

	<p>W państwach sąsiadujących z Polską (a więc ze względu na zbliżone położenie geograficzne, prawdopodobnie charakteryzującymi się zbliżoną epidemiologią):</p> <ul style="list-style-type: none"> - na Słowacji – była znacząco – o ponad 40% - niższa niż w Polsce – 1,8 tys./100 000, - w Czechach – była o niecałe 20% wyższa niż w Polsce – 3,7/100 000. <p>Podsumowując, w dwóch państwach z nadzorem aktywnym – stwierdzona zapadalność na IChP była niższa niż w Polsce. W tym, w państwie sąsiadującym, Słowacji, znacząco niższa (>40%). W dwóch państwach z nadzorem aktywnym – wyższa, w tym w państwie sąsiadującym, Czechach, wyższa o niecałe 20%.</p> <p>Można założyć, że pomimo iż nadzór nad IChP prowadzony w Polsce nie jest nadzorem aktywnym, charakteryzuje się relatywnie wysoką jakością. Pozwala na wyłapanie liczby przypadków na poziomie zbliżonym do państw z nadzorem aktywnym.</p> <p>Szczegółowy opis systemu nadzoru nad IChP prowadzony przez PZH i KOROUN opisano w APD Prevenar13 (rozdział 2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce).</p>
<p>AWA Rozdział 4.2.1.3 Str. 62</p>	<p>Prevenar13</p> <p>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).</p> <p>Według danych przedstawionych w artykułach z czasopism recenzowanych, dotyczących efektów populacyjnych szczepień przeciwko pneumokokom, aktywny nadzór nad IChP prowadzony jest również w Wielkiej Brytanii na co wskazuje publikacja Ladhani i wsp. (2018), Andrews i wsp. (2019) oraz wcześniejsze publikacje takie jak Waight i wsp. (2015).</p> <p>Mając powyższe na uwadze w niniejszym rozdziale AWA powinny zostać przytoczone wyniki publikacji dotyczących wpływu szczepień PCV-13 na zapadalność na IChP (Ladhani 2018), ZOMR i śmiertelność związaną z IChP (Obligiu 2019 i Obligiu 2017) oraz efektywność szczepienia w badaniu kliniczno-kontrolnym (Andrews 2019).</p> <p>Efektywność szczepienia PCV-13 względem szczepów szczepionkowych oszacowano na 88% w populacji dzieci w wieku < 5 lat (Ladhani 2018). W badaniu Andrews 2019 potwierdzono efektywność szczepień w schemacie 2+1 w grupie zaszczepionej względem serotypów szczepionkowych: 92,0% (81,7; 96,7). W badaniu obserwacyjnym Ladhani 2018 zastąpienie szczepienia PCV-7 szczepionką PCV-13 wiązało się z utrzymaniem redukcji zapadalności na IChP z powodu serotypów wspólnych dla obu</p>

szczepionek w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Wprowadzenie szczepienia PCV-13 skutkowało istotnym zmniejszeniem zapadalności na IChP spowodowaną przez serotyp 19A i 6A w populacji dzieci w wieku < 5 lat na poziomie odpowiednio 87% (95% CI: 66; 94) i 100% (95% CI: 59; 100). W badaniach Ladhani 2018 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji zapadalności na IChP spowodowanej serotypem 3 w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Andrews i wsp. (2019) oszacowali, że PCV-13 zapewniała pewien poziom protekcji przeciwko IChP spowodowanej serotypem 3 w 2. roku życia na poziomie około 72,2% (95%CI: -19; 93,5), która zanika w kolejnych latach, a efekt ten nie został uchwycony w głównej analizie efektywności szczepionki PCV-13.

Szczepionka PCV13 nie zawiera serotypu 6C wobec czego nie ma wskazania do stosowania w profilaktyce IChP wywołanej przez ten serotyp. W badaniu Ladhani 2018 wykazano jednak, że po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na IChP spowodowanej przez serotyp 6C w populacji dzieci w wieku < 5 lat o 24% (95% CI: -298; 86). W badaniu kliniczno-kontrolnym Andrews 2019 efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 6C oszacowano na 94,3% (64,9; 99,1).

