



# **Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych**

## **Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2022

## **Autorzy**

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

## **Wkład pracy**

[REDAKTOWANE] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDAKTOWANE] opis problemu zdrowotnego, przegląd wytycznych klinicznych; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; kontrola wszystkich etapów

[REDAKTOWANE] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDAKTOWANE] kontrola wszystkich etapów

## **Konflikt interesów**

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

## **Dane kontaktowe**

HealthQuest Sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## **Zamawiający**

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

# Spis treści

Spis treści.....	3
Skróty i akronimy .....	6
Streszczenie .....	9
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>16</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>17</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	17
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	17
2.1.2 Rozpoznanie .....	18
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	18
2.1.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	18
2.1.3.1.1 Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych .....	18
2.1.3.1.2 Posocznica pneumokokowa .....	19
2.1.3.2 Zapalenie płuc.....	19
2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego .....	20
2.1.3.4 Lekooporność <i>S. pneumoniae</i> .....	21
2.1.3.5 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń <i>S. pneumoniae</i> w populacji dorosłych.....	21
2.1.3.5.1 Wiek $\geq 65$ lat .....	22
2.1.3.5.2 Choroby współistniejące.....	23
2.1.3.6 Dystrybucja grup ryzyka zakażenia pneumokokami [REDACTED] .....	25
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	25
2.1.4.1 Dane europejskie i światowe .....	25
2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów <i>S. pneumoniae</i> oraz częstość występowania zakażeń pneumokokowych .....	25
2.1.4.1.2 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową.....	29
2.1.4.1.3 Zapadalność na pneumokokowe zapalenie płuc.....	32
2.1.4.2 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce .....	36
2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce .....	36
2.1.4.2.2 Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce .....	40
2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce .....	41
2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN).....	42
2.1.4.2.5 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe .....	44
2.1.4.3 Pozaszpitalne zapalenia płuc w Polsce.....	46
2.1.4.3.1 Dane PZH .....	46
2.1.4.3.2 Dane NFZ .....	47
2.1.4.3.3 Badania epidemiologiczne .....	50
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	51

2.1.6	Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych [REDACTED]	....52
2.1.6.1	Szczepionka 13-walnetna i 20-walnetna .....	52
2.1.6.2	Szczepionka 15-walnetna .....	53
2.1.6.3	Szczepionka 23-walnetna .....	54
2.1.6.4	Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych [REDACTED] 55	
2.1.6.4.1	Zalecenia Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektoratu Sanitarnego w dobie pandemii COVID-19 55	
2.1.6.4.2	Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWAKC).....	56
2.1.6.4.3	Wytyczne ACIP ( <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> ) .....	57
2.1.6.4.4	Wytyczne NACI ( <i>National Advisory Committee on Immunization</i> ) .....	59
2.1.6.5	Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych w grupach ryzyka .61	
2.1.6.5.1	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Sekcja Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).....	61
2.1.6.5.2	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS .....	62
2.1.6.5.3	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne .....	62
2.1.6.5.4	Wytyczne ESC ( <i>European Society of Cardiology</i> ).....	62
2.1.6.5.5	Wytyczne ESC/ERS ( <i>European Society of Cardiology/European Respiratory Society</i> ) ..	63
2.1.6.5.6	Wytyczne EULAR ( <i>European League Against Rheumatism</i> ) .....	63
2.1.6.5.7	Wytyczne ECIL ( <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i> ) .....	64
2.1.6.5.8	Wytyczne NCCN ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ).....	65
2.1.6.5.9	Wytyczne AST ( <i>American Society of Transplantation</i> ) .....	65
2.1.6.5.10	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (GOLD) .....	66
2.2	Wybór populacji docelowej .....	66
3	<b>Interwencja - szczepionka PCV20 (Apexxnar®)</b> .....	68
3.1	Charakterystyka interwencji.....	68
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	70
3.1.2	Działania niepożądane .....	70
3.1.2.1	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania .....	70
3.1.2.2	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych .....	71
3.1.3	Monitorowanie stosowania technologii .....	72
3.1.4	Kompetencje personelu.....	72
3.2	Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	72
3.2.1	Finansowanie szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce .....	72
3.2.1.1	Powszechne szczepienie przeciw pneumokokom (PSO) .....	72
3.2.1.2	Projekt „Szczepienia dla chorych onkologicznie” .....	73
3.2.2	Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w Europie .....	74
3.2.3	Warunki refundacji szczepionki Apexxnar® .....	86
3.2.4	Uzasadnienie grupy limitowej.....	86
3.2.5	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	87



3.2.6	6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	88
<b>4</b>	<b>Komparator</b> .....	<b>92</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora .....	92
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne</b> .....	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie</b> .....	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>101</b>
8.1	Zapytanie skierowane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) .....	101
8.2	Lista programów polityki zdrowotnej oceniona przez AOTMiT .....	105
8.3	Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce w 2019 roku .....	113
8.3.1	Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce .....	113
8.3.2	Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce .....	114
8.3.3	Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN) .....	116
8.3.4	Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe .....	117
	<b>Spis rycin</b> .....	<b>120</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>122</b>
	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>124</b>

## Skróty i akronimy

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	<i>American Society of Transplantation</i>
CAP	Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. <i>community-acquired pneumonia</i> )
CDC	Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CFR	Wskaźnik śmiertelności przypadków (ang. <i>case fatality ratio</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
COVID-19	Choroba wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
EARs-Net	Europejska Sieć Monitorowania Oporności na Antybiotyki ( <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i> )
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Diseases Prevention and Control</i> )
ECIL	<i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>
ELISA	Test ELISA (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration, FDA</i> )
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAP	Szpitalne zapalenie płuc (ang. <i>hospital-acquired pneumonia</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HFA	<i>Heart Failure Association</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICHp	Inwazyjna choroba pneumokokowa
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IgA	Immunoglobulina A (ang. <i>immunoglobulin A</i> )
IgG	Immunoglobulina G (ang. <i>immunoglobulin G</i> )
IR	Częstość występowania (ang. <i>incidence rate</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów

<b>KOROUN</b>	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
<b>MDR</b>	Szczepy wielolekooporne (ang. <i>multidrug resistance</i> )
<b>MDS</b>	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n. d.</b>	nie dotyczy
<b>NACI</b>	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
<b>OPA</b>	Test opsonofagocytozy (ang. <i>opsonophagocytic assay</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PALG</b>	Sekcja Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PCV10</b>	10-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 10-valent</i> )
<b>PCV13</b>	13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine</i> )
<b>PCV15</b>	15-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>15-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine</i> )
<b>PCV20</b>	20-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine</i> )
<b>PCV7</b>	7-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine</i> )
<b>PICO</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>PPSV23</b>	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i> )
<b>PPV23</b>	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i> )
<b>PSO</b>	Program Szczepień Ochronnych
<b>PTHIT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTN AIDS</b>	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
<b>pw</b>	Powikłania
<b>PZH</b>	Państwowy Zakład Higieny
<b>PZP</b>	Pozaszpitalne zapalenie płuc
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SARS-CoV-2</b>	Koronawirus SARS-CoV-2
<b>SpIDnet</b>	<i>Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ZN</b>	<i>Zorg Instituut</i>
<b>ZOMR</b>	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

**ZZP**

**Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia**

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]

Bakterie *Streptococcus pneumoniae*, potocznie nazywane pneumokokami, są najczęstszą przyczyną zachorowań na zapalenie płuc o ciężkim przebiegu. Kolonizują one błonę śluzową nosa i gardła, często nie wywołując przy tym żadnych objawów. Rozprzestrzenienie się kolonii *S. pneumoniae* może prowadzić do rozwoju chorób pneumokokowych, które najczęściej przyjmują postać zapalenia płuc u osób starszych lub zapalenia ucha środkowego u dzieci. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, pneumokoki mogą powodować ciężkie, zagrażające życiu zakażenia inwazyjne tj. inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), do której oprócz zapalenia płuc z bakterią zaliczamy również sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

**Szczególnie narażone na zwiększoną zachorowalność oraz umieralność z powodu ciężkiej choroby pneumokokowej są osoby [REDACTED]**

Do zakażenia *S. pneumoniae* dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu między osobami (drogą powietrzno-kropelkową) lub w wyniku samozakażenia. Objawy zakażenia pneumokokami różnią się od siebie w zależności od postaci zakażenia (inwazyjne/nieinwazyjne), wieku czy wywołanej przez pneumokoki choroby. Najcięższe w przebiegu i stanowiące zagrożenie dla zdrowia i życia są objawy związane z IChP.

Z powodu zakażeń pneumokokowych, każdego roku na świecie umiera ponad 1,5 miliona osób, w tym 1 milion w wyniku zapalenia płuc. Różnice w budowie polisacharydów otoczki *S. pneumoniae* pozwoliły na wyodrębnienie ponad 100 typów serologicznych, wśród których pewne z nich odpowiadają za ciężkie zakażenia u ludzi. Rozpowszechnienie serotypów wywołujących zakażenia pneumokokowe zależy od wieku, współistniejącego zespołu chorobowego, nasilenia choroby, regionu geograficznego czy stosowania szczepień. Choroby wywołane przez *S. pneumoniae* występują najczęściej w krajach rozwijających się, które zmagają się z ograniczonym dostępem do terapii, w tym do antybiotyków (leczenie) i szczepionek (profilaktyka zakażeń). Zakażenia pneumokokowe występują we wszystkich grupach wiekowych, ale szczególnie narażone są dzieci w wieku do ukończenia 2. r.ż., osoby dorosłe powyżej 65. r.ż., a pacjenci dorośli z dodatkowymi czynnikami ryzyka (m.in. niektóre choroby przewlekłe, leczenie immunosupresyjne), niezależnie od wieku. Współwystępowanie różnych czynników ryzyka u jednego pacjenta, sumarycznie powoduje jeszcze wyższe ryzyko zakażenia *S. pneumoniae*.

Podstawowym czynnikiem ryzyka choroby pneumokokowej jest zaawansowany wiek (powyżej 65 lat), chociaż niektóre źródła wskazują już na niższą granicę wieku (powyżej 50 lat). U osób dorosłych, funkcjonowanie układu immunologicznego zmniejsza się wraz z wiekiem, wpływając na zwiększenie podatności osób starszych na infekcje bakteryjne. [REDACTED]

[REDACTED], występują choroby współistniejące, które często przyczyniają się do zwiększonej podatności na infekcje. Poza wiekiem, wśród czynników ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, wyróżnić można palenie tytoniu (w tym także bierne), zaburzenia odporności, brak śledziona/stan po operacyjnym usunięciu śledziona, zakażenia HIV, cukrzycę, przewlekłe choroby płuc oraz serca, a także alkoholizm. Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zakażenia pneumokokami powszechnie występują w populacji osób dorosłych, [REDACTED]. Według danych AOTMiT w 2019 roku [REDACTED] miało umiarkowane lub wysokie ryzyko choroby pneumokokowej. Według badań europejskich odsetek osób z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem zakażenia pneumokokami wynosi od około 38% do 75%.

### Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce

W Polsce istnieją trzy jednostki publiczne, które nieustannie monitorują zakażenia pneumokokami i regularnie publikują roczne dane epidemiologiczne: Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej w Zakładzie Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w Państwowym Zakładzie Higieny - Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego (PZH), Departament Zapobiegania oraz Zwalczania

Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi w Głównym Inspektoracie Sanitarnym oraz Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) przy Zakładzie Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków. Dwie pierwsze instytucje zbierają dane o zachorowaniach na IChP i wspólnie publikują raporty. Trzecia instytucja - KOROUN - skupia się na pozyskiwaniu i badaniu materiału biologicznego od chorych, publikując coroczne raporty epidemiologiczne w kontekście IChP.

Monitoring zakażeń pneumokokowych prowadzony przez PZH oraz KOROUN jest z roku na rok coraz bardziej szczelny. Obie instytucje zbierają informacje o coraz większej liczbie przypadków IChP. W 2020 roku w Polsce PZH odnotowało **576 przypadków IChP**. Jednocześnie KOROUN dysponował materiałem biologicznym i był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 583 chorych** w 2020 r. i **699 chorych** w 2021 r. z tego samego okresu. Wykrywalność IChP przez KOROUN w 2021 r. była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat (4,48/100 000)**. [REDACTED]

[REDACTED] W 2020 roku wykrywalność IChP spadła do wartości równej 3,90/100 000. Według danych KOROUN, w 2021 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=342/699, 48,9%), **zmarło ogółem 52,0% pacjentów** (czyli 178 osób). Najwyższą śmiertelność, na poziomie **65,5%**, odnotowano u pacjentów w **wieku 65 i więcej lat**.

Odnotowany w 2020 roku nagły spadek liczby przypadków IChP związany był z pojawieniem się pandemii COVID-19. Choroba wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2 (COVID-19) to choroba zakaźna wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2. Pierwsze na świecie przypadki choroby zostały zgłoszone pod koniec 2019 roku. W dniu 30.01.2020 r., WHO ogłosiło globalną pandemię, a pierwsze zakażenia w Polsce zostały odnotowane w marcu 2020 roku. Możliwe niedoszacowanie liczby raportowanych przypadków IChP mogło być związane z wdrożeniem środków ograniczających rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2, w tym środków dystansowania społecznego oraz powszechny obowiązek noszenia maseczek ochronnych. Potwierdzają to dane pochodzące z Niemiec, gdzie zapadalność na IChP zaczęła powracać do poziomów sezonowych i przekraczać je wiosną i latem 2021 roku, po gwałtownych spadkach raportowanych w 2020 roku, które zbiegły się z podejmowanymi interwencjami nefarmakologicznymi mającymi na celu powstrzymanie rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2.

