty: AWB – Analiza wpływu na budżet, GUS – Główny Urząd Statystyczny, IChP – Inwazyjna Choroba Płuc, NIZP-PZH – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, OZUŚ – ostre zapalenie ucha środkowego, ZP – zapalenie płuc

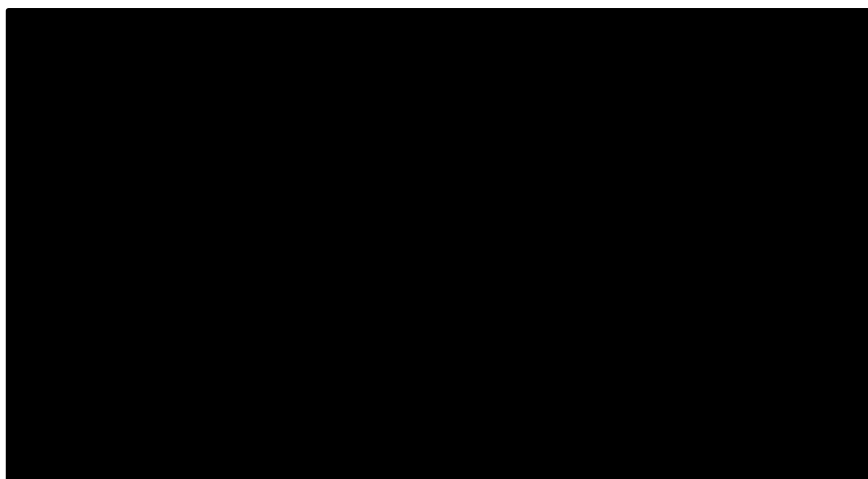
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet dla produktu Synflorix

Liczebność populacji docelowej

W tabeli poniżej oraz na rycinie poniżej przedstawiono oszacowaną liczebność populacji docelowej (kwalifikującej się do szczepienia).

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej oraz populacji, w której technologia będzie stosowana

Wariant	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Populacja docelowa					
Najbardziej prawdopodobny					
Minimalny					
Maksymalny					
Populacja, w której technologia będzie stosowana (z uwzględnieniem wyszczepialności 94,1%)					
Najbardziej prawdopodobny					
Minimalny					
Maksymalny					



Rysunek 21. Graficzne zestawienie oszacowanej liczebności populacji docelowej (źródło: AWB dla szczepionki Synflorix)

Wyniki analizy podstawowej

Jak wspomniano wcześniej, Agencja zwróciła się do obu podmiotów odpowiedzialnych z prośbą o uwzględnienie założeń w modelach, które pozwoliłyby na porównanie wyników między analizami.

W tabelach poniżej przedstawiono założenia oraz wyniki wariantu podstawowego analizy zmodyfikowanego na prośbę Agencji. Wariant ten po zaimplementowaniu uwag nie uwzględnia zastępowalności serotypów oraz występowania efektu pośredniego szczepień.

Scenariusz istniejący zakłada, że [redacted] Scenariusz nowy zakłada zmianę szczepionki z Synflorix na Prevenar13.

[redacted] Szczegóły założeń dotyczących szacowania efektów oraz kosztów stosowania szczepionek w populacji szczepionej opisano w analizie ekonomicznej niniejszego raportu (5.1).

Tabela 52. Założenia przyjęte w ramach podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, które uwzględniają uwagi Agencji

Uwzględnione efekty szczepień					
Skuteczność szczepień w zapobieganiu IChP	TAK				
Występowanie efektu pośredniego szczepień	NIE				
Występowanie zastępowalności serotypów	NIE				
Skuteczność szczepień w zapobieganiu OZUŚ oraz ZP	NIE				

Skróty: OZUŚ – ostre zapalenie ucha środkowego, ZP – zapalenie płuc, IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami w scenariuszu istniejącym koszt dla płatnika publicznego szczepień szczepionką Synflorix w ramach PSO w latach 2020-2024 będzie [redacted] i wyniesie [redacted] w roku 2020 oraz [redacted] w roku 2024. W przypadku zmiany szczepionki na Prevenar13 (scenariusz nowy), koszt szczepień wyniesie [redacted] w roku 2020 i [redacted] w roku 2024. Uwzględniony koszt leczenia IChP [redacted] na przedstawione koszty całkowite. Tym samym zgodnie z oszacowaniami zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 będzie skutkowała [redacted] płatnika publicznego o ok. [redacted] rocznie (patrz tabela poniżej). Koszty z perspektywy wspólnej, z uwagi na brak dopłat pacjentów do szczepień oraz niewielkiego kosztu farmakoterapii ponoszonego przez pacjenta w przypadku choroby, są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania podmiotu odpowiedzialnego, perspektywa płatnika publicznego, wariant podstawowy

Wyniki analiz wrażliwości

Wariant uwzględniający [REDACTED]

W ramach wariantów analizy wrażliwości dla scenariusza podstawowego (założenia w Tabeli 52) podmiot odpowiedzialny uwzględnił [REDACTED] cenę każdej ze szczepionek (zarówno dla Prevenar13, jak i Synflorix).

Zgodnie z oszacowaniami wariantu z [REDACTED] zmiana szczepionki finansowanej w ramach PSO z Synflorix na Prevenar13 wiązać się będzie ze [REDACTED] płatnika o ok. [REDACTED] w każdym roku przyjętego horyzontu (tj. 2020-2024). W przypadku wariantu uwzględniającego [REDACTED] płatnia [REDACTED] rocznie. Uwzględniony koszt leczenia IChP [REDACTED]. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 54. Koszty inkrementalne analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant podstawowy z uwzględnieniem [REDACTED]

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

Wariant uwzględniający [REDACTED]

W ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości podmiot uwzględnił [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w ramach powyższego wariantu analitycy Agencji zaimplementowali do modelu [REDACTED] dla obydwu szczepionek (Tabela 55). [REDACTED] szczepionek pozwoliła na uzyskanie wariantu [REDACTED] z założeniami dla wariantu podstawowego przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 (rozdział 6.3 niniejszego raportu).

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 przy uwzględnieniu powyższych założeń wiązać się będzie ze [REDACTED] płatnika publicznego od ok. [REDACTED] w roku 2020 do ok. [REDACTED] w roku 2024. W ramach AE i AWB dla Synflorix założono [REDACTED]. W konsekwencji zmiana szczepionki Synflorix na szczepionkę Prevenar13 według przyjętych założeń przełoży się na [REDACTED] zachorowania na OZUŚ i tym samym [REDACTED] płatnika publicznego [REDACTED].

Oszacowania podmiotu wskazują, iż koszt leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki w przypadku zmiany szczepionki Synflorix na Prevenar13 będzie [redacted] od ok. [redacted] w pierwszym roku przyjętego horyzontu, [redacted] w roku 2024, przy czym głównym czynnikiem odpowiedzialnym za [redacted] kosztów leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki przy zmianie szczepionki jest [redacted].

Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant z uwzględnieniem występowania pośredniego efektu szczepień, zastępowalności serotypów oraz skuteczności na ZP i OZUŚ; oszacowania własne Agencji przy uwzględnieniu [redacted]

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

W analizie wpływu na budżet dla szczepionki Synflorix, przeprowadzono dodatkowo warianty uwzględniające wyszczepialności na poziomie 92% (str. 35) oraz na poziomie 98% (str. 36), wariant z uwzględnieniem minimalnej liczebności populacji docelowej (str. 33) oraz maksymalnej liczebności populacji (str. 34), a także dwa warianty uwzględniające oddzielnie występowanie efektu pośredniego szczepień i zastępowalność serotypów (str. 39), oraz oddzielnie skuteczność szczepień w zapobieganiu ZP i OZUŚ (str. 40).

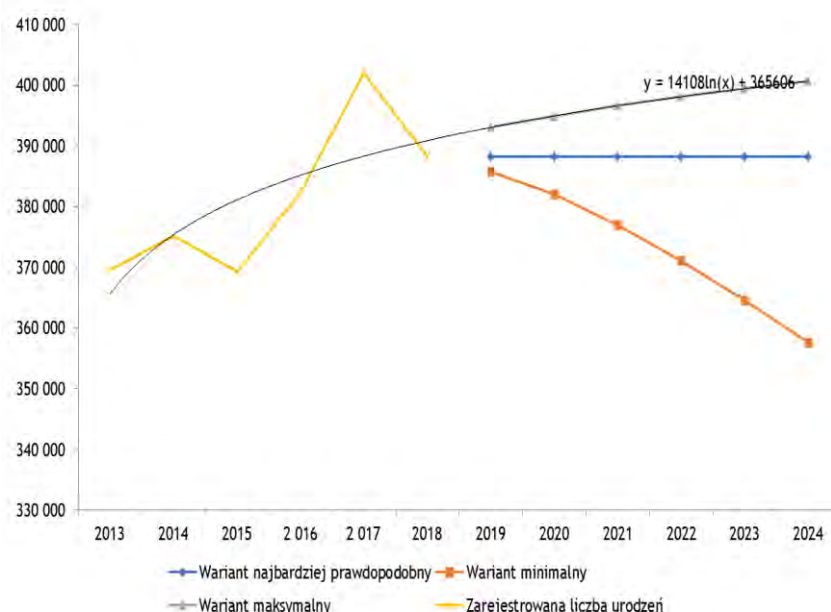
6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet dla produktu Prevenar13

Liczebność populacji docelowej

W tabeli poniżej oraz na rycinie poniżej przedstawiono oszacowaną liczebność populacji docelowej (kwalifikującej się do szczepienia). Wariant najbardziej prawdopodobny zakłada stałą wielkość populacji w każdym roku przyjętego horyzontu, wariant minimalny stopniowy spadek wielkości populacji, natomiast wariant maksymalny zakłada stopniowy wzrost populacji.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej oraz populacji w której technologia będzie stosowana

Wariant	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Populacja docelowa					
Najbardziej prawdopodobny	388 178	388 178	388 178	388 178	388 178
Minimalny	381 982	377 038	371 128	364 546	357 539
Maksymalny	394 943	396 604	398 091	399 436	400 663
Populacja, w której technologia będzie stosowana (z uwzględnieniem wyszczepialności 94,1%)					
Najbardziej prawdopodobny	365 275	365 275	365 275	365 275	365 275
Minimalny	359 445	354 793	349 232	343 038	336 444
Maksymalny	371 641	373 205	374 604	375 869	377 024



Rysunek 22. Graficzne zestawienie oszacowanej liczebności populacji docelowej (źródło: AWB dla szczepionki Prevenar13)

Podmiot odpowiedzialny dla leku Prevenar13 celem uwzględnienia bezpośredniego i pośredniego efektu szczepień (efekt szczepień u osób zaszczepionych jak i niezaszczepionych) uwzględnił w AWB dwie grupy: populację >2 r.ż. oraz na populację ≤2 r.ż. Oszacowaną liczebność przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły obliczeń zawiera AWB Prevenar13 str.14-15).

Tabela 57. Wyniki oszacowań populacji <2 r.ż. oraz ≥2 r.ż.

Wariant	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Liczebność populacji <2 r.ż.					
Najbardziej prawdopodobny	774 862	774 862	774 862	774 862	774 862
Minimalny	766 152	757 550	746 715	734 246	720 682
Maksymalny	786 488	790 027	793 168	795 994	798 561
Liczebność populacji ≥2 r.ż.					
Najbardziej prawdopodobny	37 590 377	37 564 869	37 539 640	37 514 687	37 490 009
Minimalny	37 590 377	37 562 355	37 530 983	37 495 030	37 453 585
Maksymalny	37 590 377	37 569 730	37 551 185	37 534 499	37 519 476

Wyniki analizy podstawowej

Jak wspomniano wcześniej, Agencja zwróciła się do obu podmiotów odpowiedzialnych z prośbą o uwzględnienie założeń w modelach, które pozwoliłyby na porównanie wyników między analizami. Podmiot odpowiedzialny dla produktu Prevenar13 nie przychylił się do prośby Agencji.

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono koszty leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, zapalenia płuc leczonego szpitalnie, zapalenia płuc leczonego ambulatoryjnie oraz zapalenia ucha środkowego. Ponadto w ramach wariantu podstawowego uwzględniono efekt szczepienia u dzieci szczepionych oraz w populacji niezaszczepionych (osoby powyżej ≥2 r.ż). Szczegóły założeń dotyczących szacowania efektów oraz kosztów stosowania szczepionek w populacji szczepionej i niezaszczepionej opisano w analizie ekonomicznej niniejszego raportu (5.1).

W tabelach poniżej przedstawiono założenia oraz wyniki wariantu podstawowego analizy.

Scenariusz istniejący zakłada, że cała populacja dzieci będzie szczepiona szczepionką Synflorix. Scenariusz nowy zakłada zmianę szczepionki z Synflorix na Prevenar13. Podmiot odpowiedzialny założył, że w jednym roku cała populacja dzieci będzie szczepiona aktualnie finansowaną szczepionką (100% udział w rynku finansowanej szczepionki).

Tabela 58. Założenia przyjęte w ramach podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość				
Liczebność populacji docelowej					
Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba	388 178	388 178	388 178	388 178	388 178
Liczebność populacji w której technologia będzie stosowana					
Wyszczepialność	94,1%				
Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba	365 275	365 275	365 275	365 275	365 275
Koszty szczepień					
Cena brutto Prevenar13, PLN	██████████				
Cena brutto Synflorix, PLN	76,78				

Zgodnie z oszacowaniami wariantu podstawowego w AWB Prevenar13, w ramach Programu Szczepień Ochronnych koszt szczepień szczepionką Synflorix w latach 2020-2024 wyniesie ok. 84,03 mln PLN rocznie. W przypadku zmiany szczepionki na Prevenar13 (scenariusz nowy), koszt szczepień wyniesie ██████████ rocznie, co będzie skutkowało ██████████ wydatków płatnika publicznego na szczepionki przeciwko pneumokokom o ██████████ rocznie.