Po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV 13, odnotowano zwiększenie zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy nieszczepionkowe zarówno względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom oraz gdy stosowana była szczepionka PCV-7. Jednak w badaniu Ladhani 2018 po 6-7 latach od wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień redukcja zapadalności na IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* w populacji w wieku < 2 lata i 2-4 lata była wysoka i wyniosła odpowiednio 72% (65; 77) i 74% (64; 81) względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom.

Badanie Oligbu 2019 dotyczące ZOMR potwierdza wnioski dotyczące zapobiegania IChP z badania Ladhani 2018.

Równolegle z obserwowanym zmniejszeniem zapadalności na IChP w populacji dzieci odnotowywane jest zmniejszenie śmiertelności będącej wynikiem choroby inwazyjnej (Oligbu 2017). Według danych z Wielkiej Brytanii w 4. roku od wprowadzenia szczepień przeciwko PCV-13 wykazano istotną 69%-ową (95% CI: 39; 84) redukcję śmiertelności związanej z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat względem pierwszego sezonu gdy stosowano szczepionkę 7-walentną.

Po wprowadzeniu PCV-13 (od sezonu 2011/2012) nastąpił stopniowy spadek liczby zgonów z powodu IChP spowodowanej sześcioma serotypami zawartymi wyłącznie w tej szczepionce (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), które stanowiły od 57% w sezonie epidemicznym 2009/2010 do zera w sezonie 2013/2014.

Tabela. Efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych (na podstawie Tab. 71, 72, 73, 75, 76 Analizy Klinicznej).

Badanie	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Efektywność szczepienia 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
			PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Dotyczy IChP ogółem				
Ladhani 2018	< 5 lat	3	21% (-64; 65)	-
Ladhani 2018	< 5 lat	6A	100% (59; 100)	-
Ladhani 2018	< 5 lat	6C	23% (-239; 86)	-
Ladhani 2018	< 5 lat	19A	87% (66; 94)	-
Ladhani 2018	< 2 lata	Wszystkie serotypy szczepionkowe	88% (77; 94)	78% (60; 89)
Ladhani 2018	2-4 lata	Wszystkie serotypy szczepionkowe	88% (73; 95)	81% (57; 92)
Ladhani 2018	< 2 lata	Wszystkie serotypy	36% (18; 49)	72% (65; 77)
Ladhani 2018	2-4 lata	Wszystkie serotypy	48% (27; 63)	74% (64; 81)
Ladhani 2018	< 2 lata	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	-59% (-115; -18)	-101% (-170; -55)
Ladhani 2018	2-4 lata	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	-66% (-170; -4)	-129 (-272; -47)
Dotyczy ZOMR				
Oligbu 2019	< 5 lat	Wszystkie serotypy	61% (37; 75)	70% (54; 81)
Oligbu 2019	< 5 lat	Serotypy zawarte w PCV-7	90% (-84; 99)	99% (84; 100)
Oligbu 2019	< 5 lat	Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13	94% (71; 99)	84% (15; 97)
Oligbu 2019	< 5 lat	Serotypy nieszczepionkowe	11% (-56; 49)	-112% (-275; -22)

Tabela . Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP po wprowadzeniu szczepienia w populacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w badaniu kliniczno-kontrolnym Andrews i wsp (2019) (na podstawie Tab. 70 Analizy klinicznej).

Punkt końcowy	Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP po pełnym cyklu szczepienia 2+1; 1-OR [%] (dzieci w wieku < 12 lat)
IChP spowodowana serotypami zawartymi w PCV-13	92,0% (81,7; 96,7)
ICh spowodowana serotypami występującymi tylko w PCV-13 + serotyp 6C [†]	73,7% (31,1; 89,9)
IChP spowodowana serotypem 3	-∞ (-∞; 72)
IChP spowodowana serotypem 6C [†]	94,3 (64,9; 99,1)
IChP spowodowana serotypem 19A	84,2% (51,6; 94,9)

Wszystkie wyżej wymienione dowody naukowe zostały omówione szeroko w AK Prevenar13 w rozdziale 4.7. Analiza efektywności praktycznej.