W 2021 roku, trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w Polsce w populacji ogólnej były: **serotyp 3** (n=190), **4** (n=63) oraz **19A** (n=49). Wymienione antygeny dla tych serotypów **występują w szczepionce PCV13 i PCV20**. [REDACTED]

[REDACTED]. Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2021 roku wyniosło: **PCV13 - 63,8%** (111/174 zgonów) i **PCV20 - 79,9%** (139/174 zgonów).

Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **6B** według danych za 2021 rok (ponad 70% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków). Kolejnymi serotypami o równie podobnie wysokiej wielolekooporności są serotypy 19F i 19A, z których każdy stanowi ponad 65% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków. Wszystkie trzy wymienione antygeny serotypów znajdują się w szczepionce przeciwko pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) oraz PCV20 (Apexxnar®).

Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w Europie wynosiła w 2018 roku 6,4/100 000 osób, w porównaniu do roku 2014, w którym wynosiła 4,8/100 tys. W 2018 roku, największa zapadalność na IChP została zaobserwowana w populacji dorosłych w wieku powyżej 65. Roku życia lub starszych i wynosiła 18,7/100 tys. (ECDC 2020). Ryzyko rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej jest wyższe u osób z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi lub będących w grupach ryzyka w związku z paleniem tytoniu lub nadużywaniem alkoholu. Dodatkowo IChP niesie dwu- do dziesięciokrotnie większe



ryzyko zgonu u dorosłych zmagających się z chorobami przewlekłymi w porównaniu do populacji zdrowej.

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołane przez pneumokoki jest chorobą częstą i ciężką w przebiegu, nierzadko wymagającą hospitalizacji niezależnie od wieku chorego. W dostępnych badaniach wykazano, że śmiertelność z powodu zapalenia płuc wzrasta wraz z wiekiem. Odsetek przypadków PZP powodowanych przez *S. pneumoniae* szacowany jest w zakresie 5-55% i średnio wynosi 17-27%. Trudności w diagnozowaniu czynnika etiologicznego PZP mogą skutkować zaniżoną częstością wykrywania *S. pneumoniae* u chorych. Szacuje się, że **pozaszpitalne zapalenie płuc stanowi około [REDACTED] wszystkich zgonów wśród dorosłych [REDACTED]**. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w Europie wynosi od 1,7 do 11,6 /1000 pacjentolat. Najczęściej zgłaszane przypadki dotyczą populacji bardzo małych dzieci i osób starszych. **Odsetki hospitalizacji z powodu PZP różnią się w zależności od kraju w Europie i wahają się w przedziale od 20 do 50% przypadków. [REDACTED]** współczynniki hospitalizacji PZP wynoszą od 900 do 2000/100 tys. pacjentolat. Dostępne dowody wskazują, że dodatkowe serotypy zawarte w szczepionce PCV20, które nie wchodziły w skład szczepionek PCV13 i PCV15, są odpowiedzialne za wzrost obciążenia pozaszpitalnym zapaleniem płuc. W badaniu CAPNETZ przeprowadzonym w Niemczech (N = 1130) [REDACTED], PZP było wywołane serotypami zawartymi w szczepionce PCV13 i PCV20 stanowiło odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] przypadków PZP. W Hiszpanii, odsetek odnotowanych przypadków PZP wywołanych serotypami zawartymi w szczepionce PCV20 wynosił [REDACTED] wszystkich przypadków [REDACTED]

Dane NFZ wskazują, że w 2019 roku w Polsce w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), z powodu zapalenia płuc leczonych było 604,3 tys. pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] Z powodu zapalenia płuc (grupy JGP D47 - zapalenie płuc z pw, D48 - zapalenie płuc bez pw, D18 - zapalenie płuc nietypowe, wirusowe i D17 - ropień płuc, ropowica) hospitalizowano 78,3 tys. pacjentów ogółem, w tym prawie 50% stanowiły osoby w wieku 65 i więcej lat (49,8%; ok. 39,0 tys. chorych), a blisko 1/3 osoby w wieku 75 i więcej lat (32,0%; 25,0 tys.). Aż 85,5% (6 567/7 684) zgonów u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc odnotowano w starszych grupach wiekowych (65+). Według danych NFZ w 2019 roku w ramach grup JGP D47 i D48, pacjenci najczęściej hospitalizowani byli z powodu zapalenia płuc wywołanego nieokreślonym drobnoustrojem (ICD-10: J18; 81,6%), zapalenia płuc bakteryjnego niesklasyfikowanego gdzie indziej (J15; 12,9%). Dane te wskazują, że diagnostyka mikrobiologiczna zapalenia płuc nie jest rutynowo przeprowadzana podczas hospitalizacji pacjentów. Najczęściej występujące rozpoznania współistniejące wśród chorych [REDACTED] hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc dotyczyły chorób związanych z układem krążenia - samoistnego nadciśnienia tętniczego ([REDACTED]), niewydolności serca ([REDACTED]), przewlekłej niewydolności serca ([REDACTED]), miażdżycy ([REDACTED]) oraz migotania i trzepotania przedsionków ([REDACTED]). Ponadto u [REDACTED] hospitalizowanych pacjentów występowała cukrzyca insulinozależna, a u ok. [REDACTED] inna przewlekła zaporowa choroba płuc.

## Szczepionki przeciw pneumokokom

Szczepionki przeciw pneumokokom dzielą się na polisacharydowe nieskoniugowane (dalej „polisacharydowe”) oraz polisacharydowe skoniugowane (w skrócie „skoniugowane”). Pierwszą skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom była szczepionka PCV7 (7-walentna), jednak w związku ze wzrostem zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe, wprowadzone zostały szczepionki 10-, 13- oraz, na przełomie lat 2021/2022, 15- i 20-walentna. Dostępna na rynku szczepionka 10-walentna PCV10 (Synflorix®) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Prevenar 13® jest wskazany do czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku  $\geq 18$  lat i osób w podeszłym wieku oraz czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. Tygodnia do ukończenia 17. Roku życia. Szczepionka PCV15 (Vaxneuvance®) jest wskazana do czynnego uodpornienia osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*. W Polsce na dzień 10.06.2022 r., szczepiona



PCV15 (Vaxneuvance®) nie jest refundowana i nie jest jeszcze dostępna w aptekach na rynku prywatnym. Dostępna na rynku szczepionka polisacharydowa Pneumovax 23® wskazana jest do czynnego uodporniania przeciw zakażeniom wywołanym przez serotypy *Streptococcus pneumoniae* u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*. Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) zawiera 20 pneumokokowych otoczkowych antygenów polisacharydowych skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>, z których 13 zawartych jest w szczepionce Prevenar 13® (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F).

Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2022 zaleca stosowanie szczepień u osób dorosłych, jednak nie są one finansowane z budżetu Ministra Zdrowia. PSO zaleca stosowanie szczepień przeciw inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae* dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione, dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą, z wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią, z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem wirusem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar®) nie była do tej pory oceniana przez AOTMiT. W czerwcu 2021 roku szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13®) była oceniana przez AOTMiT w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku ≥65 lat. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13® we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (październik 2022), szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) jest finansowana w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom, od stycznia 2022 roku. Szczepionka PCV13 jest refundowana u osób w wieku ≥ 65 lat ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

## Wytyczne czynnego uodporniania przeciw pneumokokom osób z populacji ogólnej [REDACTED]

Szczepienia ochronne u osób [REDACTED] są szeroko rekomendowane przez wytyczne kliniczne. W czasie przygotowywania niniejszego dokumentu, większość opublikowanych wytycznych klinicznych dotyczących zapobiegania zakażeniom *S. pneumoniae*, nie została zaktualizowana i odnosi się do szczepionek PCV13 i PPSV23 ze względu na fakt, że szczepionka PCV20 (Apexxnar®) została zarejestrowana w Europie na przełomie 14.02.2022 roku. Opublikowane w 2022 roku rekomendacje Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTWAKC), *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) odnoszą się do stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom PCV15 i PCV20.

Ze względu na panującą pandemię COVID-19, Ministerstwo Zdrowia wraz z Głównym Inspektorem Sanitarnym rekomendują upowszechnienie szczepień przeciwko pneumokokom w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 60 roku życia i przewlekle chorych. Wytyczne dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych [REDACTED] przedstawiają *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2022) oraz *National Advisory Committee on Immunization* (NACI 2016).

PTWAKC wskazuje, że w populacji pacjentów [REDAKTOWANE], którzy nie byli wcześniej szczepieni lub u których historia szczepień nie jest znana, rekomendowane schematy szczepień obejmują podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV20 lub sekwencyjnego schematu szczepienia, rozpoczynając od szczepionki PCV13 lub PCV15, który w każdym przypadku należy uzupełnić szczepionką PPSV23 w odpowiednim odstępie czasu.

ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych [REDAKTOWANE], za pomocą jednej dawki PCV20 lub PCV15 + PPSV23 (schemat sekwencyjny, dwudawkowy). Ponadto ACIP wskazuje na brak konieczności uzupełniania szczepienia PCV20 szczepionką PPSV23, tak jak ma to miejsce w przypadku PCV15 (dla najnowszych wytycznych 2022) lub PCV13 (dla wytycznych z 2019 roku). NACI rekomenduje szczepienie pacjentów [REDAKTOWANE] będących w grupie ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami. Rekomendowane jest podanie w pierwszej kolejności szczepionki PCV13, a następnie PPSV23.

NCCN wskazuje, że skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV20 lub PCV15 powinna być podawana pacjentom, u których zdiagnozowany został nowotwór, a którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom. Szczepienie preparatem PCV15 wymaga zastosowania schematu sekwencyjnego dwudawkowego - konieczne jest uzupełnienie szczepienia PCV15 polisacharydową szczepionką PPSV23, z zachowaniem odstępu czasu pomiędzy szczepieniami równego co najmniej 8 tygodni. Szczepienie preparatem PCV20 nie wymaga konieczności uzupełnienia szczepionką PPSV23. Pacjenci, którzy byli wcześniej szczepieni preparatem PPSV23, powinni otrzymać dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20 lub PCV15 co najmniej rok po ostatnim podaniu PPSV23. W przypadku takich pacjentów niezależnie od tego, czy podana zostanie szczepionka PCV15 lub PCV20, nie jest rekomendowane podanie dodatkowej dawki PPSV23.

## Wytyczne czynnego uodparniania przeciw pneumokokom osób z populacji ogólnej [REDAKTOWANE]

Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób, którym towarzyszą choroby współistniejące, w tym nowotwory (PTHiT/PALG 2018, ECIL 2019, NCCN 2021), AIDS (Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS), cukrzyca (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), transplantacje (AST 2019) oraz POChP (GOLD 2022). W przypadku nowotworów, zalecane są szczepienia przeciwko pneumokokom w schemacie jednej dawki PCV13, na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 8 tygodniach zastosowanie szczepienia PPSV23. Szczepionka PCV13 jest bezpośrednio wskazywana w rekomendacjach dla białaczek, szpiczaka mnogiego, chłoniaków, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz ostrej białaczki limfoblastycznej. U pacjentów po przeszczepie komórek hemopoetycznych zalecane jest zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV13 w odstępie miesiąca między trzema pierwszymi dawkami PCV13, a następnie po 6 miesiącach szczepionki PPSV23. Ze względu na duże ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej w tej grupie pacjentów, szczepienie należy rozpocząć od 3 do 9 miesięcy po przeszczepie (NACI 2016). AST, w wytycznych dotyczących szczepień pacjentów oczekujących na przeszczep narządów litych, zaleca stosowanie zarówno szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23. U pacjentów z obniżoną odpornością, którzy nigdy nie byli szczepieni przeciw pneumokokom, zaleca najpierw podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13, a 8 tygodni później szczepionki polisacharydowej PPSV23. Szczepienia przeciwko pneumokokom (obok szczepień przeciwko grypie) rekomendowane są także pacjentom z niewydolnością serca (ESC 2016) oraz z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ESC/ERS 2015). Dodatkowo wytyczne EULAR 2021 rekomendują szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, a schemat szczepienia zależy od historii wcześniejszego przyjęcia szczepionki przeciwko pneumokokom. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca szczepienia przeciw pneumokokom u osób dorosłych zakażonych HIV, z wykorzystaniem szczepionki skoniugowanej PCV13 i polisacharydowej PPSV23. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich zaleceniach wskazuje, że wszystkie dzieci urodzone po 01.01.2017 r. powinny być rutynowo zaszczepione przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Dzieci chore na cukrzycę urodzone przed 01.02.2017 r. powinny być obowiązkowo zaszczepione przeciwko *S. pneumoniae*. Ze względu na ich status ryzyka, szczepienie należy wykonać przed

ukończeniem 5. Roku życia, stosując 10- lub 13-walentną szczepionkę przeciwko pneumokokom, natomiast osoby starsze powinny być szczepione wyłącznie 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom.