Inkrementalny koszt całkowity w 2020 r. wyniesie 0,38 mln PLN. Natomiast w kolejnych latach mają być generowane oszczędności odpowiednio na poziomie: 6,82; 12,90; 15,63 i 16,25 mln PLN, wynikające ze zmniejszenia kosztu leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki w populacji polskiej (uwzględniono dzieci szczepione, dzieci nieszczepione oraz osoby dorosłe). Szczegóły oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Koszty z perspektywy wspólnej, z uwagi na brak dopłat pacjentów do szczepień oraz uwzględniony niewielki koszt antybiotykoterapii ponoszony przez pacjenta, są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania podmiotu odpowiedzialnego, perspektywa płatnika publicznego, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Scenariusz istniejący [mln PLN]					
Koszt szczepień	84,03	84,03	84,03	84,03	84,03
Koszt leczenia chorób ogółem*	125,12	130,25	136,10	139,59	141,69
Koszt całkowity	209,15	214,28	220,13	223,62	225,71
Scenariusz nowy [mln PLN]					
Koszt szczepień	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia chorób ogółem*	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity	209,53	207,47	207,23	207,99	209,46
Koszty inkrementalne [mln PLN]					
Koszt szczepień	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia chorób ogółem*	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity	0,38	-6,82	-12,90	-15,63	-16,25

*na koszt leczenia chorób ogółem składa się koszt leczenia IChP, zapalenia płuca oraz zapalenia ucha środkowego w populacji <2 r.ż. oraz w populacji ≥2 r.ż.

Wyniki analiz wrażliwości

Wariant populacyjny, maksymalny

W ramach analizy wrażliwości podmiot odpowiedzialny przygotował m.in. wariant maksymalny z perspektywy płatnika publicznego, który zakłada wyższą populację w każdym roku refundacji w porównaniu z wariantem podstawowym, a także stopniowy wzrost populacji w każdym roku.

Zgodnie z przedłożonymi oszacowaniami zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 w wariantcie populacyjnym, maksymalnym wiązać się będzie ze [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na szczepionki o ok. [REDACTED] rocznie. Wprowadzenie do PSO w populacji ogólnej dzieci szczepionki Prevenar13, uwzględniając koszt leczenia chorób wywołanych przez pneumokoki w całej populacji Polski, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 0,83 mln PLN w pierwszym roku przyjętego horyzontu, natomiast w kolejnych latach (2021-2024) przewidziane są oszczędności na poziomie odpowiednio: 6,3; 12,4; 15,1 oraz 15,7 mln PLN rocznie. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 60. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant populacyjny, maksymalny

Wariant / kategoria kosztów	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana					
Wariant maksymalny	371 641	373 205	374 604	375 869	377 024
Koszty inkrementalne [mln PLN]					
Koszt szczepień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia chorób ogółem*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	0,83	-6,34	-12,43	-15,14	-15,70

*na koszt leczenia chorób ogółem składa się koszt leczenia IChP, zapalenia płuca oraz zapalenia ucha środkowego w populacji <2 r.ż. oraz w populacji ≥2 r.ż.

Wariant z uwzględnieniem odsetka pacjentów szczepionych prywatnie

Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny obecnie pomimo refundacji w ramach Programu Szczepień Ochronnych szczepionki Synflorix, która wydawana jest bezpłatnie, ok. [REDACTED] rodziców dzieci z populacji ogólnej (tj. dzieci zdrowych) decyduje się na zakup szczepionki Prevenar13 prywatnie.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę wrażliwości wariantu podstawowego uwzględniając w scenariuszu istniejącym, że [REDACTED] populacji pacjentów szczepionych w danym roku stosuje szczepionkę Prevenar13, a pozostałe [REDACTED] otrzymuje refundowaną szczepionkę Synflorix, natomiast w scenariuszu nowym założono, że 100% pacjentów otrzyma szczepionkę Prevenar13 w ramach PSO (finansowaną na poziomie 100%).

Z perspektywy płatnika publicznego, w sytuacji gdy obecnie [REDACTED] populacji pacjentów szczepionych w danym roku kupuje z własnych środków szczepionkę Prevenar13, zmiana w PSO szczepionki Synflorix na szczepionkę Prevenar13, spowoduje wzrost wydatków całkowitych na poziomie 21,4 mln PLN w roku 2020, który będzie się zmniejszał i po 5 latach refundacji wyniesie 4,8 mln PLN. Ponadto, zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego, zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 wiązać się będzie z oszczędnościami z perspektywy pacjenta na poziomie 29,3 mln PLN rocznie. Natomiast z perspektywy wspólnej obserwowane będą oszczędności na poziomie 8; 15,3; 21,4; 24,1 oraz 24,8 mln PLN odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu.

Należy podkreślić, iż przyjęty odsetek pacjentów szczepionych prywatnie szczepioną Prevenar13 jest niepewny, brak jest wiarygodnych danych potwierdzających przyjętą wartość, na co zwraca uwagę również podmiot odpowiedzialny. Co więcej, model wnioskodawcy zakłada, iż rodzice, którzy decydują się na zakup szczepionki prywatnie zapłacą za nią cenę równą zaproponowanej w ostatnim przetargu tj. [REDACTED] PLN. Zgodnie z ogólnodostępnymi danymi na portalu www.gdziepolek.pl koszt jednej szczepionki Prevenar13 waha się między 216,97 a 345,98 PLN. Cena ta jest [REDACTED] niż zakłada to model, co w konsekwencji z perspektywy pacjenta oznacza wyższe wydatki związane z zakupem szczepionki prywatnie.

Tabela 61. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet – analiza wrażliwości wariantu podstawowego z uwzględnieniem odsetka pacjentów szczepionych prywatnie – perspektywa płatnika publicznego, pacjenta oraz wspólna

Wariant / kategoria kosztów	Rok				
	2020	2021	2022	2023	2024
Liczebność populacji w której technologia będzie stosowana					
Wariant podstawowy	365 275	365 275	365 275	365 275	365 275
Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta [mln PLN]**					
Koszt szczepień	■	■	■	■	■
Koszt leczenia chorób ogółem*	■	■	■	■	■
Koszt całkowity	-29,41	-29,46	-29,50	-29,51	-29,52
Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]					
Koszt szczepień	■	■	■	■	■
Koszt leczenia chorób ogółem*	■	■	■	■	■
Koszt całkowity	21,39	14,19	8,11	5,38	4,75
Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej [mln PLN]					
Koszt szczepień	■	■	■	■	■
Koszt leczenia chorób ogółem*	■	■	■	■	■
Koszt całkowity	-8,03	-15,27	-21,39	-24,13	-24,76

*na koszt leczenia chorób ogółem składa się koszt leczenia IChP, zapalenia płuca oraz zapalenia ucha środkowego chorób w populacji <2 r.ż. oraz w populacji ≥2 r.ż.;

** oszacowania własne analityków Agencji

W AWB dla produktu Prevenar13 przeprowadzono również oszacowania z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie z tytułu utraty produktywności związanej z nieobecnościami w pracy z powodu chorób pneumokokowych. Wyniki oszacowań wariantów analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej zawiera AWB Prevenar13 na stronach 26, 30 (wariant podstawowy i analiza wrażliwości wariantu podstawowego) str. 34, 38 (wariant minimalny i analiza wrażliwości) oraz str. 42, 46 (wariant maksymalny i analiza wrażliwości).