Źródła:

	<p>Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, Andrews NJ, Miller E, Ramsay ME. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2018; 18:441-451</p> <p>Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2015 May;15(5):535-43.</p> <p>Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, Borrow R, Ladhani SN. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Jul 15;65(2):308-314.</p> <p>Oligbu G, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Fry NK, Andrews NJ, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2019</p> <p>Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M, Ladhani SN. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. <i>Vaccine</i> 2019; 37:4491-4498</p>
<p>AWA Rozdział 4.3 Str. 76</p>	<p>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:</p> <p>W AWA przytoczono jedynie wyniki opracowania wtórnego Cohen 2017, które było opracowaniem wyczerpującym (ang. <i>comprehensive</i>). Bardziej zasadnym wydaje się przytoczenie głównych wyników przeglądu PRIME (Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review), będącym przeglądem systematycznym, a dowody z niego zebrane były wykorzystywane przez ekspertów WHO podczas prac grupy roboczej Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).</p> <p>Ponadto w świetle niejednorodności wyników badań obserwacyjnych w odniesieniu do zapobiegania IChP spowodowanej przez serotyp 3 podczas szczepienia PCV-13 wartym przytoczenia są również wyniki przeglądu systematycznego Sings 2019. Wyniki przeglądu wskazują, że efektywność szczepionki PCV-13 oszacowana na podstawie metaanalizy 4 badań obserwacyjnych, w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 3 wyniosła 63,5% (95% CI: 37,3–89,7).</p> <p>Szczegółowe omówienie wyników ww. opracowań wtórnych znajduje się w AK Prevenar13 w rozdziale 4.1.</p> <p>Źródło: Cohen O. et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. 2017. https://www.gavi.org/sites/default/files/document/2019/pcv-product-assessment.pdf</p> <p>PRIME. 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. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1</p> <p>Sings HL, De Wals P, Gessner BD et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2019;68(12):2135-43.</p>

<p>AWA Rozdział 4.3. Str. 74.</p>	<p>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”.</p> <p>Immunogenność szczepionki mierzona za pomocą GMC (średnie stężenie przeciwciał) oraz GMT (poziom przeciwciał funkcjonalnych) jest istotna dla oceny jej skuteczności klinicznej. Stężenie przeciwciał miesiąc po trzech dawkach szczepienia podstawowego jest skorelowany z protekcją wobec IChP. Podobnie miano przeciwciał uznane za ochronne jest skorelowane ze stężeniem ochronnym przeciwciał (Siber 2007). Immunogenność szczepionek badana w różnych populacjach i regionach jest więc istotnym prognostykiem skuteczności klinicznej w zapobieganiu IChP w określonych warunkach epidemiologicznych.</p> <p>Zgodnie z danymi literaturowymi szczepionka powinna wytwarzać wyższe poziomy przeciwciał aby zapewnić ochronę przeciw chorobom nieinwazyjnym: zapaleniu płuc i zapaleniu ucha środkowego oraz aby redukować nosicielstwo (Dagan 2019). Redukcja nosicielstwa przyczynia się do zmniejszenia transmisji bakterii do osób niezaszczepionych co w znacznym stopniu redukuje zapadalność na choroby pneumokokowe u osób niezaszczepionych (efekt populacyjny).</p> <p>Ponadto rekomendacje WHO 2019 wydane zostały na podstawie przeglądu systematycznego PRIME, dotyczącego kompleksowej oceny szczepionek przeciwko pneumokokom tj. <u>immunogenności</u>, efektywności szczepień w zapobieganiu IChP i chorobom nieinwazyjnym oraz wpływowi na nosicielstwo nosogardłowe (WHO 2019).</p> <p>Źródło: Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular poly-saccharide antibodies. <i>Vaccine</i>. 2007 May 10;25(19):3816-26.</p> <p>Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. <i>Expert Review Of Vaccines</i> 2019, VOL. 18, NO. 6, 641–661</p> <p>PRIME. 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. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1</p> <p>WHO 2019 Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. 22 FEBRUARY 2019, 94th YEAR. No 8, 2019, 94, 85–104</p>
<p>AWA Rozdział 4.3 Str. 75</p>	<p><i>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</i></p>

Dane z Austrii i Finlandii, krajów w których stosowana była lub stosowana jest PCV-10, dostarczają szerszych informacji o skuteczności praktycznej PCV-10.