**Komparatorem dla 20-walentnej polisacharydowej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom w populacji dorosłych [REDAKTOWANE], jest szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.** Dostępna na rynku szczepionka polisacharydowa, skoniugowana, 10-walentna PCV10 (Synflorix®) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Od stycznia 2022 roku, 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 (Prevenar 13®) jest refundowana we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. R.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Szczepionka PCV20 zawiera w swoim składzie o 7 więcej antygenów serotypów *S. pneumoniae* (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w porównaniu do PCV13. W związku z tym zapewnia szerszą ochronę przed lchP (wśród szczepionek typu PCV) i zapaleniem płuc wywołanym przez 7 dodatkowych antygenów serotypów, z których pięć (8, 22F, 12F, 10A i 11A) zawartych w szczepionce PCV20 jest wymieniane przez ECDC wśród najczęściej identyfikowanych serotypów wywołujących chorobę pneumokokową u dorosłych. W 2021 r. szczepionka PCV15 (Vaxneuvance®) została dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz amerykańską *Food and Drug Administration* do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie *S. pneumoniae*. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) wskazuje, że jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, istnieje konieczność przeprowadzenia sekwencyjnego schematu szczepienia - szczepionkę PCV15 należy uzupełnić szczepionką PPSV23 ≥ 1 rok później, co oznacza, że sumarycznie schemat ten jest dwudawkowy. W Polsce na dzień 10.06.2022 r., szczepionka PCV15 (Vaxneuvance®) nie jest refundowana i nie jest jeszcze dostępna w aptekach na rynku prywatnym. Szczepionki polisacharydowe zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe. Dostępna na rynku szczepionka Pneumovax 23® przeznaczona jest do czynnego uodparniania przeciw zakażeniom wywołanym przez serotypy *Streptococcus pneumoniae* u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*. Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23® (PPSV23) nie jest refundowana w Polsce. Dodatkowo dotychczasowy dostęp do szczepionki na polskim rynku w niektórych okresach był ograniczony. W 2019 roku szczepionka PPSV23 nie była dostępna w aptekach. [REDAKTOWANE]

Według najnowszych wytycznych ACIP (2022) rekomendowane jest podanie 1 dawki skoniugowanej szczepionki PCV20 lub PCV15. Jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, schemat szczepienia należy uzupełnić szczepionką PPSV23 ≥1 rok później (schemat dwudawkowy), przy czym u dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu, np. ≥ 8 tygodni. Dorosli, którzy otrzymali tylko szczepienie PPSV23 mogą otrzymać szczepienie skoniugowaną szczepionką PCV (PCV20 lub PCV15) ≥ 1 rok po ostatniej dawce PPSV23. W przypadku stosowania PCV15 lub PCV20 u osób, które w przeszłości otrzymały PPSV23, nie ma konieczności podawania po nim kolejnej dawki PPSV23.

**ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych [REDAKTOWANE] za pomocą jednej dawki szczepionki PCV20 lub schematu sekwencyjnego dwudawkowego PCV15 + PPSV23.** Ponadto ACIP wskazuje na **brak konieczności uzupełniania szczepienia PCV20 szczepionką PPSV23.** Szczepionka PPSV23 jest stosowana w schemacie dwudawkowym u osób szczepionych PCV15 (PCV15 + PPSV23) oraz u osób dorosłych, które wcześniej zostały zaszczepione PCV13.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar®) byłaby dostępna w ramach refundacji aptecznej [REDAKTOWANE] dla osób [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] są w szczególności narażone na inwazyjne zakażenia pneumokokowe tj. inwazyjną chorobę pneumokokową (lchP) (tj. zapalenie płuc z bakterią, sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Szczególnie narażone na zwiększoną zachorowalność oraz umieralność z powodu

ciężkiej choroby pneumokokowej są osoby [REDACTED], u których zapalenie płuc jest jedną z najważniejszych przyczyn umieralności z powodów zakaźnych. Dwudziestowalentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom zapewnia bezpośrednią ochronę przed 7 dodatkowymi serotypami (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), dla których antygeny nie zostały zawarte w składzie szczepionki trzynastowalentnej PCV13 - Prevenar 13®.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dwudziestowalentnej, polisacharydowej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED].

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) w docelowej populacji chorych:

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Najczęstszą na świecie przyczyną zachorowań na zapalenia płuc o ciężkim przebiegu i umieralności z powodu zapalenia płuc są bakterie *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), potocznie nazywane pneumokokami. Kolonizują one błonę śluzową nosa i gardła u człowieka, często nie wywołując przy tym żadnych objawów (WHO 2018). Rozprzestrzenienie się kolonii *S. pneumoniae* może prowadzić do rozwoju chorób pneumokokowych, które najczęściej przyjmują postać zapalenia płuc u osób starszych lub zapalenia ucha środkowego u dzieci. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, pneumokoki mogą powodować ciężkie, zagrażające życiu zakażenia inwazyjne tj. sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (WHO 2018, Alter 2010).

Szczególnie narażone na zwiększoną zachorowalność oraz umieralność z powodu ciężkiej choroby pneumokokowej są osoby powyżej 65. roku życia, u których zapalenie płuc jest jedną z najważniejszych przyczyn umieralności z powodów zakaźnych (Kuchar 2017).

#### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Zakażenie *S. pneumoniae* rozpoczyna się od postaci nieinwazyjnej, która u pacjentów dorosłych przybiera najczęściej postać pneumokokowego zapalenia płuc. W około ¼ przypadkach może przerodzić się w postać inwazyjną - na jej rozwój wpływają przede wszystkim właściwości bakterii, ale także stan chorego (Said 2013). *Streptococcus pneumoniae* posiada polisacharydową otoczkę, która uznawana jest za główny czynnik zjadliwości. Chroni ona błonę komórkową *S. pneumoniae* przed działaniem przeciwciał oraz białek dopełniacza. Kolejnym czynnikiem zjadliwości jest proteaza IgA, która ułatwia bakterii kolonizację jamy nosowo-gardłowej (Weiser 2018).

Czynniki zjadliwości umożliwiają wniknięcie *S. pneumoniae* do organizmu oraz penetrację komórek nabłonka, wywołanie zmian patologicznych i ogólnego zakażenia. Wykształcone przez człowieka nieswoiste mechanizmy obronne chronią organizm przed zakażeniami inwazyjnymi. Największe znaczenie ma istnienie barier fizycznych, wytwarzanie śluzu, ruch rzęsek oraz odruch kaszlowy. Dużą rolę w procesie obrony przed zakażeniami odgrywają także granulocyty, makrofagi oraz immunoglobuliny IgG (Quinton 2018).

**Wśród czynników ryzyka choroby pneumokokowej wyróżnia się m.in. zaawansowany wiek.** U osób dorosłych, funkcjonowanie układu immunologicznego zmniejsza się wraz z wiekiem, wpływając na zwiększenie podatności osób starszych na infekcje bakteryjne (Weiskopf 2009). U dorosłych powyżej 65. roku życia, częściej niż w innych grupach wiekowych, występują choroby współistniejące, które przyczyniają się do zwiększonej podatności na infekcje (Shea 2014, Krone 2015).

Poza wiekiem, wśród najważniejszych czynników ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), wyróżnić można palenie tytoniu (w tym także bierne), zaburzenia odporności, brak śledziony/stan po operacyjnym usunięciu śledziony, zakażenia wirusem HIV, cukrzycę, przewlekłe choroby płuc oraz serca, a także alkoholizm. Osoby z towarzyszącymi przewlekłymi chorobami płuc są narażone przede wszystkim na większe ryzyko rozwoju pneumokokowego

zapalenia płuc, a osoby z chorobami układu krążenia - ciężkiego zapalenie płuc i rozwoju powikłań (Kuchar 2017).

## 2.1.2 Rozpoznanie

Do zakażenia *S. pneumoniae* dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu między osobami (drogą powietrzno-kropelkową) lub w wyniku samozakażenia. Objawy zakażenia pneumokokami różnią się od siebie w zależności od postaci zakażenia (inwazyjne/nieinwazyjne), wieku czy wywołanej przez pneumokoki choroby (CDC Pink Book).

Badanie bakteriologiczne jest podstawowym badaniem pozwalającym na rozpoznanie zakażenia pneumokokowego. Wykonuje się je po wystąpieniu objawów klinicznych, które wskazują na możliwą obecność infekcji bakteryjnej (WHO 2018). Badanie opiera się na izolacji *S. pneumoniae* z krwi lub innego materiału biologicznego, który w warunkach fizjologicznych pozostaje jałowy, np. płynu mózgowo-rdzeniowego (CDC Pink Book).

Kryteria rozpoznania pneumokokowego zapalenia płuc, na podstawie płwociny barwionej metodą Grama, obejmują powyżej 25 leukocytów i poniżej 10 komórek nabłonkowych w polu widzenia. Pneumokoki wytwarzają wspólny dla wszystkich serotypów polisacharyd-C - poza polisacharydową otoczką, najczęstszy czynnik etiologiczny bakteryjnego zapalenia płuc nabytego w środowisku pozaszpitalnym (CDC Pink Book).

## 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Pneumokoki mogą wywoływać inwazyjne oraz nieinwazyjne zakażenia (Kuchar 2017). *Streptococcus pneumoniae* prowadzi do zapaleń gardła, krtani, zatok, oskrzeli, czy tchawicy (Termedia.pl). Pneumokoki mogą również powodować zakażenia inwazyjne, takie jak inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP), które u dorosłych objawia się najczęściej pneumokokowym zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji (Ramirez 2017). Inwazyjna choroba pneumokokowa może wystąpić również w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) lub posocznicy (Szczepienia.info o chorobie).

### 2.1.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Inwazyjna choroba pneumokokowa charakteryzuje się obecnością *Streptococcus pneumoniae* w tkankach lub płynach ustrojowych organizmu, które w warunkach fizjologicznych pozostają jałowe. IChP może przybrać postać zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy pneumokokowej lub zapalenia płuc z bakterią (Scelfo 2021).

#### 2.1.3.1.1 Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

W wyniku przedostania się drobnoustrojów do płynu mózgowo-rdzeniowego rozwija się stan zapalny, który nieleczony rozprzestrzenia się na tkankę nerwową mózgu. Do powstania zakażenia dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną. Bakterie z przestrzeni nosowo-gardłowej dostają się do krwi, i kolejno do jamy czaszki (Kuchar 2017).

Główne objawy towarzyszące pneumokokowemu ZOMR to wysoka gorączka (do 40°C), bóle mięśni, stawów, głowy oraz wymioty (Szczeklik 2021a). W ciężkim przebiegu choroby może dojść do drgawek, zaburzeń świadomości i utraty przytomności, a rozwój zakażenia może prowadzić do sepsy, wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej (Kuchar 2017a,



Szczepienia.pzh.gov.pl). Powikłania pneumokokowego ZOMR obejmują głównie następstwa neurologiczne, takie jak stan padaczkowy, wodogłowie czy obrzęk mózgu, który może stanowić zagrożenie życia. Wśród pozostałych powikłań wymienić można niedowład/porażenie spastyczne kończyn, porażenia nerwów czaszkowych oraz zaburzenia mowy (Kuchar 2017).

Rokowanie dla bakteryjnego ZOMR jest gorsze w porównaniu do wirusowego, czy gruźliczego i pogarsza się wraz z wiekiem pacjenta, upośledzeniem odporności, czy opóźnieniem leczenia (Przyjatkowski 2020, Schnappauf 2014, Stockmann 2013).

### 2.1.3.1.2 Posocznica pneumokokowa

Posocznica pneumokokowa należy do jednej z najcięższych postaci zakażenia *S. pneumoniae*. W wyniku wniknięcia bakterii do krwi dochodzi do ich namnożenia i rozprowadzenia po całym organizmie co skutkuje uogólnioną reakcją zapalną organizmu, a objawy choroby pojawiają się nagle. Wśród najczęściej występujących wymienić można gorączkę sięgającą 40°C, dreszcze i drgawki. Oddech staje się płytki i szybki, a czynność serca jest przyspieszona. Posocznica pneumokokowa daje objawy podobne do posocznicy o innym podłożu bakteryjnym. W ciężkim przebiegu sepsy, pogorszenie stanu zdrowia chorego rozwija się gwałtownie i może doprowadzić do śmierci zaledwie w ciągu kilku godzin (CDC Pink Book, Schnappauf 2014).

### 2.1.3.2 Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest infekcją dolnych dróg oddechowych wywoływaną przez bakterie, wirusy i grzyby. Można je podzielić na **infekcje pozaszpitalne (ang. *community-acquired pneumonia*, CAP)**, u chorych, którzy nie przebywają w szpitalu i **szpitalne (ang. *hospital-acquired pneumonia*, HAP)**, u chorych przebywających w szpitalu co najmniej 48 godzin (Gibson 2013).

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) charakteryzuje się wysoką częstością występowania w populacji ogólnej, heterogenicznością kliniczną i zmiennym nasileniem. Zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki **jest najczęstszą i najpoważniejszą manifestacją choroby pneumokokowej u dorosłych**, charakteryzującą się nagłym pojawieniem się objawów. Wystąpieniu zakażenia sprzyja podeszły wiek, a także palenie tytoniu i choroby współistniejące. **W dostępnych badaniach wykazano, że śmiertelność z powodu zapalenia płuc wzrasta wraz z wiekiem** (Gil-Prieto 2011, Isturiz 2010).