Ponadto podmiot odpowiedzialny przeprowadził również analizę wrażliwości uwzględniającą odsetek pacjentów szczepionych prywatnie Prevenar13 dla minimalnego i maksymalnego wariantu populacyjnego. Wyniki oszacowań znajdują się na stronach 31-38 AWB Prevenar13.

6.4. Ocena modeli podmiotów odpowiedzialnych

Głównym ograniczeniem zarówno AWB Synflorix, jak AWB Prevenar13 są przyjęte założenia dotyczące ceny obydwu szczepionek. Koszt szczepionek będzie zależał od złożonej oferty w przetargu przez podmioty odpowiedzialne. Z danych z przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w latach 2016-2019 wynika, że różnica między najniższą zaproponowaną ceną dla szczepionki Synflorix a najwyższą wynosi ok. 20%, podczas gdy dla szczepionki Prevenar13 różnica ta jest większa i wynosi ok. 30%. Brak finalnej ceny, która będzie zaproponowana w następnych centralnych przetargach ogranicza wiarygodność oszacowań w AWB.

Dodatkowo wyniki obydwu analiz wpływu na budżet opierają się na oszacowaniach analizy ekonomicznej dla efektu bezpośredniego i pośredniego stosowanych szczepionek. Przyjęte założenia dotyczące efektu szczepionek, a także koszty leczenia chorób są niepewne, co prowadzi do niepewności oszacowań w analizie ekonomicznej i w konsekwencji ma znaczny wpływ ograniczenie wiarygodności przeprowadzonych oszacowań w AWB podmiotów odpowiedzialnych.

Dodatkowo w AWB Prevenar13 w ramach analizy wrażliwości przyjęto odsetek pacjentów szczepionych prywatnie szczepionką Prevenar13 na poziomie ■. Brak jest wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentów z ogólnej populacji pediatrycznej szczepionych prywatnie szczepionką Prevenar13. Niemniej jednak powyższe założenie uwzględnione zostało jedynie w analizie wrażliwości.

6.5. Komentarz Agencji

Oszacowana liczebność populacji dzieci kwalifikujących się rok rocznie do szczepień przeciwko pneumokokom jest [redacted] w obydwu analizach. Do oszacowania liczebności populacji docelowej obydwie podmioty posłużyły się danymi z GUS. Wyszczepialności przyjęto na tym samym poziomie tj. 94,1% (dane z NIZP-PZH, 2017). Ponadto obydwie podmioty odpowiedzialne w ramach wariantów podstawowych przyjęły założenie, że dzieci z populacji docelowej [redacted] w schemacie 2+1 [redacted]

Wartości cen przyjętych przez podmioty odpowiedzialne dla obydwu szczepionek [redacted]. Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 przyjął [redacted] ceny dla szczepionek w ramach PSO. Podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix przyjął [redacted] z przetargów w ramach wariantu podstawowego, a w ramach wariantów wrażliwości testowano również ceny [redacted].

Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 w wariantach podstawowych uwzględnił efekt populacyjny dla całej populacji (populacja Polski – osoby zaszczepione i niezaszczepione), zastępowalność serotypów, a także skuteczność szczepień względem inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), zapalenia płuc (ZP), jak i ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Koszty powyższych efektów szczepień w populacji szczepionej i niezaszczepionej zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Model podmiotu zakłada wyższą skuteczność szczepionki Prevenar13 w porównaniu ze szczepionką Synflorix, co przełożyło się na rosnące oszczędności dla płatnika publicznego w przypadku zmiany szczepionki Synflorix na Prevenar13 w ramach PSO. Oszczędności te wynikają ze zmniejszenia wydatków na leczenie chorób pneumokokowych w populacji <2 r.ż. oraz w populacji ≥2 r.ż. Podmiot odpowiedzialny w ramach analizy wrażliwości uwzględnił odsetek pacjentów, którzy pomimo dostępnej bezpłatnie szczepionki Synflorix, decydują się na zakup we własnym zakresie szczepionki 13-walentnej. Wspomniany odsetek przyjęto na poziomie [redacted]. Według oszacowań podmiotu, objęcie refundacją w ramach PSO szczepionki Prevenar13 przyczyni się do oszczędności z perspektywy pacjenta na poziomie ok. 29 mln PLN rocznie. Natomiast z perspektywy płatnika publicznego nastąpi wzrost wydatków w pierwszym roku o ok. 21,39 mln PLN, który będzie się zmniejszał w kolejnych latach. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przyjęta wartość odsetka jest niepewna, ponieważ opiera się na danych sprzedażowych firmy (ilość sprzedanych opakowań).

Podmiot odpowiedzialny szczepionki Synflorix w ramach wariantu podstawowego uwzględnił skuteczność w zapobieganiu IChP w populacji kwalifikującej się do szczepienia. Otrzymane wyniki wskazują na niewielką przewagę szczepionki Prevenar13 w zapobieganiu IChP, niemniej jednak zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 skutkować będzie [redacted] wydatków dla płatnika publicznego spowodowanej finansowaniem [redacted] szczepionki (wzrost wydatków na poziomie [redacted] rocznie). Efekt populacyjny, zastępowalność serotypów oraz skuteczność w zapobieganiu ZP i OZUŚ uwzględniono w ramach wariantów wrażliwości. Wariant wrażliwości uwzględniający powyższe efekty łącznie, a także z uwzględnieniem [redacted] również wskazał na wzrost wydatków płatnika publicznego ([redacted] rocznie) w przypadku zmiany szczepionki Synflorix na Prevenar13, [redacted]

Pomimo spójności niektórych założeń to sposób ich zaimplementowania w przedłożonych modelach jest różnych. Dodatkowo ilość rozbieżności w szacowaniu efektów szczepień oraz uwzględnienie w AWB Prevenar13 wpływu pośredniego efektu szczepień w całej populacji Polski, a w AWB Synflorix wyłącznie w kohorcie szczepionej, przekłada się na uzyskanie różnych oszacowań. Ze względu na powyższe uzyskane w analizach wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.08.2019 r., znak ZPŚ.078.216.219.JK Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PC13 i PCV-10 w aspekcie aktualnych badań nad immunogennością obu preparatów, która posłuży do weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczania szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach PSO.