Richter i wsp. (2019) dokonali analizy danych o przypadkach IChP w Austrii z okresu od 2009 do 2017. W okresie od 2009 roku do 2017 roku częstość IChP spowodowanej serotypem 19A wzrosła o 63% (95% CI: -324; 38) w populacji dzieci w wieku < 5 lat i o 55% (95% CI: -127; -5) w populacji osób dorosłych w wieku > 50 lat. Ponadto częstość występowania IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* oraz IChP powodowanej przez serotypy nieszczepionkowe z wykluczeniem serotypów 6A i 19A u osób w wieku > 50 lat była istotnie większa w okresie 2013-2017 względem okresu przed wprowadzeniem PCV-10 o odpowiednio 26% (95% CI: -15; -39) i 62% (95% CI: -84; -43).¹⁵⁴ Powyższe dane nie potwierdzają reakcji krzyżowej serotypów zawartych w PCV-10 z serotypem 19A.

W związku ze zmieniającą się epidemiologią zakażeń pneumokokowych w Austrii w lipcu 2019 roku ogłoszono przetarg dedykowany na zakup szczepionki PCV-13. Przetarg został rozstrzygnięty i od 1 lutego 2020 roku w Austrii szczepionka PCV-10 zostanie zastąpiona szczepionką PCV-13.

W Finlandii zgodnie z danymi z krajowego nadzoru epidemiologicznego, serotypami chorobotwórczymi, które powodowały najwięcej przypadków IChP były serotypy 3 i 19A w ogólnej populacji. W populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat nastąpił 10-krotny wzrost liczby przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A. Udział IChP wywołanej przez serotyp 19A w całkowitej liczbie izolatów wzrósł w roku 2017 w grupie dzieci do 5 r.ż. z 3,9% do 30% (8-krotny wzrost), zaś w grupie dorosłych 65 i więcej lat z 3,3% do 12,0% (4-krotny wzrost) względem roku 2010. Serotyp 19A był to najczęściej występujący obok serotypu 3, patogenny serotyp *S. pneumoniae* w obu tych grupach wiekowych. Analogicznie udział IChP wywołanej przez serotyp 3 w całkowitej liczbie izolatów wzrósł z 0,2% w roku 2010 do 0,7% w roku 2017 w grupie dzieci w wieku do 5 r.ż. (3,5-krotny wzrost) oraz z 3,6% do 9,1% w populacji w wieku > 65 lat (2,5-krotny wzrost). Ponadto liczba przypadków spowodowanych przez IChP spowodowana przez serotyp 6C w populacji dorosłych wzrosła z 1 przypadku w 2010 do 44 w roku 2017 (44-krotny wzrost).

W związku z obserwowanymi zmianami w epidemiologii zakażeń pneumokokowych w Finlandii na początku roku 2019 Ministerstwo Zdrowia powołało niezależną grupę ekspertów, której zadaniem było przygotowanie kryteriów do przetargu dla skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, stosowanych do immunizacji dzieci. Według ekspertów podstawową zasadą stosowaną w przetargu dla szczepionek jest to, że jeżeli jeden z produktów jest bardziej skuteczny, ale jego cena jest wyższa niż cena innego dostępnego produktu, dodatkowa korzyść musi być warta tych wyższych kosztów.