Nieinwazyjne pneumokokowe zapalenie płuc, w porównaniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej, występuje znacznie częściej u dorosłych, stanowiąc około 75% przypadków pneumokokowego zapalenia płuc. Bakteriemiczne pneumokokowe zapalenie płuc (rodzaj IChP, w którym zapaleniu towarzyszy bakteriemia pneumokokowa) odpowiada za pozostałe 25% przypadków pneumokokowego zapalenia płuc u dorosłych (Huang 2011, Said 2013).

Głównymi objawami pneumokokowego zapalenia płuc jest wysoka gorączka, wynosząca >38°C, dreszcze, zimne poty, odkrztuszanie rdzawej płwociny, która wraz z rozwojem zakażenia zmienia się w ropną. Współwystępuje ból w klatce piersiowej, duszność oraz przyspieszenie oddechu. U pacjentów w zaawansowanym wieku (>75 lat) pojawiające się objawy nie są typowe, czego przykładem jest brak gorączki. Pneumokokowe zapalenie płuc wiąże się z występowaniem licznych powikłań, wśród których do najbardziej typowych zaliczyć można zapalenie opłucnej, wysięk w opłucnej (zazwyczaj jałowy), martwicze zapalenia płuc czy nawet rozwój ropnia płuca (Witkiewicz). W wyniku opóźnienia włączenia terapii

antybiotykami może dojść do zapalenia wsierdza, zapalenia otrzewnej oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (Kuchar 2017).

U osób dorosłych, konsekwencje zdrowotne wynikające z zapalenia płuc dotyczą:

- większego ryzyka zgonu,
- podwyższonego ryzyka wystąpienia ponownego PZP, w tym PZP wymagającego hospitalizacji,
- zaostrzenia choroby podstawowej i wydłużenia czasu powrotu do stanu zdrowia sprzed wystąpienia PZP,
- podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych,
- powikłań płucnych oraz pozapłucnych,
- obniżonej jakości życia.

Najpoważniejsze powikłanie pneumokokowego zapalenia płuc stanowi zwiększone ryzyko zgonu. Dostępne dane wskazują, że **blisko 13% dorosłych pacjentów umiera w ciągu 30 dni od hospitalizacji z powodu PZP, a kolejne 30% w ciągu pierwszego roku** (Ramirez 2017a). Pneumokokowe zapalenie płuc wpływa także na istotne pogorszenie codziennego funkcjonowania pacjentów. Szacowany czas do ustąpienia objawów, duszności i zmęczenia wynikających z PZP i powrót do aktywności sprzed choroby może zająć 3 - 4 tygodnie (Brandenburg 2000, Wyrwich 2015). Dane z badań wskazują, że poważna infekcja dróg oddechowych wiąże się z 2- do 8-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 30 dni od zakażenia pneumokokami (Corrales-Medina 2010).

Wraz z liczbą wcześniejszych epizodów pneumokokowego zapalenia płuc wzrasta ryzyko wystąpienia ponownego PZP. Jest ono 2-krotnie większe po pierwszym epizodzie, 4-krotnie większe po 2 epizodach oraz 6-krotnie większe po  $\geq 2$  epizodach PZP w porównaniu do osób, u których PZP wcześniej nie wystąpiło (Ramirez 2017, Almirall 2008). W wyniku zapalenia płuc mogą wystąpić powikłania płucne, takie jak płyn parapneumonicy, ropniak opłucnej, ropień płuca oraz powikłania pozapłucne, do których zaliczyć można zaburzenia świadomości, udar mózgu, ostrą chorobę lub zaostrzenie choroby nerek oraz zaburzenia endokrynologiczne (Antczak 2020).

### 2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego

Zapalenie ucha środkowego należy do objawów nieinwazyjnego zakażenia pneumokokowego. Objawia się bolesnością ucha i okolicy skroniowej głowy, gorączką, bólem gardła oraz ogólnym osłabieniem i rozbiciem, czasem niedosłuchem (Ma 2011). U dorosłych, zapalenie ucha środkowego może ewoluować w przewlekłe zapalenie. Może również dojść do zapalenia błędniaka oraz porażenia nerwu twarzowego (Isturiz 2010). Do zakażenia dochodzi w wyniku przeniesienia *S. pneumoniae* z jamy nosowo-gardłowej do tkanek i narządów znajdujących się w pobliżu. Na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego wpływają poprzedzające infekcje wirusowe oraz terapia antybiotykami. Przebywanie w silnie zapyłonych oraz zanieczyszczonych dymem nikotynowym pomieszczeniach, sprzyja rozwinięciu zakażenia (CDC Pink Book).



### 2.1.3.4 Lekooporność *S. pneumoniae*

W 2017 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przygotowała listę drobnoustrojów lekoopornych, które wymagają opracowania nowych antybiotyków. Jednym z wymienionych organizmów była bakteria *S. pneumoniae* (Tacconelli 2018).

Europejska Sieć Monitorowania Oporności na Antybiotyki (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net*), koordynowana przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) w Sztokholmie, monitoruje oporność na antybiotyki szczepów bakterii hodowanych z posiewów krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego w krajach Unii Europejskiej oraz Europejskiego Obszaru Gospodarczego. W Polsce monitorowanie antybiotykoooporności w ramach sieci EARS-Net jest finansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej "Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020". Funkcję koordynatora pełni Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów w Narodowym Instytucie Leków (Żabicka 2019).

W Polsce w latach 2016 - 2020 odnotowano spadek odsetka izolatów niewrażliwych na penicylinę z 19,3% w 2016 r. do 16,6% izolatów niewrażliwych w 2017 roku. W latach 2018 - 2019, odsetek izolatów niewrażliwych na penicylinę był porównywalny i wynosił odpowiednio 15,7% i 15,5%. Najnowsze dane dotyczące lekooporności *S. pneumoniae*, opracowane dla Polski w ramach sieci EARS-Net, pochodzą z 2020 roku. Stwierdzono w nich 10,8% izolatów niewrażliwych (wrażliwych zwiększona ekspozycja i opornych) na penicylinę, 22,8% izolatów opornych na makrolidy oraz 9,5% izolatów niewrażliwych jednocześnie na penicylinę i makrolidy. Dane zebrane dla Unii Europejskiej/Europejskiego Obszaru Gospodarczego określają odsetek lekooporności na penicylinę wynoszący 15,6%, makrolidy 16,9% oraz 9,0% jednocześnie na penicylinę i makrolidy (WHO/ECDC 2022).

Oporność na antybiotyki różni się w poszczególnych grupach wiekowych (Tab. 1; Atlas ECDC). Istotny jest wiek pacjenta: największe znaczenie stanowią skrajne grupy wiekowe - dzieci i osoby starsze (powyżej 65. roku życia). Czynnikiem ryzyka zakażenia lekoopornym szczepem *S. pneumoniae* jest zarówno wcześniejsza antybiotykoterapia chorego, jak i zużycie antybiotyków na poziomie kraju (Pawlik 2019).

**Tab. 1. Odsetek szczepów *S. pneumoniae* opornych na penicylinę i makrolidy w Polsce w latach 2019 - 2020 w różnych grupach wiekowych (Atlas ECDC).**

Grupa wiekowa (lata)	0-4		5-18		19-64		65+	
	2019*	2020	2019*	2020	2019*	2020	2019*	2020
Odsetek szczepów opornych na penicylinę	0	0	0	0	4,2	0	4,9	1,3
Odsetek szczepów opornych na makrolidy	46,7	0	44,4	0	24,0	21,9	22,5	25,0

\* dane z 2019 r. pochodzą sprzed pandemii COVID-19;

### 2.1.3.5 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń *S. pneumoniae* w populacji dorosłych

Zakażenia pneumokokowe związane są z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań, wśród których najpoważniejszym jest zgon. Występujące powikłania mogą mieć charakter przejściowy, jak i długofalowy, a niektóre utrzymują się do końca życia. W następstwie choroby

pneumokokowej mogą wystąpić zaburzenia widzenia, niedosłuch i głuchota, padaczka, zaburzenia koordynacji ruchowej, a także zaburzenia mowy i koncentracji.

#### **2.1.3.5.1 Wiek $\geq$ 65 lat**

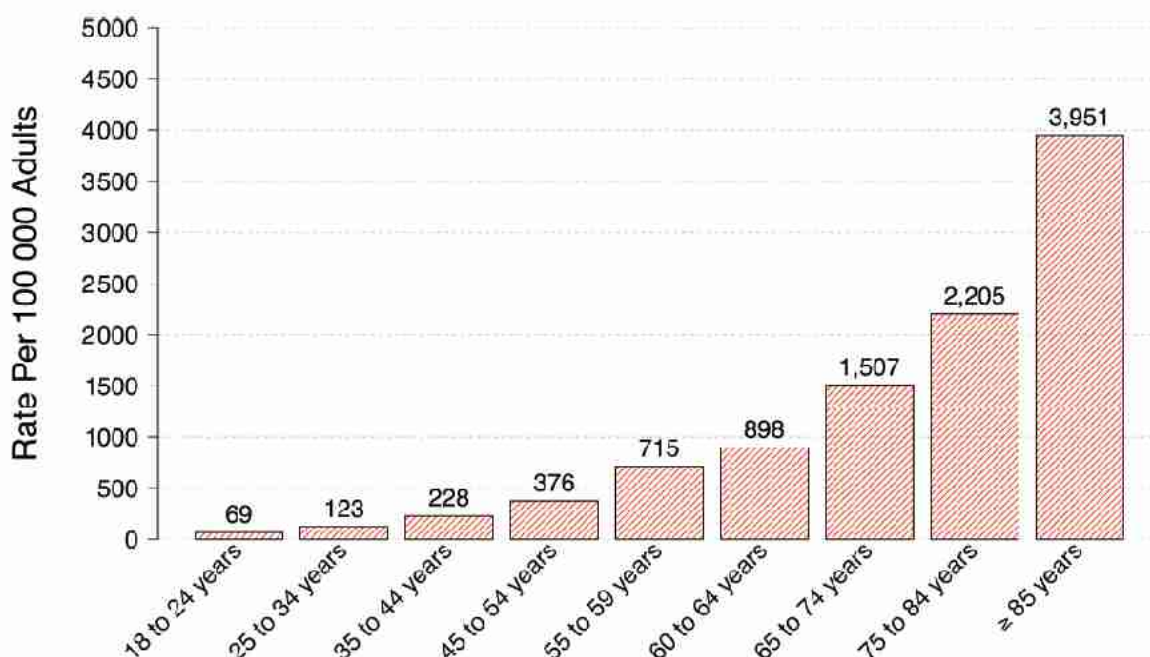
Zaawansowany wiek jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób pneumokokowych i dotyczy on populacji dorosłych w wieku powyżej 65 lat. Ryzyko zakażenia pneumokokowego wzrasta z powodu pojawiających się wraz z wiekiem chorób przewlekłych oraz osłabieniem działania układu odpornościowego (Ramirez 2017).

W 2020 r. w Polsce, wykrywalność IChP była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat** (4,48/100 000). Według danych NIZP-PZH, zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu w populacji dorosłych była najwyższa w grupie osób w wieku  $\geq$  65 lat. Na przestrzeni lat 2012 - 2019 znajdowała się na poziomie ponad 600 przypadków/100 tys. (NIZP-PZH tabele wynikowe). W Stanach Zjednoczonych wśród osób w wieku  $\geq$  65 lat roczne wskaźniki hospitalizacji z powodu PZP wynosiły 847 - 3500/100 000 osobołat, z medianą równą 1830/100 000 osobołat. Dla porównania, w populacji dorosłych w wieku  $<$  65 lat, roczne wskaźniki hospitalizacji wynosiły 89 - 1138/100 000 osobołat (McLaughlin 2020). W badaniu przeprowadzonym w USA w latach 2014 - 2016 odnotowano, że dorośli w wieku  $\geq$  65 lat byli 3 razy częściej hospitalizowani z powodu PZP w porównaniu do osób w wieku 18 - 64 lat (Ryc. 1). Określona w 2016 roku roczna zapadalność na PZP u pacjentów w wieku  $\geq$  65 lat wynosiła 2093/100 000 w porównaniu do zapadalności równej 327/100 000, którą odnotowano u dorosłych pomiędzy 18. a 64. rokiem życia (Ramirez 2017).

Według danych *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej jest największe w populacji osób w wieku  $>$  65 lat i  $<$  5 lat. W 2018 r. IChP zgłaszano głównie u osób starszych i niemowląt, z potwierdzonymi przypadkami 18,7/100 000 w populacji dorosłych w wieku  $\geq$  65 lat oraz 14,4/100 000 w populacji niemowląt w wieku poniżej jednego roku. Standaryzowane względem wieku wskaźniki zgłoszeń przypadków IChP różniły się w poszczególnych krajach, jednak dotyczyły głównie niemowląt i starszych dorosłych. Najwyższe wskaźniki zapadalności na IChP raportowano wśród osób w wieku  $\geq$  65 lat (ECDC 2020).



Ryc. 1 Wpływ wieku na współczynnik hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w USA w latach 2014 - 2016 (Ramirez 2017).