Dodatkowo, pismem z dnia 08.01.2020 r., znak ZPŚ.078.216.2016.JK Minister Zdrowia przekazał doprecyzowanie powyższego zlecenia w następującym zakresie:

- jako populację podlegającą ocenie wskazano populację pediatryczną ogólną, tj. dzieci od 2 m.ż., u których stosuje się schemat szczepienia 2+1;
- jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenie rozpatrywanego problemu decyzyjnego wskazano wskaźniki zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wyznaczone na podstawie danych pochodzących z nadzoru czynnego i spełniających zalecenia WHO,
- w obliczu danych dotyczących rzeczywistej skuteczności analizowanych szczepionek przedstawienie oceny ich immunogenności wskazano jako niewymagane,
- zaznaczono, że zgodnie z aktualnymi zaleceniami WHO dotyczącymi oceny wpływu prowadzonego programu szczepień kraje powinny skoncentrować się na danych z nadzoru populacyjnego dotyczącego grupy docelowej wskazanej lub objętej szczepieniem. Jednakże ocenę efektu populacyjnego szczepień można przeprowadzić z uwzględnieniem czasu realizacji programu, przyjętego schematu szczepienia, populacji szczepionej, rodzaju szczepionki oraz poziomu zaszczepienia grupy docelowej.

Problem zdrowotny

Jako inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* (inwazyjna choroba pneumokokowa, IChP) rozumie się zakażenia wywołane obecnością *Streptococcus pneumoniae* we krwi lub innej tkance jałowej w warunkach fizjologicznych. IChP obejmuje m.in. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) i sepsę.

Istnieje ponad 90 serotypów *S. pneumoniae*, jednak tylko kilkanaście odpowiada za większość zakażeń inwazyjnych na świecie. WHO jako częstą przyczynę IChP u dzieci < 5 r.ż. w skali światowej wymienia serotypy 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F i 23F. Wg Marczyńska 2013 IChP u dzieci najczęściej wywołują serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F. Natomiast raport ECDC za 2017 r. (ECDC 2019) prezentujący dane pochodzące z europejskiego systemu nadzoru chorób zakaźnych (TESSy, ang. The European Surveillance System) podaje, że 10 najczęstszych serotypów (w kolejności świadczącej o malejącej częstości identyfikacji), to: 8, 3, 22F, 19A, 12F, 9N, 15A, 10A, 11A i 23B.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażeń pneumokokowych ogółem są: wiek (dzieci < 2 r.ż. i dorośli > 65 r.ż.), palenie tytoniu, zaburzenia odporności, asplenia/hiposplenizm, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, cukrzyca, przewlekłe choroby płuc i serca, alkoholizm.

Poza IChP, *S. pneumoniae* może wywołać również łagodniejsze, lecz jednocześnie bardziej powszechne infekcje, z których szczególnie należy wymienić: zapalenie płuc bez bakteriemii, zapalenie zatok czy ostre zapalenie ucha środkowego. *S. pneumoniae* uważa się za jedną z najczęstszych przyczyn bakteryjnego zapalenia ucha środkowego oraz bakteryjnego zapalenia zatok u dzieci.

Epidemiologia IChP w Europie i w Polsce

Zgodnie z najnowszym raportem ECDC z 2019 r. w 2017 roku zaraportowano łącznie 23 886 potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w krajach UE/EEA. Współczynnik wykrywalności IChP wyniósł 6,2/100 tys. ludności, kontynuując wzrost obserwowany od 2014 roku. W grupie wiekowej dzieci poniżej 5. roku życia, 75% przypadków IChP było spowodowanych serotypem nieobecnym w żadnej skoniugowanej szczepionce przeciwko pneumokokom, a wśród osób powyżej 65. r.ż. 70% przypadków. W Europie zapadalność na IChP jest największa wśród niemowląt i osób starszych. W grupie dzieci w wieku < 1 r.ż. za IChP odpowiadały (zgodnie z malejącą częstością) serotypy 3 (10,0%), 10A, 8, 24F i 19A (6,5%), w a grupie dzieci w wieku 1-4 lata serotypy 24F, 12F, 19A (7,6%), 3 (7,4%) oraz 23B. Serotypy 3 i 19A zawierają się w piątce najczęstszych serotypów *S. pneumoniae* w potwierdzonych przypadkach IChP we wszystkich grupach wiekowych (<1 r.ż., 1-4 lata, 5-14 lat, 15-24 lata, 25-44 lata, 45-64 lata i ≥65 lat).

W Polsce nadzór nad zakażeniami spowodowanymi przez pneumokoki ma charakter bierny, sprawozdawczość odbywa się w 2 niezależnie działających systemach:

- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (system obowiązkowy – na lekarzach spoczywa prawny obowiązek zgłaszania potwierdzonych zachorowań),
- Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) działający w obrębie Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (system dobrowolny).

Zgodnie z danymi NIZP-PZH w roku 2017 liczba zachorowań na IChP wywołaną przez *S. pneumoniae* w Polsce wyniosła 1192 przypadki, a w 2018 1354 przypadki. Zapadalność oszacowana na podstawie tych danych wyniosła odpowiednio 3,10 na 100 tys. i 3,52 na 100 tys. mieszkańców. Z danych NIZP-PZH wynika, że w 2018 r. liczba zachorowań na zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu wywołane pneumokokami u dzieci poniżej 2 roku życia wyniosła 12, a u dzieci poniżej 5 roku życia wyniosła 24 (zapadalność 1,26 na 100 tys. osób w grupie <5 lat).

Zgodnie z danymi KOROUN liczba przypadków IChP wywołanej przez *S. pneumoniae*, które zostały potwierdzone hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR), wyniosła w 2017 r. 870, a w roku 2018 1037 przypadków (zapadalność w 2018 r. wyniosła 2,7 na 100 tys. mieszkańców). Wzrost raportowanej liczby przypadków wynika najprawdopodobniej ze zwiększonego monitorowania a nie wzrostu zapadalności. W roku 2018 wykrywalność IChP wywołanej przez pneumokoki była największa u dzieci w <2 r.ż (4,11 na 100 tys. osób), u dzieci w wieku 2-4 lata (4,29 na 100 tys. osób) oraz u osób powyżej 65 r.ż. (7,01 na 100 tys. osób). Spośród wszystkich zgłoszonych do KOROUN w 2018 r. przypadków IChP wywołanej przez *S. pneumoniae*, jedynie 32 dotyczyły dzieci poniżej 2 roku życia, a 80 przypadków dzieci poniżej 5 roku życia. W grupie dzieci poniżej 2 roku życia, spośród 32 zgłoszonych do KOROUN przypadków IChP, największa liczba izolatów dotyczyła szczepów 3, 14, 19A. W populacji ogólnej w 2018 r. najczęściej stwierdzano IChP wywołaną przez serotyp 3 (łącznie 201 przypadków ze zgłoszonych 1037, z czego 106 przypadków stwierdzono u osób w wieku powyżej 65 lat).