	<p>Przy szacowaniu korzyści i kosztów szczepionek kluczowym czynnikiem jest określenie poziomu ograniczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapalenia płuc w całej populacji. Zmiany liczby zachorowań po rozpoczęciu szczepień powinno ocenić się na podstawie dostępnych danych z nadzoru bakteriologicznego nad IChP z państw w których stosuje się PCV-13 do immunizacji dzieci takich jak Wielka Brytania, Szwecja oraz Dania i Norwegia. Obserwowane zmiany w liczbie zachorowań na IChP oraz zapalenia płuc w poszczególnych grupach wiekowych w krajach stosujących PCV-13 są wykorzystywane do przewidywania zmian liczby przypadków powodowanych przez poszczególne serotypy <i>S. pneumoniae</i> w Finlandii. Ostatecznym efektem prac grupy ekspertów było ustalenie, że w przetargu do ceny szczepionki PCV-10 dodana zostanie kwota 15,90 euro jako wynik niższej efektywności względem szczepionki PCV-13.</p> <p>źródło: Richter L, Schmid D, Kanitz EE, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program [published correction appears in PLoS One. 2019 Feb 21;14(2):e0212957]. PLoS One. 2019;14(1):e0210081. Published 2019 Jan 10.</p> <p>Allgemeine Ausschreibungsbedingungen Offenes Verfahren gem. BVergG 2018. Kinderimpfstoffe - Pneumokokken (13-valent). https://www.sozialministerium.at/Services/News-und-Events/Impfplan-2020.html National Institute For Health And Welfare (THL). Finlandia. Źródło: https://thl.fi/en/web/thlfi/en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland [dostęp: 25.11.2019]</p> <p>THL kerää palautetta pneumokokkirokotetta koskevasta taustaselvityksestä. Źródło: https://thl.fi/fi/-/thl-keraa-palautetta-pneumokokkirokotetta-koskevasta-taustaselvityksesta?redirect=https%3A%2F%2Fthl.fi%2Ffi%2Fweb%2Frokottaminen%2Fajan%2Fkohtaista%3Fp_id%3D101_INSTANCE_9AGq6W9Rj71o%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2-21%26p_p_col_pos%3D1%26p_p_col_count%3D2 [dostęp: 04.12.2019]</p> <p>CALLS FOR TENDERS Źródło: https://hanki.tarjouspalvelu.fi/hanki/?id=225380 [dostęp: 04.12.2019]</p>
<p>AWA Rozdział 4.3 Str. 75</p>	<p><i>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.</i></p> <p>Wg Ladhani et al. 2018 po wprowadzeniu PCV-13 w Anglii i Wali w 2010 r. zaobserwowano 87% redukcje zapadalności na IChP wywołaną przez serotyp 19A (2016/2017 vs 2008/2010) u dzieci poniżej 5 r.ż.</p> <p>W pracy Andrews N. et al. 2019 ocenili skuteczność praktyczną szczepionki PCV13 wobec poszczególnych serotypów po wprowadzeniu PCV-7/PCV-13 w Anglii.</p> <p>Skuteczność PCV-13 wobec serotypu 19A kształtuje się na poziomie 84.2% (51.6–94.9).</p>

	<p>Wg Ceyhan M. et al 2016 (ostatnia publikacja na temat zachorowalności na ICHP i dystrybucji serotypów w Turcji po wprowadzeniu PCV obejmująca okres 2008-2014) po prowadzeniu PCV-13 w Turcji zaobserwowano spadek zachorowań z powodu serotypu 3 i 19A u dzieci.</p> <p>Źródło:</p> <p>Ceyhan M. et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae in children with invasive diseases in Turkey: 2008–2014. Human Vaccines & Immunotherapeutics 12:2, 308–313; February 2016</p> <p>Ladhani S.N. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect.Dis. 2018; 18:441-451</p> <p>Andrews N. et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006–2018. Vaccine 37 (2019) 4491–4498</p>
<p>AWA Rozdział 4.3 Str. 75</p>	<p><i>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)."</i></p> <p>Wg Ladhani et al. 2018 po wprowadzeniu PCV-7/PCV-13 w Anglii i Wali obserwuje się pozytywny efekt szczepień dzieci przeciw pneumokokom w całej populacji. Zgodnie z najnowszymi danymi 11 lat po wprowadzeniu PCV-7/PCV-13 całkowity spadek zachorowań na IChP w Anglii i Walii we wszystkich grupach wiekowych (szczepionych i nieszczepionych) kształtuje się na poziomie 37%.</p> <p>Wg ostatniej publikacji z Holandii oceniającej wpływ stosowania PCV-7/PCV-10 na występowanie IChP (Vestjens et al 2019) całkowity spadek zapadalności na IChP w całej populacji jest nieznaczny i kształtuje się na poziomie 6%. W Holandii trzy główne serotypy odpowiedzialne za IChP w całej populacji to serotyp 8, 19A i 3.</p> <p>Również w Finlandii, która wprowadziła PCV-10 do realizacji powszechnych szczepień u dzieci nie obserwuje się zmniejszenia zapadalności na IChP w całej populacji. Przyczyną jest m.in. wzrost zapadalności na IChP z powodu serotypu 3 i 19A w całej populacji.</p> <p>Źródło:</p> <p>Ladhani S.N. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect.Dis. 2018; 18:441-451</p> <p>Vestjens S. M.T. et al. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. Vaccine 37 (2019) 6558–6565</p>