### 2. 1.3.5.2 Choroby współistniejące

U osób w wieku  $\geq 65$  lat z prawidłową odpornością, ryzyko wystąpienia zakażenia pneumokokami wzrasta wraz ze współistnieniem chorób serca, przewlekłych chorób płuc, cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, przewlekłymi chorobami wątroby oraz nadużywaniem alkoholu i paleniem papierosów. Immunosupresja spowodowana wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem wirusem HIV, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, białaczkami, chłoniakami, chorobą Hodgkina, uogólnionym nowotworem złośliwym oraz przeszczepem narządów litych, stanowi ryzyko wystąpienia zakażenia pneumokokami (Fry 2005).

W tabeli poniżej (Tab. 2) przedstawione zostały wartości współczynnika ryzyka HR (hazard ratio), oszacowane dla wielozmiennej analizy regresji, oceniające związek pomiędzy różnymi stanami wyjściowymi, a ryzykiem pozaszpitalnego zapalenia płuc w badanej populacji, określone na podstawie hiszpańskiego badania kohortowego, obejmującego 11 tys. osób w wieku  $\geq 65$  lat. Czynnikiem, które wiązały się z zwiększonym ryzykiem pozaszpitalnego zapalenia płuc była wcześniejsza hospitalizacja z powodu zapalenia płuc (2 w ciągu ostatnich 2 lat, HR=3,81) oraz występowanie przewlekłej choroby płuc (HR=2,91) (Vila-Corcoles 2009).

Tab. 2 Czynniki ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc wraz z wartościami współczynnika ryzyka HR (Vila-Corcoles 2009).

Czynnik ryzyka	Wartość HR* (95% CI)
Historia hospitalizacji z powodu pozaszpitalnych zapaleń płuc w ciągu ostatnich 2 lat	3,81 (2,64; 5,51)
Przewlekłe choroby płuc	2,91 (2,35; 3,61)
Przewlekłe choroby serca	1,46 (1,16; 1,84)
Cukrzyca	1,04 (0,84; 1,29)
Palenie papierosów	1,12 (0,83; 1,49)

Czynnik ryzyka	Wartość HR* (95% CI)
Przewlekłe choroby wątroby	1,82 (1,14; 2,89)
Nowotwór	1,56 (1,02; 2,37)
Przewlekłe choroby nerek	1,31 (0,91; 1,88)
Leczenie kortykosteroidami	1,87 (1,44; 2,41)
Historia szczepienia przeciwko pneumokokom	0,79 (0,64; 0,98)
Szczepienie przeciwko grypie jesienią ubiegłego roku	1,06 (0,85; 1,31)

\* określone na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji;

Analiza danych zebranych w Anglii i Walii w latach 2002 - 2009 pozwoliła na określenie czynników ryzyka wpływających na rozwój IChP. W Tab. 3 przedstawione zostały czynniki dotyczące ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wraz z wartościami ilorazu szans OR (ang. *odds ratio*) i wskaźnikiem śmiertelności przypadków IChP zakończonych zgonem (ang. *case fatality ratio*, CFR). Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia IChP dotyczyło chorych leczonych immunosupresyjnie (OR=11,7), z przewlekłymi chorobami wątroby (OR=7,2), układu oddechowego (OR=5,1) i przewlekłej choroby serca (OR=3,0) (van Hoek 2012).

**Tab. 3 Prawdopodobieństwo wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej i śmiertelność wśród pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w zależności od czynnika ryzyka w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Anglii (van Hoek 2012).**

Czynnik ryzyka	IChP OR (95%)	Śmiertelność z powodu IChP OR (95% CI)
Brak ryzyka	1,0	1,0
Jeden lub więcej czynnik ryzyka	2,7 (2,6-2,8)	1,2 (1,1-1,3)
Asplenia	0,7 (0,5-1,0)	0,3 (0,1-1,1)
Przewlekłe choroby układu oddechowego	5,1 (4,8-5,4)	1,2 (1,1-1,3)
Przewlekłe choroby serca	3,0 (2,9-3,1)	1,4 (1,3-1,5)
Przewlekłe choroby nerek	0,9 (0,8-0,9)	1,9 (1,7-2,2)
Przewlekłe choroby wątroby	7,2 (6,2-8,3)	2,8 (2,1-3,7)
Cukrzyca	2,3 (2,2-2,5)	1,0 (0,9-1,1)
Immunosupresja	11,7 (11,0-12,4)	1,0 (0,9-1,2)
Zakażenie wirusem HIV	5,3 (1,3-21,3)	-

Według aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na 2022 rok, szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane, a więc nie są finansowane z budżetu Ministra Zdrowia, w populacji:

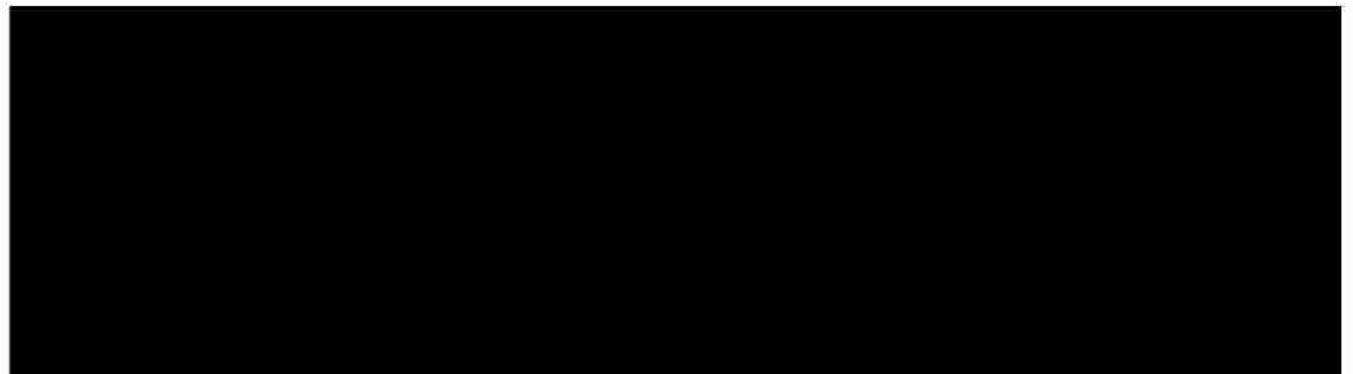
- dzieci zdrowych, które nie były wcześniej szczepione,
- dzieci i osób dorosłych z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą,
- dzieci i osób dorosłych z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym,

- dzieci i osób dorosłych z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią,
- dzieci i osób dorosłych z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem wirusem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlektą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim,
- osób uzależnionych od alkoholu, palących papierosy (PSO 2022).

### 2.1.3.6 Dystrybucja grup ryzyka zakażenia pneumokokami [REDACTED]

Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zakażenia pneumokokami powszechnie występują w populacji osób dorosłych, [REDACTED]. Według danych AOTMiT w 2019 roku około [REDACTED] populacji [REDACTED] miało umiarkowane lub wysokie ryzyko choroby pneumokokowej (AOTMiT 2021). Nie odnaleziono innych polskich danych pozwalających na wiarygodne określenie odsetków pacjentów [REDACTED]. Stąd też do określenia tego odsetka wykorzystano dane z innych krajów z Europy, USA lub Australii<sup>1</sup>. Według odnalezionych badań europejskich odsetek osób z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem zakażenia pneumokokami [REDACTED] (Ryc. 2).

Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie badań przeprowadzonych na terenie Europy (opracowanie własne).



## 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.1.4.1 Dane europejskie i światowe

#### 2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów *S. pneumoniae* oraz częstość występowania zakażeń pneumokokowych

Zakażenia *S. pneumoniae* występują najczęściej w krajach rozwijających się, które zmagają się z ograniczonym dostępem do terapii, w tym do antybiotyków i szczepionek. Z powodu zakażeń pneumokokowych, każdego roku na świecie umiera ponad 1,5 miliona osób, w tym

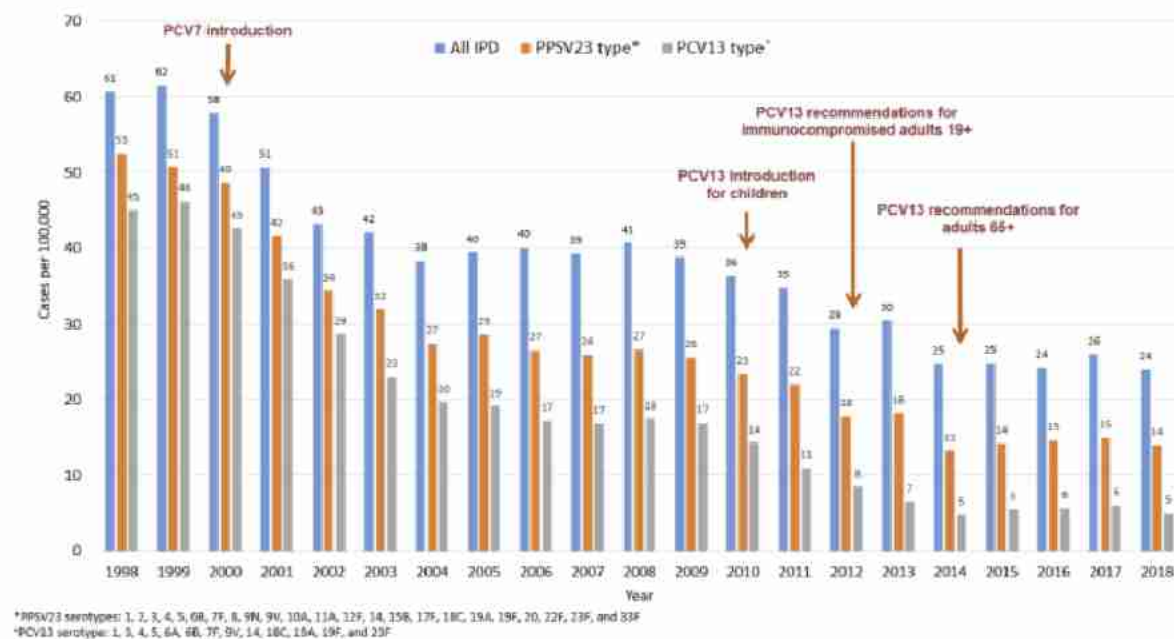
<sup>1</sup> Pominięto dane z Azji, Ameryki Południowej i Afryki z uwagi na znaczące różnice etniczne populacji co wpływa na różnice w chorobowości



1 milion w wyniku zapalenia płuc. W 2018 roku w Europie potwierdzono 24 663 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej - najczęściej u osób powyżej 65 lat oraz niemowląt do 1. roku życia (ECDC 2020).

Raport opublikowany przez Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) przedstawia skalę problemu związanego z zapadalnością na IChP w USA w różnych grupach wiekowych. W latach 1998 - 1999, w populacji dorosłych powyżej 65. roku życia, zapadalność na IChP bez względu na serotyp była na poziomie 61/100 000, z czego 40/100 000 dotyczyło zapadalności wywołanej serotypami zawartymi w szczepionce 7-walentnej (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F). Po wprowadzeniu na rynek szczepionki PCV7, liczba zachorowań na IChP spowodowaną serotypami zawartymi w PCV7 zmniejszyła się o 45%. W latach 2007 - 2008 zapadalność na IChP spowodowaną serotypami zawartymi w PCV13 wynosiła około 17/100 000, a w latach 2014 - 2015 spadła o 70% w związku z wprowadzeniem w 2010 roku szczepionki PCV13 do powszechnego szczepienia dzieci (CDC Manual, CDC Surveillance & Reporting). Rekomendacje szczepienia populacji osób w wieku  $\geq 19$  lat z zaburzeniami odporności oraz osób w wieku  $\geq 65$  lat wprowadzono odpowiednio w 2012 i 2014 roku. Ostatecznie zapadalność na IChP bez względu na serotyp w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat spadła do 24/100 tys. W 2018 roku (Ryc. 3). Szczepionka PPV23 dostępna była w Stanach Zjednoczonych od 1984 r. dla wszystkich osób dorosłych powyżej 65. r.ż. oraz dla dzieci powyżej 2. r.ż. z zaburzeniami odporności i chorobami towarzyszącymi. Spadek zachorowań na IChP w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat zaczęto obserwować dopiero po wprowadzeniu powszechnych szczepień dzieci za pomocą PCV7 i następnie PCV13, oraz po wprowadzeniu szczepień PCV13 u dorosłych (CDC Manual, CDC Surveillance & Reporting).