Dane NIZP-PZH i KOROUN dotyczące liczby przypadków IChP wywołanych przez *S. pneumoniae* są niższe niż raportowane do NFZ. Zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. odnotowano 2373 przypadki IChP wywołanej przez *S. pneumoniae* (kody ICD-10 B95.3, G04.2, G00.1, A40.3, J.13), a w 2018 roku 2294 przypadki.

Wśród ograniczeń związanych z analizą polskich danych epidemiologicznych wymienia się: niedoszacowanie danych; zbyt krótki okres od wprowadzenia szczepionki PCV-10; brak wiarygodnych danych dotyczących zachorowalności na IChP oraz dystrybucji poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* przed wprowadzeniem szczepienia PCV; brak informacji, jaki odsetek osób, u których rozpoznano zakażenie spowodowane *S. pneumoniae* był szczepiony.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedłożonych analiz klinicznych nie odnaleziono badań eksperymentalnych, w których porównano bezpośrednio skuteczność kliniczną (m.in. w zakresie wpływu na występowanie IChP oraz innych chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*) szczepionek PCV-10 i PCV-13. Odnalezione przez autorów analiz klinicznych badania eksperymentalne umożliwiały porównanie analizowanych szczepionek pod względem immunogenności oraz bezpieczeństwa. Wśród odnalezionych dowodów dwa badania RCT (SPNG 003 i SPNG-009) oraz jedno badanie nierandomizowane zostały przeprowadzone w populacji europejskiej (NTR3069).

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ochronnego stężenia przeciwciał ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ lub $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$) wobec serotypów 3, 6A i 19A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 3+1 (populacja europejska) i 2+1 (populacja azjatycka). Ponadto stosowanie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania miana przeciwciał aktywnych biologicznie ($\geq 1:8$) wobec serotypów 3, 6A i 19A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 2+1 (populacja azjatycka) oraz wobec serotypów 3 i 6A po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 3+1 (populacja azjatycka), choć wyniki względem serotypu 6A nie są jednoznaczne i wykazały dużą heterogeniczność.

Analiza bezpieczeństwa z badań eksperymentalnych wskazuje, że obie szczepionki są porównywalne pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Jednakże metaanaliza badań europejskich wykazała, że zastosowanie szczepionki PCV-10 istotnie statystycznie zwiększało ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu ze szczepionką PCV-13. W zakresie ryzyka wystąpienia spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po podaniu dawek z cyklu

podstawowego oraz po podaniu dawki uzupełniającej nie wykazano różnic między szczepionkami. Jednakże PCV-13 wykazała lepszy profil bezpieczeństwa po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

W obu analizach porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej szczepionek PCV-10 i PCV-13 w odniesieniu do ryzyka IChP przeprowadzono na podstawie populacyjnego badania kohortowego ze Szwecji, gdzie obie szczepionki były stosowane w różnych regionach kraju (Naucler 2017). W Szwecji obie szczepionki stosowane były w schemacie 2+1. Wyniki powyższego badania wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między regionami stosującymi PCV-13 a PCV-10 w zakresie redukcji u dzieci w wieku 0-4 lata zapadalności na IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp, serotypy zawarte w PCV-7, serotypy 3, 6A i 19A łącznie oraz nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*.

W populacji ogólnej udział serotypu 6A zmniejszył się w regionach, gdzie stosuje się PCV-10, jak i PCV-13, podczas gdy serotyp 19A zwiększył się w regionach stosujących PCV-10. W regionach, w których stosowano PCV-13, w porównaniu z tymi gdzie stosowano PCV-10, stwierdzono IS mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 19A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy regionami. Względem serotypów specyficznych dla PCV-13 (3, 6A, 19A) statystycznie istotnie mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez te serotypy wykazano w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z tymi, w których stosowano PCV-10, jedynie w grupie wiekowej 5-64 lata. W badaniu nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3 (w regionach stosujących PCV-13 stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości IChP wywołanej tym serotypem w porównaniu do okresu kiedy stosowano PCV-7, w grupie wiekowej ≥ 65 lat oraz w populacji ogólnej). Wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV-13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV-10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oba podmioty odpowiedzialne w celu porównania opłacalności finansowania szczepionek PCV-10 i PCV-13 w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) względem siebie przeprowadziły analizę ekonomiczną z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów, wykorzystując przy tym dwa odmienne pod względem konstrukcji i wykorzystanych danych wejściowych modele: AE Synflorix (analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Synflorix) i AE Prevenar13 (analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13).

[redacted] W analizie nie uwzględniono ochrony populacyjnej szczepień, zastępowalności serotypów i zapadalności na choroby inne niż IChP. [redacted]

Podmiot odpowiedzialny szczepionki Prevenar13 nie zgodził się z uwagami Agencji, w związku z czym wariant podstawowy AE Prevenar13 uwzględniał ochronę populacyjną, zastępowalność serotypów, wpływ szczepień na zapadalność na choroby inne niż IChP wywoływane przez *S. pneumoniae*, a także ceny szczepionek na poziomie cen osiągniętych w ramach ostatniego przetargu MZ na zakup szczepionek do realizacji PSO w populacji ogólnej. Wyniki tego wariantu wskazują, że PCV-13 jest technologią dominującą względem PCV-10 – jej zastosowanie wiąże się z kosztami niższymi o ponad 18 mln PLN z perspektywy NFZ i ponad 19 mln PLN z perspektywy wspólnej i efektem zdrowotnym większym o ponad 18 tys. QALY w porównaniu do zastosowania PCV-10. Progowa cena zbytu netto wynosi 613,49 PLN z perspektywy NFZ i 613,62 PLN z perspektywy wspólnej [redacted]. Podobne elementy związane ze skutecznością szczepionek, tzn. ochronę populacyjną, zastępowalność serotypów i wpływ szczepionek na choroby inne niż IChP brał pod uwagę jeden z wariantów AE Synflorix. [redacted]

Niezależnie od przyjętych założeń i doboru danych wejściowych, zasadniczym ograniczeniem obu modeli jest również brak wysokiej jakości badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianych szczepionek oraz wysokiej wiarygodności danych epidemiologicznych prezentujących rzeczywisty rozkład serotypów i poziom zapadalności na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* w Polsce. Modelowanie wpływu szczepionek na zapadalność na choroby wywołane przez *S. pneumoniae* na podstawie niepewnych danych epidemiologicznych dla Polski przy wykorzystaniu skuteczności praktycznej pochodzącej z obserwacji na bazie danych z innych państw jest obciążone dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego dla szczepionki Prevenar13 uwzględnia skuteczność szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie oneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego, a ponadto efekt pośredni szczepień w całej populacji Polski i zastępowalność serotypów. W analizie wykazano, że w przypadku zmiany szczepionki z Synflorix na Prevenar13 w ramach PSO u dzieci z populacji ogólnej inkrementalne wydatki płatnika publicznego będą sukcesywnie maleć i w pierwszym roku wyniosą 0,38 mln PLN, a następnie generowane będą oszczędności od 6,8 w roku 2021 do 16,25 mln PLN w roku 2024.