	<p>THL kerää palautetta pneumokokkrokotetta koskevasta taustaselvityksestä. Źródło: https://thl.fi/fi/-/thl-keraa-palautetta-pneumokokkrokotetta-koskevasta-taustaselvityksesta?redirect=https%3A%2F%2Fthl.fi%2Ffi%2Fweb%2Frokottaminen%2Fajan-kohtaista%3Fp_id%3D101_INSTANCE_9AGq6W9Rj71o%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_s-tate%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2-21%26p_p_col_pos%3D1%26p_p_col_count%3D2 [dostęp: 04.12.2019] 139</p>
<p>Str. 47 Rozdział 5.1.1 Str. 77</p>	<p>Ograniczenie ramy oceny do jednego wybranego punktu końcowego – inwazyjnej choroby pneumokokowej (Analiza kliniczna – przegląd badań efektywności praktycznej. Analiza ekonomiczna)</p> <p>Pneumokoki są najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych, bakteryjnych zakażeń układu oddechowego takich jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz zapalenie płuc.</p> <p>Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP).</p> <p>Niemniej najważniejsze choroby pneumokokowe to IChP, pneumokokowe zapalenie płuc oraz zapalenie ucha środkowego.</p> <p>Powyższe choroby stanowiły punkty końcowe randomizowanych badań klinicznych dla pierwszej szczepionki przeciwko pneumokokom – Prevenar13 (patrz Analiza Kliniczna rozdz. 8.21).</p> <p>Ponadto, według ChPL Prevenar13 wskazaniem do stosowania PCV-13 jest czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie Streptococcus pneumoniae (ChPL Prevenar13).</p> <p>Według wytycznych AOTMiT z 2016 roku, ocenianie punkty końcowe powinny „odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywalnymi technologiami”. Tym samym ocena skuteczności klinicznej oparta wyłącznie na IChP z pominięciem zapaleń płuc i zapaleń ucha środkowego wydaje się nieuzasadniona.</p> <p>Przykładowo rekomendacja francuskiej agencji Haute Autorité de Santé (HAS) została wydana w oparciu o pełne dane kliniczne dotyczące immunogenności oraz skuteczności klinicznej szczepionek w zapobieganiu IChP i zapaleniu płuc, a także danych z nadzoru epidemiologicznego z krajów, w których stosowane są szczepienia przeciwko pneumokokom (HAS 2018).</p> <p>W 2018 w Polsce odnotowano ok. 147 tysięcy hospitalizacji z powodu zapaleń płuc (NFZ 2018). Zgodnie z wytycznymi leczenia zakażeń układu oddechowego przygotowanych na zlecenie Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 30-42% (tj. 44-62 tys.) zapaleń płuc to zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej (Hryniewicz 2017). Jednocześnie w 2018 odnotowano 2 294 przypadków IChP (AWA str.</p>

	<p>32, dane NFZ). Pneumokokowe zapalenia płuc występują 20-30 razy częściej niż inwazyjna choroba pneumokokowa.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty trudno uzasadnić przeprowadzenie raportu HTA w tym analizy ekonomicznej z pominięciem istotnych elementów choroby, w tym przypadku – zapaleń płuc oraz zapaleń ucha środkowego.</p> <p>W żadnej z 48 odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających szczepienia przeciwko pneumokokom niezależnie od źródła finansowania nie skupiono się wyłącznie na IChP. W przeważającej większości analiz oceniono IChP, zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego.</p> <p>Źródła: Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar13.</p> <p>Haute Autorite de Sante. Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Mars 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2838905/fr/place-du-vaccin-synflorix-dans-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-a-pneumocoques-chez-l-enfant-age-de-moins-de-5-ans [dostęp 03.12.2019].</p> <p>Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP w latach 2016-2018. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 2019.10.22]. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2017. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.</p> <p>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w latach 2010-2018. http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp: 2019.11.18].</p>
<p>Rozdział 5.1.1 Str. 77</p> <p>Rozdział 7 Str. 103</p>	<p>Efekt pośredni szczepień</p> <p>Szczepienia realizowane w ramach Programu Szczepień Ochronnych pozwalają na ograniczenie występowania chorób w populacji zaszczepionej, jak również zmniejszenie występowania chorób u niezaszczepionych osób z innych grup wiekowych, poprzez pośrednie działanie ochronne (efekt populacyjny). Ocena farmakoekonomiczna wpływu na kondycję zdrowotną całej populacji, a nie tylko grupy szczepionej jest podstawowym standardem obowiązującym i przyjętym w ocenie szczepień na całym świecie. W większości odnalezionych analiz ekonomicznych uwzględniono efekt pośredni szczepień. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażeń pneumokokowych są: wiek (dzieci < 2 r.ż. i dorośli > 65 r.ż.). Osoby starsze z racji wieku i chorób współistniejących są grupą szczególnie ważną w kontekście efektu pośredniego szczepień. W grupie tej odnotowuje się wysoką śmiertelność chorób pneumokokowych (patrz Analiza Ekonomiczna rozdział 2.7). Przez co efekt populacyjny szczepień jest istotny szczególnie dla tej grupy wiekowej.</p> <p>Istnienie efektu populacyjnego szczepień jest dobrze udowodnione (patrz Analiza Kliniczna, rozdz. 6.3.2). Efekt pośredni obserwowano w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Danii i kilkunastu państwach europejskich monitorowanych przez Europejskie</p>