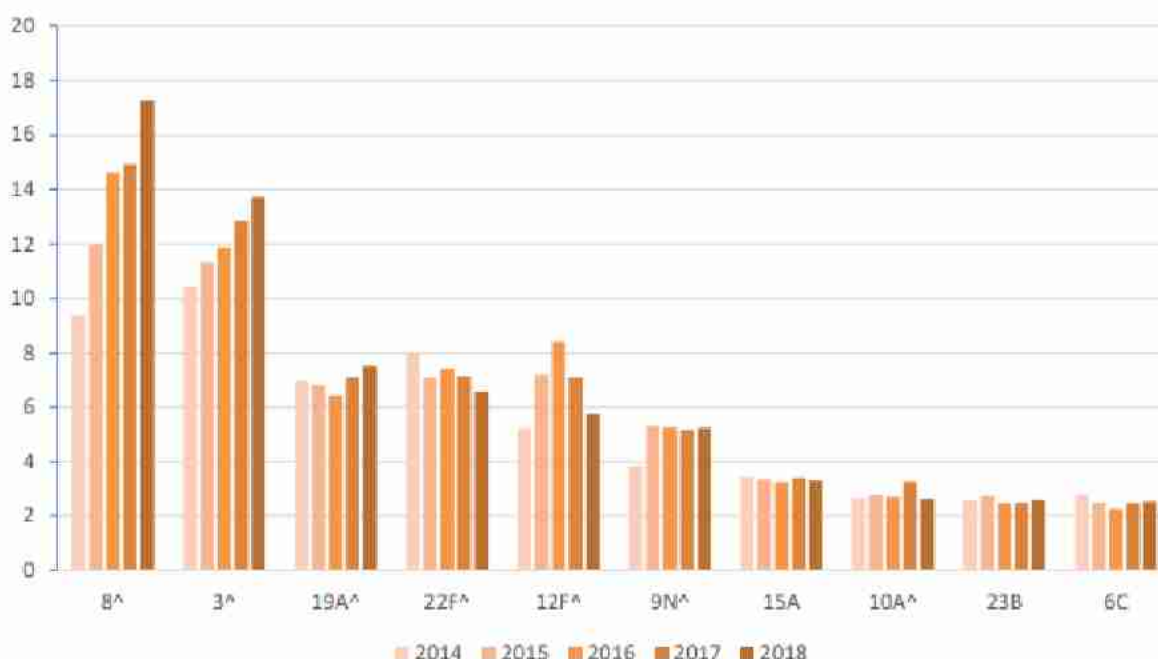
**Ryc. 3 Zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat w zależności od serotypu pneumokoka w Stanach Zjednoczonych w latach 1998 - 2018 (CDC Manual, CDC Surveillance & Reporting).**



European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) przedstawia w swoim raporcie dane dotyczące najczęściej występujących serotypów w różnych grupach wiekowych. ECDC

wymienia 10 serotypów *S. pneumoniae* będących najczęstszą przyczyną zachorowań: 8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B, 6C i 11A (uszerogowanie według malejącej częstości występowania; Ryc. 4). W 2018 r. serotypy 8 i 3 należały do najczęściej identyfikowanych serotypów powodujących IChP we wszystkich grupach wiekowych w krajach Unii Europejskiej/Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Również u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat, najczęstszymi serotypami wywołującymi IChP były serotypy 8 i 3 (Tab. 4). W odniesieniu do danych europejskich, tylko 2 z 10 najczęściej występujących serotypów wywołujących IChP znajdują się w szczepionce PCV13 (serotypy 3 i 19A). Pozostałe pięć serotypów (8, 22F, 12F, 10A i 11A), które zostały wymienione w 2018 roku przez ECDC jako najczęściej występujące w Europie, znajdują się w szczepionce PCV20. - W latach 2014 - 2018 u osób w wieku 65 lat i starszych, nastąpił spadek odsetka potwierdzonych przypadków IChP wywołanych przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A) z 35% do 29%. Odsetek potwierdzonych przypadków IChP wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce PPSV23 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) wahał się pomiędzy 67%, a 73%. Odsetek zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w szczepionce PPV23, których nie ma w PCV13 (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F i 33F) wzrósł z 34% w 2013 r. do 40% w 2018 roku. Dane dotyczące częstości występowania serotypów *S. pneumoniae* powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych, pochodzą z 21 krajów europejskich i nie uwzględniają danych z Polski (ECDC 2020).

Ryc. 4 Rozkład potwierdzonych przypadków IChP w zależności od serotypu w Europie w latach 2014 - 2018 (ECDC 2020).



Tab. 4. Odsetek pięciu najczęściej występujących serotypów *S. pneumoniae* w potwierdzonych przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej w Europie w 2018 roku w różnych grupach wiekowych (ECDC 2020).

Grupa wiekowa (lata)	<1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	$\geq 65$
	8 (11,0)	24F (12,2)	8 (10,0)	8 (32,5)	8 (28,0)	8 (21,5)	3 (14,7)
	10A (8,4)	3 (9,2)	19A (8,3)	12F (10,0)	3 (11,3)	3 (14,6)	8 (14,0)



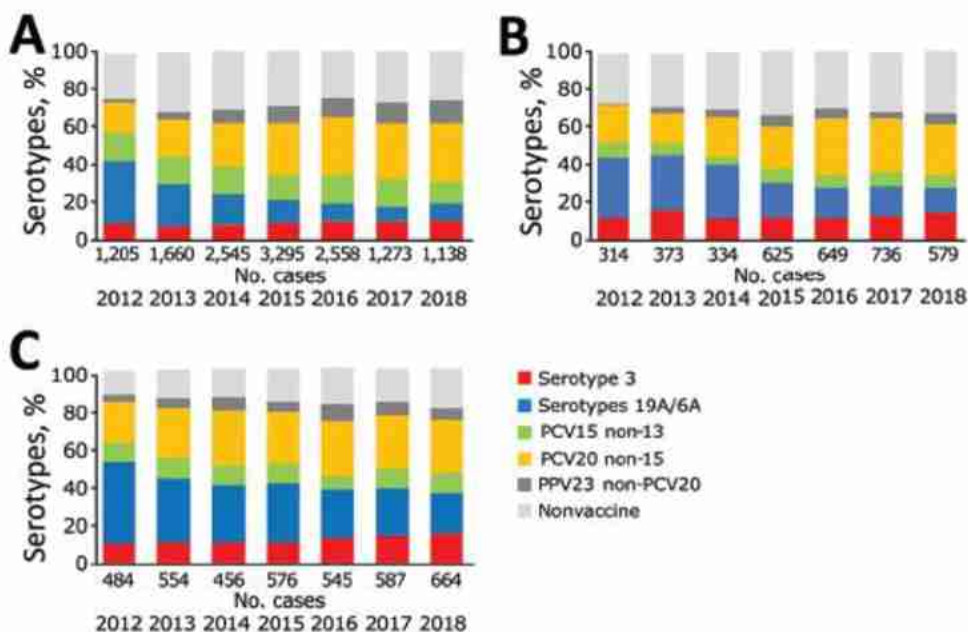
Serotyp (% wszystkich przypadków zakażeń w danej grupie wiekowej)	3 (7,6)	19A (8,4)	12F (7,5)	19A (8,7)	12F (9,5)	19A (7,2)	19A (7,6)
	19A (7,0)	12F (7,3)	23B (7,1)	3 (7,3)	19A (7,6)	12F (7,1)	22F (7,4)
	24F (6,5)	23B (7,3)	3 (5,0)	33F (4,7)	9N (4,5)	22F (6,4)	9N (5,4)

Dane zgromadzone w Niemczech w latach 2003 - 2018 wskazują, że po wprowadzeniu powszechnych szczepień za pomocą PCV13 wśród dzieci, liczba odnotowywanych przypadków IChP wywołanych serotypami szczepionkowymi w populacji dorosłych początkowo uległa zmniejszeniu. W latach 2013 - 2014, zapadalność na IChP wywołaną serotypami zawartymi w szczepionce PCV13, u dorosłych w wieku 60 lat i starszych, wyniosła 2,44/100 000. Od tego momentu liczba zgłoszonych przypadków IChP w tej grupie wiekowej stale rosła, by w latach 2017 - 2018 osiągnąć wartość równą 3,17/100 000, czyli 31% wszystkich zgłoszonych przypadków IChP u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. **W latach 2015 - 2018, serotypy 22F i 33F (zawarte w szczepionce PCV20) stanowiły 10,4% przypadków IChP odnotowanych u osób w wieku  $\geq 60$  lat. Pięć dodatkowych antygenów serotypów zawartych w szczepionce PCV20 (8, 10A, 11A, 12F i 15B) w porównaniu do PCV15, stanowiło dodatkowe 21,9% przypadków IChP u dorosłych w wieku  $\geq 60$  lat, podczas gdy 4 serotypy unikalne dla PPV23 (2, 9N, 17F i 20) stanowiły około 8,9% przypadków IChP w tej grupie wiekowej (van der Linden 2019).** Pokrycie serotypowe stanowi jeden z wielu czynników służących podjęciu finalnej decyzji odnośnie wyboru szczepionki. Wśród pozostałych czynników wymienić można m.in. typ oraz odnotowaną skuteczność preparatu, zarejestrowane wskazanie do stosowania, a także dostępność szczepionki.

W badaniu opublikowanym przez Hanquet i wsp. (2022), na podstawie danych z 13 ośrodków aktywnego nadzoru epidemiologicznego, oceniono wpływ powszechnych szczepień dzieci szczepionkami PCV10/PCV13 na zapadalność na IChP w populacji ogólnej. Aktywny nadzór epidemiologiczny prowadzono w ramach międzynarodowej sieci *Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network* (SplDnet), finansowanej przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, ang. *European Center for Disease Prevention and Control*). Dane pochodziły z 10 krajów europejskich z okresu pierwszych 8 lat trwania programów szczepień (2011 - 2018). W roku 2018, w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat, odnotowano wzrost częstości przypadków IChP spowodowanych serotypami niezawartymi w PCV13 o 84% w porównaniu z okresem, gdy stosowana była szczepionka 7-walentna (Prevenar®). Jak wskazują wyniki badania, stopniowy wzrost częstości występowania serotypów nieszczepionkowych przeciwdziałał spadkowi częstości serotypów szczepionkowych w badanym okresie. Taki trend obserwowano we wszystkich krajach objętych badaniem, bez względu na walentność szczepionki stosowanej do powszechnego szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom. U osób w wieku  $\geq 65$  lat, antygeny serotypów zawarte w szczepionkach PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F), PCV15 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F) i PCV20 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) w 2012 roku stanowiły odpowiednio 45%, 57% i 75% z 2 003 odnotowanych przypadków IChP w 2012 oraz 26% (PCV13), 36% (PCV15) i 65% (PCV20) z 2 481 odnotowanych przypadków IChP w 2018 roku. **Odsetek raportowanych przypadków IChP wywołanych antygenami serotypów zawartymi wyłącznie w szczepionce PCV20 (innymi niż w PCV13 tj. 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w okresie 2011 - 2018 wzrósł z 30% do 38% u osób w wieku  $>65$  lat ( $p < 0,001$ ; Tab. 5).** W 2018 roku, u osób w wieku  $>65$  lat, najczęściej raportowano występowanie serotypu 8 (17% wszystkich przypadków IChP) oraz 22F (7% wszystkich przypadków IChP). Serotyp 3 stanowił 9% wszystkich przypadków IChP i był najczęstszym serotypem wywołującym IChP u dzieci w wieku  $<5$  lat. U osób w wieku  $> 65$  lat stanowił 13%

wszystkich przypadków IChP i był drugim serotypem najczęściej wywołującym IChP. Autorzy oszacowali, że pokrycie serotypowe PCV20 w populacji ogólnej, dzięki dodatkowym siedmiu serotypom, jest większe o około 30-38% w porównaniu z PCV13. Z kolei szczepionki 15-waltna - o 10% (Hanquet 2022).

Ryc. 5. Odsetek przypadków IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe zawarte w szczepionkach PCV10, PCV13, PCV15 i PCV20 oraz serotyp 3 w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat w 13 ośrodkach sieci SpIDnet w 10 krajach europejskich w latach 2012 - 2018 (źródło: Hanquet 2022).



(A) ośrodki z krajów, gdzie w ramach powszechnych szczepień dzieci stosowana jest wyłącznie PCV13; (B) ośrodki w Hiszpanii, gdzie do powszechnych szczepień stosowano PCV13 z przerwami w badanym okresie; (C) ośrodki z krajów, gdzie w ramach powszechnych szczepień dzieci stosowana jest wyłącznie PCV10.