Ponadto podmiot odpowiedzialny dla szczepionki Prevenar13 w ramach analizy wrażliwości uwzględnił odsetek pacjentów stosujących szczepionkę Prevenar13 prywatnie, pomimo finansowanej w ramach PSO szczepionki Synflorix, na poziomie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości oszacowano, iż w przypadku objęcia refundacją szczepionki Prevenar13 w ramach PSO odnotowane zostaną oszczędności z perspektywy pacjenta w wysokości ok. 29 mln PLN rocznie, natomiast z perspektywy NFZ nastąpi wzrost wydatków na poziomie 21 mln PLN w roku 2020, który będzie się zmniejszał i po 5 latach refundacji wyniesie 5 mln PLN.

Wariant podstawowy analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego dla szczepionki Synflorix nie uwzględnia efektu pośredniego szczepień, zastępowalności serotypów, a także skuteczności szczepień w zapobieganiu OZUŚ i ZP. Wariant podstawowy uwzględnia skuteczność szczepień w zapobieganiu IChP w kohorcie dzieci szczepionych. Otrzymane wyniki wskazują na niewielką przewagę szczepionki Prevenar13 w zapobieganiu IChP u dzieci, niemniej jednak zmiana szczepionki z Synflorix na Prevenar13 skutkować będzie [REDACTED] wydatków dla płatnika publicznego spowodowanym finansowaniem droższej szczepionki ([REDACTED]).

Efekt populacyjny w grupie dzieci kwalifikujących się do szczepienia w każdym roku analizy, zastępowalność serotypów oraz skuteczność w zapobieganiu ZP i OZUŚ uwzględniono w ramach wariantów wrażliwości. Wariant analizy wrażliwości uwzględniający powyższe efekty łącznie, a także zawierający [REDACTED] również wskazał na wzrost wydatków płatnika publicznego ([REDACTED] rocznie) w przypadku zmiany szczepionki Synflorix na Prevenar13, [REDACTED].

Rozbieżności w szacowaniu efektów szczepień oraz uwzględnienie w AWB Prevenar13 wpływu pośredniego efektu szczepień w całej populacji Polski, a w AWB Synflorix wyłącznie w kohorcie kwalifikującej się do szczepień w okresie 2020-2024 r., przekłada się na uzyskanie różnych oszacowań.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Alari 2016	Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Fouler L, Varon E, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. <i>BMC Med.</i> 2016 Dec 21;14(1):211.
Cohen 2017 (IVAC)	Cohen O, Knoll M, O'Brien K, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. Źródło: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1
COMPAS	COMPAS - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/109563#pub Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnaghi M, Sierra A, Rodríguez M, Troitiño M, Carabajal C, Falaschi A, Leandro A, Castrejón MM, Lepetic A, Lommel P, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L; COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. <i>PLoS Med.</i> 2014 Jun 3;11(6):e1001657. 7Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children - A randomized controlled trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Jun 3;13(6):1-16 (1213-1228)
FinIP	<i>FinIP</i> - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111442?study_ids=111442#rs <i>FinIP</i> - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112595#rs Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Borys D, Lommel P, Traskine M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2014 Mar;14(3):205-12. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Syrjänen R, Ruokokoski E, Puumalainen T, Moreira M, Schuerman L, Borys D, Kilpi TM. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2014 Sep;2(9):717-27. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. <i>Lancet.</i> 2013 Jan 19;381(9862):214-22. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Traskine M, Moreira M, Borys D, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the Ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Tympanostomy Tube Placements in a Cluster-randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2015 Nov;34(11):1230-5. Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, et al. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: A cluster-randomised trial. <i>Vaccine.</i> 2018 Sep 18;36(39):5891-5901. Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kajjalainen T, Puumalainen T, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. <i>J Pediatric Infect Dis Soc.</i> 2016 Sep;5(3):237-248. Nieminen H, Rinta-Kokko H, Jokinen J, Puumalainen T, Moreira M, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine among girls, boys, preterm and low-birth-weight infants - Results from a randomized, double-blind vaccine trial. <i>Vaccine.</i> 2019 Jun 19;37(28):3715-3721. Karppinen S, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Waris M, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against all respiratory tract infections in children under two years of age. <i>Vaccine.</i> 2019 May 16;37(22):2935-2941. Palmu AA, Toropainen M, Kajjalainen T, Siira L, Lahdenkari M, et al. Direct and Indirect Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Carriage in a Cluster Randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Dec;36(12):1193-1200 Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. <i>Vaccine.</i> 2018 Mar 27;36(14):1816-1822.
Hanquet 2019	Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. <i>Thorax.</i> 2019 May;74(5):473-482.
Naucler 2017	Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, et al. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Nov 13;65(11):1780-1789.
NCT01641133	Primary Vaccination With Either Synflorix™ or Prevenar 13™ or Both Vaccines and Booster Vaccination With Synflorix™ https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641133?term=NCT01641133&rank=1

NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015)	Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancolli M, Goldblatt D, van Gageldonk PG, Tcherniaeva I, Berbers GA, Rots NY. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. PLoS One. 2015 Dec 10;10(12):e0144739
Odotola 2017	Odotola 2017 - https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262872?cond=NCT01262872&draw=2&rank=1 Odotola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, et al. Efficacy of a novel, protein-based pneumococcal vaccine against nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in infants: A phase 2, randomized, controlled, observer-blind study. Vaccine. 2017 May 2;35(19):2531-2542
Odotola 2019	Odotola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, et al. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine formulations containing pneumococcal proteins, and immunogenicity and reactogenicity of co-administered routine vaccines - A phase II, randomised, observer-blind study in Gambian infants. Vaccine. 2019 May 1;37(19):2586-2599
Ouldali 2018	Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, et al. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. Lancet Infect Dis. 2018 Sep;18(9):983-991.
Savulescu 2017	Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, et al; SpIDnet group. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. Lancet Respir Med. 2017 Aug;5(8):648-656.
Silfverdal 2009	Silfverdal SA, Hogh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, Schuerman L. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2009 Oct;28(10):e276-82. Silfverdal 2009 - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105539#rs Silfverdal 2009 - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307034
Spijkerman 2013	Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ, de Melker HE, Sanders EA, Schouls LM, Berbers GA. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Sep 4;310(9):930-7.
SPNG-003 (Prymula 2017)	Badanie SPNG-003 - https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01204658 Badanie SPNG-003 - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113994?study_ids=113994#rs Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. Vaccine. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4603-4611.
SPNG-009 (Carmona Martinez 2019)	Badanie - SPNG-009 - https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01616459?term=NCT01616459&rank=1 Badanie - SPNG-009 - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116485#rs Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, et al. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. Vaccine. 2019 Jan 3;37(1):176-186
Temple 2019	Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019 May;19(5):497-509. Temple B.; Toan N.T.; Uyen D.Y.; Balloch A.; Bright K.; et al. Evaluation of different infant vaccination schedules incorporating pneumococcal vaccination (The Vietnam Pneumococcal Project): Protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open (2018) 8:6 Article Number: e019795. Temple 2019 - https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953510?cond=NCT01953510&draw=2&rank=1
Tin Tin Htar 2015	Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infect Dis. 2015 Oct 14;15:419.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
HAS Prevenar 13	HAS – Prevenar13 – http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/prevenar_ct_7346.pdf
HAS Synflorix	HAS – Synflorix - https://www.has-sante.fr/jcms/c_2838905/fr/place-du-vaccin-synflorix-dans-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-a-pneumocoques-chez-l-enfant-age-de-moins-de-5-ans
JCVI 2013	JCVI statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK July 2013 - https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224765/JCVI_statement_on_pneumococcal_vaccination_for_clinical_risk_groups_Final.pdf
PBAC Prevenar 13	PBAC – Prevenar13 – listopad 2010 – http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Pneumococcal_vaccine_PREVENAR_13_Wyeth_PSD_2010-11_6-7_FINAL.pdf
PBAC Synflorix	PBAC – Synflorix – lipiec 2009 - http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Pneumococcal_vaccine_SYNFLORIX_GSK_Australia_PBAC_PSD_5-11_2009-07_FINAL.pdf
PHARMAC Synflorix i Prevenar 13, 2014	PTAC – Synflorix i Prevenar13 – lipiec 2014 - http://www.pharmac.govt.nz/2014/06/19/SU.pdf