	<p>Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpiDnet/I-MOVE+). Również w Polsce – w ciągu siedmiu lat stosowania szczepień przeciwko pneumokokom (PCV-7 a następnie PCV-13), w porównaniu z okresem przedszczepionkowym, zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny o 31%, 57% i 67% w populacji z Kielc w nieszczepionych grupach wiekowych odpowiednio 30-49 lat, 50-64 lata i ≥ 65 lat (patrz Analiza Kliniczna, rozdz. 6.3.3.).</p> <p>Dane epidemiologiczne wskazują, że zapadalność na IChP jest najwyższa u dzieci poniżej 5 r.ż. (a w szczególności < 2 r.ż.) – czyli w grupie docelowej szczepień przeciwko pneumokokom. Jednakże, jeśli wziąć pod uwagę wszystkie choroby pneumokokowe, we wszystkich grupach wiekowych, ponad 80% chorobowości i śmiertelności z powodu chorób pneumokokowych dotyczy osób > 5 r.ż. – populacji, która z reguły nie stanowi grupy docelowej szczepień.</p> <p>Według danych KOROUN, w Polsce, w 2018 roku, 942 z 1037 przypadków IChP (90,8%) wystąpiło w populacji ≥ 5 r.ż.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe pominięcie efektu pośredniego w analizie farmakoekonomicznej byłoby postępowaniem czysto teoretycznym i spowodowałoby znaczne niedoszacowanie efektów klinicznych szczepień i oszczędności w obrębie kosztów medycznych.</p>
<p>Rozdział 5.2.5 Str. 87</p>	<p>Finansowanie analiz ekonomicznych korelowało z wynikami uzyskiwanymi w tych analizach, co również podkreślono w analizie ekonomicznej dla Synflorix (str. 104).</p> <p>Zgodnie z analizą ekonomiczną Synflorix. prace finansowane przez producentów danej szczepionki przedstawiają najczęściej wyniki korzystne dla swojego produktu leczniczego.</p> <p>Należy dodać, że większość analiz niefinansowanych przez podmiot odpowiedzialny wskazywało na przewagę szczepionki PCV-13. Spośród 48 odnalezionych analiz ekonomicznych 27 wskazywało na efektywność kosztową PCV-13 względem PCV-10, z czego 12 (44%) nie było finansowanych przez podmiot odpowiedzialny (Pfizer).</p> <p>Na przewagę PCV-10 wskazywało 20 analiz w tym 2 (10%) niefinansowane przez podmiot odpowiedzialny (GlaxoSmithKline).</p> <p>Na 14 analiz ekonomicznych niefinansowanych przez podmiot odpowiedzialny (niezależnych) – 12 (85%) wskazywało na przewagę szczepionki Prevenar13, a 2 (15%) na przewagę szczepionki Synflorix.</p>

Odporność krzyżowa PCV-10 wobec serotypu 19A

Aktualne dane epidemiologiczne pochodzące z Finlandii, Austrii i Belgii nie potwierdzają odporności krzyżowej PCV-10 wobec serotypu 19A. Co więcej w Austrii i Belgii obserwowane niekorzystne zmiany w epidemiologii IChP spowodowanej przez serotyp 19A były podstawą do zmiany szczepionki w programie szczepień ochronnych z PCV-10 na PCV-13.