## 2.1.4.1.2 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową

### 2.1.4.1.2.1 Populacja ogólna

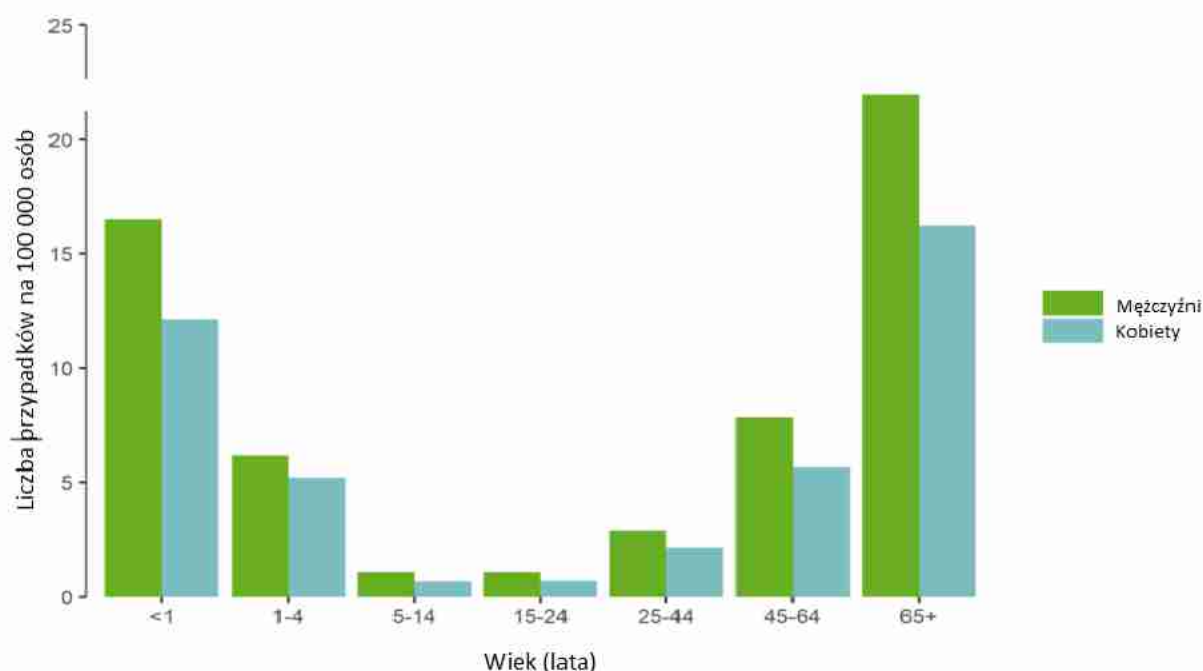
Raport opublikowany w 2020 roku przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), wymienia ponad 24 tysiące przypadków IChP potwierdzonych w Europie w 2018 roku. Dane pochodzące z lat 2014-2018 potwierdzają wzrost zapadalności na IChP. W 2018 roku odnotowano zapadalność wynoszącą 6,4/100 tys., w porównaniu do roku 2014, w którym wynosiła 4,8/100 tys. W 2018 roku, największa zapadalność na IChP została zaobserwowana w populacji dorosłych w wieku powyżej 65. roku życia lub starszych i wynosiła 18,7/100 tys. Raportowana zapadalność na IChP była wyższa u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych (Ryc. 6; ECDC 2020).

Na podstawie danych zebranych w Anglii i Walii w latach 2002 - 2009, określono zapadalność na IChP oraz wskaźnik śmiertelności związany z IChP w Anglii. Częstość występowania IChP wśród populacji w wieku  $\geq 65$  lat wynosiła 17,9/100 000 w porównaniu z 5,2/100 000 dla osób w wieku 16-64 lat. Brak czynników ryzyka wiązał się ze śmiertelnością równą 29,1% (Tab. 6; van Hoek 2012).



W przeprowadzonym w USA retrospektywnym badaniu kohortowym analizującym dane pochodzące z lat 2007 - 2010, porównane zostały wskaźniki zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową. W tabeli Tab. 7 przedstawione zostały współczynniki zapadalności na IChP w USA dla osób w wieku 65 lat i starszych. Zapadalność na IChP w populacji zdrowych pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat wyniosła 8,3/100 tys. (Shea 2014).

**Ryc. 6 Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 tys. mieszkańców Unii Europejskiej w zależności od wieku i płci (dane ECDC dla 2018 roku; ECDC 2020).**



Według danych z sieci aktywnego nadzoru epidemiologicznego SpIDNet w 2018 roku 13 badanych ośrodkach w Europie zgłoszono łącznie 17 302 przypadki IChP, w tym 9 410 u osób w wieku  $> 65$  lat. W latach 2011 - 2018 u dorosłych w wieku  $> 65$  lat, zapadalność na IChP uległa zmniejszeniu zarówno dla antygenów serotypów zawartych w szczepionkach PCV7, PCV10 i PCV13, jak i dla wszystkich badanych serotypów ogółem w porównaniu z okresem gdy do powszechnego szczepienia dzieci stosowano szczepionkę 7-walentną. Jednocześnie obserwowano stopniowy wzrost częstości IChP spowodowanej antygenami serotypów nie zawartych w PCV13, dodatkowymi antygenami serotypów zawartymi w szczepionce polisacharydowej PPSV23 i antygenami serotypów nie zawartymi w żadnej ze szczepionek (Tab. 5; Hanquet 2022).

**Tab. 5 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w zależności od serotypu u dorosłych w wieku  $>65$  lat w Europie w latach 2011 - 2018 (Hanquet 2022).**

Serotyp	IRR (95%CI)		
	2011	2014	2018
Wszystkie typy	0,86 (0,81-0,92)	0,78 (0,71-0,85)	0,93 (0,82-1,05)
PCV7	0,37 (0,29-0,47)	0,19 (0,13-0,27)	0,14 (0,09-0,20)
PCV10 (inne niż w PCV7 <sup>†</sup> )	0,90 (0,77-1,06)	0,44 (0,34-0,58)	0,09 (0,06-0,14)
PCV13 (inne niż w PCV10 <sup>‡</sup> )	1,02 (0,93-1,12)	0,73 (0,58-0,92)	0,97 (0,73-1,29)
Inne niż w PCV13	1,20 (1,09-1,34)	1,44 (1,34-1,55)	1,84 (1,69-2,00)

Serotyp	IRR (95%CI)		
	2011	2014	2018
PPSV23 (inne niż w PCV13†)	1,14 (0,97-1,35)	1,30 (1,20-1,41)	1,76 (1,61-1,92)

† serotypy 1, 5 i 7F;

‡ serotypy 3, 6A i 19A;

¶ serotypy 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F i 33F;

#### 2.1.4.1.2 Grupy ryzyka

Ryzyko rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej jest wyższe u osób z pewnymi towarzyszącymi chorobami przewlekłymi lub będących w grupach ryzyka w związku z paleniem tytoniu lub nadużywaniem alkoholu (Kyaw 2005). IChP niesie dwu- do dziesięciokrotnie większe ryzyko zgonu u dorosłych zmagających się z chorobami przewlekłymi w porównaniu do populacji zdrowej (van Hoek 2012).

Analiza danych zebranych w Anglii i Walii w latach 2002 - 2009 pozwoliła na określenie czynników ryzyka wpływających na rozwój IChP. Ponad 22 tysiące przeanalizowanych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej zostało powiązanych z danymi dotyczącymi hospitalizacji. W badanej populacji, 13% pacjentów miało jeden lub więcej czynnik ryzyka wystąpienia IChP, a spośród wszystkich pacjentów będących w grupie ryzyka, 59% z nich było w wieku 65 lat i starszych. Dorośli zakażeni wirusem HIV, z przewlekłymi chorobami wątroby i układu oddechowego oraz pacjenci z obniżoną odpornością mieli najwyższy wskaźnik zapadalności na IChP, wynoszący powyżej 90/100 000. Występowanie co najmniej jednego czynnika ryzyka wiązało się z 33% śmiertelnością osób z IChP, w porównaniu z osobami bez czynników. W tabeli poniżej (Tab. 6), przedstawiona została zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w zależności od czynnika ryzyka, a także wskaźnik śmiertelności przypadków związanych z IChP (van Hoek 2012).

**Tab. 6 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową oraz wskaźnik śmiertelności związany z IChP w Anglii, dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w zależności od występowania określonego czynnika ryzyka (van Hoek 2012).**

Czynnik ryzyka	Zapadalność/100 000	Wartość CFR
Brak ryzyka	17,9	29,1% (27,6-30,6%)
Jeden lub więcej czynnik ryzyka	48 (47-50)	33,0% (32,0-34,1%)
Asplenia	13 (9-18)	12,0% (4,2-30,0%)
Przewlekłe choroby układu oddechowego	91 (86-97)	32,9% (31,0-34,8%)
Przewlekłe choroby serca	54 (52-55)	36,2% (34,8-37,5%)
Przewlekłe choroby nerek	16 (14-16)	44,0% (40,9-47,1%)
Przewlekłe choroby wątroby	129 (111-149)	53,3% (46,3-60,1%)
Cukrzyca	41 (39-45)	29,0% (26,7-31,3%)
Immunosupresja	209 (197-222)	29,9% (27,8-32,1%)
Zakażenie wirusem HIV	95 (23-381)	0% (0-65,8%)

W przeprowadzonym w USA retrospektywnym badaniu kohortowym analizującym dane pochodzące z lat 2007 - 2010, porównane zostały wskaźniki zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową. Analiza została przeprowadzona dla osób zdrowych, osób dorosłych z chorobami współistniejącymi bez zaburzeń odporności oraz dla osób dorosłych z obniżoną odpornością (grupa wysokiego ryzyka). W poniższej tabeli (Tab. 7) przedstawione zostały



współczynniki zapadalności na IChP w USA dla osób w wieku 65 lat i starszych. Najwyższa zapadalność (ponad 110 przypadków na 100 tys.) dotyczyła chorych z niedoborem odporności, brakiem śledziony i chorobami hematologicznymi (Shea 2014).

**Tab. 7 Współczynnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w USA w latach 2007 - 2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w grupach ryzyka (Shea 2014).**

Grupa ryzyka	Inwazyjna choroba pneumokokowa
	Współczynnik zapadalności (/100 000 osób na rok)
Brak czynników ryzyka	8,3
Wrodzony niedobór odporności	118,1
Brak śledziony (funkcjonalny lub anatomiczny)	116,3
Choroby hematologiczne dotyczące białych krwinek	110,9
Implant ślimakowy	87,4
Przewlekła choroba wątroby	53,4
Przewlekła choroba płuc	51,1
Przewlekła choroba nerek	50,0
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe/drgawki	38,1
Leczenie immunosupresyjne	36,4
Palenie papierosów	34,9
Astma	34,2
Reumatoidalne zapalenie stawów/choroba Crohna/toczeń	33,3
HIV	27,4
Przewlekła choroba serca	26,6
Cukrzyca	21,1
Przewlekła stosowanie doustnych leków steroidowych	15,2

Dostępne badania jednoznacznie wskazują, że osoby w wieku powyżej 65 lat i starsze, ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi, są bardziej narażone na zachorowanie na IChP w porównaniu do osób niebędących w grupach ryzyka.

### 2.1.4.1.3 Zapadalność na pneumokokowe zapalenie płuc

#### 2.1.4.1.3.1 Populacja ogólna

Pozaszpitalne zapalenie płuc jest wymieniane wśród najczęstszych przyczyn hospitalizacji. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w Europie wynosi od 1,7 do 11,6 /1000 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszane przypadki dotyczą populacji bardzo małych dzieci i osób starszych. **Odsetki hospitalizacji** z powodu PZP różnią się w zależności od kraju w Europie i wahają się w przedziale **od 20 do 50% przypadków**. Wśród osób starszych (w wieku  $\geq 65$  lat) współczynniki hospitalizacji PZP wynoszą od 900 do 2000/100 tys. pacjentolat (Shea 2014, Marston 1997, Jackson 2004, Jain 2015).

Odsetek przypadków PZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* raportowany w badaniach jest zróżnicowany i waha się od kilku do kilkudziesięciu procent. Mandell i wsp. (2000) przeprowadzili metaanalizę badań obserwacyjnych dotyczących hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wśród dorosłych, na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady,



Francji, Finlandii, Szwecji, Izraelu i Holandii w latach 1981 - 1992. **Odsetek pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, spowodowanych przez *S. pneumoniae*** wahał się pomiędzy badaniami od 5% do 55% i **średnio wyniósł 17,3%** (Mandell 2000). Na podstawie przeglądu systematycznego, do którego włączono 35 badań obserwacyjnych przeprowadzonych w krajach rozwiniętych, **średni odsetek PZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* wyniósł 27,3%** (95% CI: 23,9%; 31,1%) (Said 2013). Przeprowadzony w 2020 r. systematyczny przegląd badań wykazał, że w erze współczesnej (~1999 - 2020), wśród przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc, w których określono etiologię, szacunkowo 33% - 50% przypadków było spowodowanych przez *S. pneumoniae* (Shoar 2020).

W przeprowadzonym w USA retrospektywnym badaniu kohortowym, analizującym dane pochodzące z lat 2007 - 2010, porównane zostały wskaźniki zachorowań na pneumokokowe zapalenia płuc. Wskaźnik zapadalności na zapalenia płuc wśród osób zdrowych był wyższy dla badanych w wieku 65 lat i starszych i wynosił 1874/100 000 w porównaniu do 363/100 000 dla osób w wieku 18 - 49 lat. Częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc rosta wraz z wiekiem (Shea 2014). Przegląd badań przeprowadzany przez Torres i wsp. (2018), pozwolił zidentyfikować częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc wśród dorosłych w Europie. Częstość występowania zapaleń płuc, bez względu na etiologię, wynosiła 68 - 7000 na 100 000 mieszkańców, lecz różniła się w zależności od kraju oraz grupy wiekowej. Najwyższa zapadalność na zapalenie płuc, bez względu na etiologię, została odnotowana we Francji w latach 2011 - 2012, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (7000/100 000) (Torres 2018).

Zarówno w USA, jak i w Europie, PZP jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu infekcji (Gibson 2013, Sherpa 2005). Według danych GUS w 2019 roku w Polsce zapalenia płuc w populacji w wieku  $\geq 65$  lat stanowiło około 4% wszystkich zgonów (GUS 2021). Współczynnik śmiertelności z powodu PZP waha się w zakresie 1 - 48% i zależy od wieku, występowania chorób współistniejących oraz nasilenia choroby (Welte 2012, Gil-Prieto 2011). Raportowany w badaniach odsetek zgonów z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji osób starszych wynosi około 17% w populacji w wieku  $\geq 50$  oraz waha się w zakresie ok. 12 - 24% w populacji osób w wieku  $\geq 85$  lat (Griffin 2013, Gil-Prieto 2011). Ponadto wystąpienie PZP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rehospitalizacji z powodu ponownego epizodu zapalenia płuc. Według badania przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych u 9% osób z PZP w ciągu roku od pierwszego epizodu dochodzi do kolejnego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji (Ramirez 2017).