PHARMAC Synflorix i Prevenar 13, 2017	https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-07-28-immunisation-schedule/
Stanowisko PTP, 2019	List Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego do Ministra Zdrowia Pana Prof. Łukasza Szumowskiego. https://ptp.edu.pl/dokumenty/PTP_37_2019.pdf
Stanowisko Zarządu PTWAKC, 2017	Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017 r. w sprawie wyboru szczepionki do powszechnego, bezpłatnego szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Źródło: http://ptwakc.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/
Pozostałe publikacje	
Assessment report Synflorix _10.2010	European Medicines Agency. Assessment report. Synflorix. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synflorix-h-c-973-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 20.01.2020]
ChPL Prevenar13	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar13 Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13 [dostęp 20.01.2020]
ChPL Synbforix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix [dostęp 20.01.2020]
ECDC 2019	European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
ECDPC_Surveillance systems overview	European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. Źródło: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data?s=Surveillance+systems+overview
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010; 120 (7-8):276-81.
Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r.	KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 [dostęp 20.01.2020]
KOROUN 2019_prezentacja	Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 22.07.2019. Prezentacja przekazana przez Ministerstwo Zdrowia.
Kwast 2016	Kwast P, Zawadzka-Głós L. Badania retrospektywne zakażeń Streptococcus pneumoniae u dzieci hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej WUM. Nowa Pediatria 2/2016, s. 39-42.
NIZP-PZH 2018_Choroby zakaźne	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 rok. Warszawa 2019. Źródło: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Ch_2018.pdf
Ortqvist 2005	Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin Respir Crit Care Med. 2005 Dec;26(6):563-74.
Polkowska 2019	Polkowska A, Skoczyńska A, Paradowska-Stankiewicz I, et al. Pneumococcal meningitis before the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the National Childhood Immunization Program in Poland. Vaccine. 2019 Feb 28;37(10):1365-1373.
PTWAKC_Vesikari 2009	Porównanie immunogenności dwóch skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom u niemowląt: nowej, 10-walentnej ze stosowaną dotychczas 7-walentną. Źródło: http://ptwakc.org.pl/pismiennictwo/porownanie-immunogenosci-dwoch-skoniugowanych-szczepionek-przeciwko-pneumokokom-u-niemowlat-nowej-10-walentnej-ze-stosowana-dotychczas-7-walentna/ [dostęp: 20.01.2020]
PTWAKC_Silfverdal 2009	Ocena immunogenności uproszczonego (2+1) schematu szczepienia 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom. http://ptwakc.org.pl/pismiennictwo/ocena-immunogenosci-uproszczonego-21-schematu-szczepienia-10-walentna-skoniugowana-szczepionka-przeciwko-pneumokokom/ [dostęp: 20.01.2020]
Rekomendacja nr 133/2014 Prezesa AOTM	Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13-walentna, adsorbowana); zawiesina do wstrzykiwań; 0,5 ml; 1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 igła; kod EAN: 5909990737420 Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/REK/RP_133_2014_Prevenar.pdf
Rekomendacja nr 53/2014 Prezesa AOTM	Rekomendacja nr 53/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesięcy życia (schemat 3 + 1) Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/REK/RP_53_2014_Synflorix.pdf

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2008 r	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2008 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu obowiązkowych szczepień ochronnych oraz zasad przeprowadzania i dokumentacji szczepień Źródło: http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20081220795 [dostęp 20.01.2020]
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2016 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2016 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych Źródło: http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160001815 [dostęp 20.01.2020]
Skoczyńska 2015	Skoczyńska A, Kuch A, Sadowy E, et al. Recent trends in epidemiology of invasive pneumococcal disease in Poland. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> (2015) 34:779-787.
Skoczyńska 2018	Skoczyńska A, Kuch A, Sadowy E, et al; 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 Apr;34(4):779-87.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014	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 Źródło: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/059/SRP/U_19_298_140526_stanowisko_154_Prevenar_13_ref.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2014	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 <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1) Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/SRP/U_7_95_140224_stanowisko_59_Synflorix.pdf
Theilacker 2018	Christian Theilacker, Betsy Hilton, Qin Jiang, Bradford D Gessner, Luis Jodar, Comparing the Impact of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease, <i>Clinical Infectious Diseases</i> , Volume 66, Issue 10, 15 May 2018, Pages 1641–1642.
WHO 2018_MP	WHO: Vaccine-preventable diseases surveillance standards. <i>Pneumococcus</i> (last update September 5, 2018). <i>Medycyna praktyczna</i> . Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel, 12.2019 r.
WHO 2019	Światowa Organizacja Zdrowia. Cotygodniowy raport epidemiologiczny. Szczepionki skoniugowane przeciwko pneumokokom u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 5 lat: stanowisko WHO – luty 2019. Nr 8, 2019, 94,85-104.

9. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANIE]. Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANIE] Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza kliniczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANIE] Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2019.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANIE] Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, 2019.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANIE] Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Odpowiedź na pismo nr OT.4320.17.2019.AW.35. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa 2020.
- Załącznik 6. [REDAKTOWANIE] Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.00. Pracownia HTA. Kraków, grudzień 2019.
- Załącznik 7. [REDAKTOWANIE] Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza kliniczna. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.
- Załącznik 8. [REDAKTOWANIE] Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.
- Załącznik 9. [REDAKTOWANIE] Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez Streptococcus pneumoniae u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 2.00. Pracownia HTA. Kraków, styczeń 2020.