Finlandia

Wyniki uzyskane w Finlandii w badaniu klinicznym, wskazującym na skuteczność PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 19A (Jokinen 2015) wydają się być w opozycji do danych z krajowego nadzoru epidemiologicznego prowadzonego w Finlandii, wg których w latach 2013-2017 stwierdzono wzrost, a w ostatnim roku obserwacji (2017) powrót do odnotowywanej w 2009 roku liczby przypadków IChP wywołanej przez serotyp 19A u dzieci w wieku < 5 lat (THL 2017). W związku z obserwowanymi zmianami w epidemiologii zakażeń pneumokokowych w Finlandii Ministerstwo Zdrowia powołało niezależną grupę ekspertów, której zadaniem było przygotowanie kryteriów do przetargu dla skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, stosowanych do immunizacji dzieci. Ostatecznym efektem prac grupy ekspertów było ustalenie, że **w przetargu do ceny szczepionki PCV-10 dodana zostanie kwota 15,90 euro jako wynik niższej efektywności względem szczepionki PCV-13** (Przetarg na szczepionki przeciwko pneumokokom Finlandia).

Austria

Również dane z Austrii wskazują, że w okresie kiedy powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom realizowano za pomocą PCV-10 częstość IChP spowodowanej serotypem 19A wzrosła o 63% (95% CI: -324; 38) w populacji dzieci w wieku < 5 lat i o 55% (95% CI: -127; -5) w populacji osób dorosłych w wieku > 50 lat (Richter 2019). **Austriackie Ministerstwo Zdrowia publicznie ogłosiło decyzję o zmianie szczepionki przeciw pneumokokom, która będzie stosowana u dzieci do realizacji szczepień obowiązkowych. Począwszy od lutego 2020 roku wszystkie dzieci będą otrzymywać Prevenar13.** Rekomendacje przygotowano na podstawie lokalnych danych epidemiologicznych (Kalendarz szczepień w Austrii 2020).

Belgia

Również dane z Belgii wskazują, że dwa lata po przejściu z PCV-13 na PCV-10 zaobserwowano stopniowy wzrost zachorowań na IChP spowodowany przez serotyp 19A. W 2018 r. około 30% przypadków IChP u dzieci poniżej 2 roku życia we Flandrii było spowodowanych przez serotyp 19A (Top 2019). W oparciu o dane epidemiologiczne w grudniu 2018 belgijski urząd, the Superior Health Council (SHC) wydał rekomendacje dotyczą wyboru szczepionki PCV-13 do realizacji kalendarza szczepień u dzieci (SCH 2019).

	<p>Źródło: Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. (2015) Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. PLoS ONE 10(3): e0120290.</p> <p>THL 2017. Źródło: https://thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland [dostęp: 25.11.2019]</p> <p>Przetarg na szczepionki Finlandia. CALLS FOR TENDERS Źródło: https://hanki.tarjouspalvelu.fi/hanki/?id=225380 [dostęp: 04.12.2019]</p> <p>Richter R, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immun-ization program [published correction appears in PLoS One. 2019 Feb 21;14(2):e0212957]. PLoS One. 2019;14(1):e0210081. Published 2019 Jan 10.</p> <p>Kalendarz szczepień w Austrii 2020 https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=506 [dostęp: 30.01.2020]</p> <p>Top G. et al. Impact of recent changes in invasive pneumococcal disease epidemiology in young children on decision making for the vaccine choice for the vaccination programme in Flanders. Abstract and poster at ESPID (Ljubljana, 6-11 may 2019)</p> <p>Belgian Superior Health Council (SHC). Źródło: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants_.pdf [dostęp: 04.12.2019]</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2. Uwagi do analiz Podmiotów Odpowiedzialnych⁴

2.1. Analizy Podmiotu Odpowiedzialnego szczepionki Synflorix

2.1.1. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2.1.2. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2.1.3. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁴ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

2.2. Analizy Podmiotu Odpowiedzialnego szczepionki Prevenar13

2.2.1. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2.2.2. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2.2.3. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.