Dostępne dowody wskazują, że dodatkowe siedem antygenów serotypów zawartych w szczepionce PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie wchodzi w skład szczepionek PCV13 i PCV15, są odpowiedzialne za wzrost obciążenia pozaszpitalnym zapaleniem płuc. W Grecji, w badaniu przeprowadzonym wśród dorosłych w wieku  $\geq 19$  lat hospitalizowanych z powodu PZP (N = 482) stwierdzono, że 7,3%, 8,1% i 9,8% hospitalizowanych przypadków PZP było spowodowanych odpowiednio serotypami zawartymi w PCV13, PCV15 i PCV20. Wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat liczby te wynosiły 5,8%, 6,4% i 8,2% (Liapikou 2021). W badaniu CAPNETZ przeprowadzonym w Niemczech (N = 1130) w grupie osób w wieku  $\geq 65$  lat, PZP wywołane serotypami zawartymi w szczepionce PCV13 i PCV20 stanowiło odpowiednio 8,4% i 13,3% przypadków PZP (Bahrs 2021). W Hiszpanii, odsetek odnotowanych przypadków PZP wywołanych serotypami zawartymi w szczepionce PCV20 wynosił 21,3% wszystkich przypadków raportowanych wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat (Liapikou 2021a).

Zapalenie płuc ma duży wpływ na funkcjonowanie pacjentów oraz ich rodzin. Badania wskazują, że około 77% - 85% dorosłych pacjentów wymaga dodatkowej opieki przez średnio 14 - 28 dni po wystąpieniu epizodu PZP. U chorych aktywnych zawodowo, PZP wymaga zwolnienia lekarskiego, które wiąże się z zaprzestaniem świadczenia pracy przez średnio około 3 tygodnie (Wyrwich 2015, Pasquale 2019).

#### 2.1.4.1.3.2 Grupy ryzyka

W porównaniu do populacji ogólnej, wskaźnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc jest wyższy w grupie osób z chorobami współistniejącymi. W przeprowadzonym w Hiszpanii w latach 2002 - 2005 badaniu kohortowym, obserwowano ponad 11 tysięcy osób w wieku 65 lat lub starszych. Celem badania było określenie częstości występowania oraz etiologii i charakterystyki klinicznej pozaszpitalnego zapalenia płuc. Średnia zapadalność na PZP wynosiła 30,9/1000 wśród pacjentów z obniżoną odpornością. Najwyższą zapadalność obserwowano w grupach pacjentów z przewlekłą chorobą płuc (46,5/1000) oraz poddawanych długotrwałej terapii kortykosteroidami (40,1/1000). Najczęstszym patogenem odpowiadającym za zapalenie płuc był *Streptococcus pneumoniae*, który stanowił 49,3% przypadków. W tabeli poniżej (Tab. 8) przedstawione zostały współczynniki zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc u dorosłych powyżej 65. roku życia, którym towarzyszą choroby współistniejące (Vila-Corcoles 2009).

W innym prospektywnym badaniu kohortowym obejmującym ponad 2 miliony pacjentów, oceniona została częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Do badania włączeni zostali pacjenci w wieku 50 lat i starsi, dla których został oceniony wpływ chorób współistniejących na ryzyko rozwoju zapalenia płuc. Wskaźnik zachorowalności (IR) na pneumokokowe zapalenia płuc wymagające hospitalizacji wyniósł 82,8/100 000 osób/rok. Maksymalny IR (na 100 000 osób/rok) wystąpił u osób z chorobami układu krwiotwórczego (837,4), niedoborem odporności (709,2), zakażeniem wirusem HIV (474,7), ciężką chorobą nerek (407,5) i przewlekłą chorobą płuc (305,7) (Vila-Corcoles 2009).

**Tab. 8 Współczynnik zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc, bez względu na etiologię, w Hiszpanii w latach 2002 - 2005, wśród osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka (Vila-Corcoles 2009).**

Grupa ryzyka	Współczynnik zapadalności (/1 000 osób na rok)
Przewlekła choroba serca	46,5
Terapia kortykosteroidami	40,1
Przewlekła choroba wątroby	31,3
Obniżona odporność	30,9
Nowotwór	29,2
Przewlekła choroba nerek	27,2
Przewlekła choroba płuc	25,5
Palenie papierosów	20,7
Cukrzyca	15,0
Pacjenci immunokompetentni	11,6
Pacjenci z zaburzeniami odporności	30,9

W przeprowadzonym w USA retrospektywnym badaniu kohortowym, analizującym dane pochodzące z lat 2007 - 2010, porównane zostały wskaźniki zachorowań na pneumokokowe



zapalenia płuc. Analiza została przeprowadzona dla osób zdrowych, osób dorosłych z chorobami współistniejącymi (grupa ryzyka) oraz dla osób dorosłych z obniżoną odpornością (grupa wysokiego ryzyka). Odsetek występujących zapaleń płuc był wyższy dla osób z grup ryzyka we wszystkich grupach wiekowych. W poniższej tabeli (Tab. 9) przedstawione zostały współczynniki zapadalności na pneumokokowe zapalenia płuc w USA dla osób w wieku 65 lat i starszych (Shea 2014).

**Tab. 9 Współczynnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc w USA w latach 2007 - 2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka (Shea 2014).**

Grupa ryzyka	Pneumokokowe zapalenie płuc
	Współczynnik zapadalności (/100 000 osób na rok)
Brak śledzony	710
Wrodzony niedobór odporności	632
Choroby hematologiczne związane z białymi krwinkami	565
Przewlekła choroba płuc	516
Przewlekła choroba nerek	438
Astma	398
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe /drgawki	330
HIV	329
Przewlekła choroba wątroby	287
Leczenie immunosupresyjne	278
Reumatoidalne zapalenie stawów /choroba Crohna /toczeń	266
Palenie papierosów	264
Implant ślimakowy	262
Przewlekła choroba serca	254
Cukrzyca	187
Przewlekła stosowanie doustnych leków steroidowych	128

Przegląd badań przeprowadzany przez Torres i wsp. (2018), pozwolił zidentyfikować częstość występowania pneumokokowego zapalenie płuc wśród dorosłych w Europie. Pacjenci ze współtowarzyszącymi chorobami przewlekłymi wykazywali najwyższe wskaźniki zapadalności na zapalenie płuc, z czego najwyższą odnotowano u pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych w wieku > 14 lat (52 200/100 000). Najwyższa częstość hospitalizacji z powodu PZP odnotowana została w Wielkiej Brytanii, wśród mężczyzn w wieku ≥ 65 lat, chorych na cukrzycę typu 2 (1 070/100 000) (Torres 2018).

Pozaszpitalne zapalenie płuc wpływa na wystąpienie pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że poważna infekcja dróg oddechowych wiąże się z od 2- do 8-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 30 dni od zakażenia (Corrales-Medina 2010, Corrales-Medina 2015). W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Szwecji wykazano, że posocznica lub poważne zapalenie płuc zwiększa długoterminowe ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u dorosłych w wieku ≥ 18 lat. Wykazano, że w okresie do roku od hospitalizacji z powodu posocznicy/PZP, ryzyko wystąpienia CVD wzrasta ponad 6-krotnie (HR=6,33; 95% CI: 5,65;

7,09). W ciągu kolejnych lat ryzyko wystąpienia CVD pozostawało nadal podwyższone (HR=2,59 w 2 roku, HR=1,96 w 5 roku) (Bergh 2017).

Pozaszpitalne zapalenie płuc stanowi poważne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Według retrospektywnego badania przeprowadzonego w 10 krajach, w tym 9 europejskich, średni czas hospitalizacji osób w wieku  $\geq 18$  lat wyniósł 12,6 dnia, a około 14% pacjentów wymagało przyjęcia na oddziały intensywnej opieki medycznej. U pacjentów z chorobami współistniejącymi takimi jak choroby układu oddechowego, cukrzyca czy zastoinowa niewydolność serca, czas hospitalizacji wyniósł średnio 13,3 dnia w porównaniu do 10 dni u pacjentów bez tych schorzeń. Pacjenci z zaburzeniem odporności/immunosupresją hospitalizowani byli z powodu PZP przed średnio 16 dni (Ostermann 2014).

Wystąpienie PZP zwiększa ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej (Bornheimer 2017). Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że czas powrotu do stanu zdrowia sprzed wystąpienia PZP jest najdłuższy zarówno wśród pacjentów ogółem w wieku  $\geq 50$  lat, jak i podgrupy chorych w wieku 65+, w przypadku pacjentów z przewlekłą rozedmą płuc (odpowiednio 60 dni i 41,2 dni), POChP w grupie wszystkich chorych (52 dni) i przewlekłego zapalenia oskrzeli w populacji 65+ (40,5 dnia), a najkrótszy w przypadku pacjentów z cukrzycą (18 dni) w ogólnej populacji i z chorobą serca (12,1 dni) w populacji 65+ (Tab. 10; Wyrwich 2015).

**Tab. 10. Liczba dni powrotu do wyjściowego stanu zdrowia sprzed epizodu PZP, w zależności od choroby współistniejącej (Wyrwich 2015).**

Choroba współistniejąca	Odsetek pacjentów z pogorszeniem choroby podstawowej	Wszyscy pacjenci* Liczba dni do powrotu do stanu zdrowia sprzed epizodu PZP średnia; mediana (25-75 percentyl)	Pacjenci 65+ Liczba dni do powrotu do stanu zdrowia sprzed epizodu PZP średnia; mediana (25-75 percentyl)
Astma	23,0%	24,8; 14 (7-30)	29,1; 21 (14-30)
POChP	24,4%	52,4; 44 (7-89)	39,5; 14 (7-74)
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	12,2%	32,8; 18 (7-30)	40,5; 21 (7-60)
Przewlekła rozedma płuc	8,6%	60; 65 (7-89)	41,2; 18 (7-89)
Wysokie ciśnienie	20,1%	21,6; 14 (7-30)	19,0; 7 (7-21)
Choroba serca	5,9%	38,7; 29 (7-30)	12,1; 14 (7-21)
Cukrzyca	9,8%	18,0; 7 (7-21)	16,3; 7 (7-14)
Inne	8,5%	48,3; 21 (7-74)	37,9; 14 (7-74)

\* dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania, tj. w wieku  $\geq 50$  lat;

## 2.1.4.2 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce

### 2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce

Monitorowaniem zakażeń pneumokokowych w Polsce zajmują się trzy jednostki publiczne:

- Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej - Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (PZH),



- Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi w Głównym Inspektoracie Sanitarnym,
- Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) przy Zakładzie Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków.

Dwie pierwsze organizacje współdziałają przy tworzeniu dwutygodniowych i rocznych meldunków epidemiologicznych (dostępne na stronach WWW: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/index\\_mp.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/index_mp.html) oraz [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)). W poniższym raporcie wykorzystano informacje ze zbiorczych biuletynów rocznych zatytułowanych „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (Biuletyny PZH). Na stronach PZH dostępne są biuletyny z lat 1999 - 2020, przy czym informacje o zakażeniach pneumokokami zbierane są od 2005 roku. Ostatni z dostępnych biuletynów obejmuje dane z roku 2020 (n=576 przypadków IChP) (NIZP-PZH 2020).

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) został powołany decyzją Ministra Zdrowia 1 lutego 1997 roku (Skoczyńska 1999, Hryniewicz 2000). Ośrodek działa w obrębie Zakładu Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej Narodowego Instytutu Leków (dawniej Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego). Celem działania KOROUN jest monitorowanie pozaszpitalnych bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego i innych inwazyjnych zakażeń bakteryjnych nabytych poza szpitalem, w szczególności tych wywoływanych przez następujące gatunki bakteryjne:

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

Monitorowanie to odbywa się poprzez:

- zbieranie informacji na temat przypadków zachorowań i ich etiologii,
- identyfikację i wszechstronne opracowywanie izolatów bakteryjnych pochodzących z zakażeń inwazyjnych oraz materiałów klinicznych pobranych od chorych z podejrzeniem zakażeń inwazyjnych,
- typowanie serologiczne szczepów bakteryjnych,
- typowanie molekularne szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych dla celów epidemiologicznych,
- oznaczanie wrażliwości izolatów na antybiotyki i chemioterapeutyki mające znaczenie w leczeniu zakażeń oraz w eradykacji nosicielstwa,
- identyfikację mechanizmów oporności na leki,
- tworzenie i utrzymywanie kolekcji drobnoustrojów izolowanych z zakażeń (KOROUN).

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

- Ministerstwa Zdrowia,
- Głównego Inspektoratu Sanitarnego,



- Inspekcji Sanitarnej, zarówno krajowej jak i zagranicznej,
- klinicystów,
- Światowej Organizacji Zdrowia - WHO,
- Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób - ECDC,
- Unii Europejskiej,
- innych instytucji zajmujących się polityką zdrowotną (KOROUN).

Ponadto, KOROUN prowadzi:

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

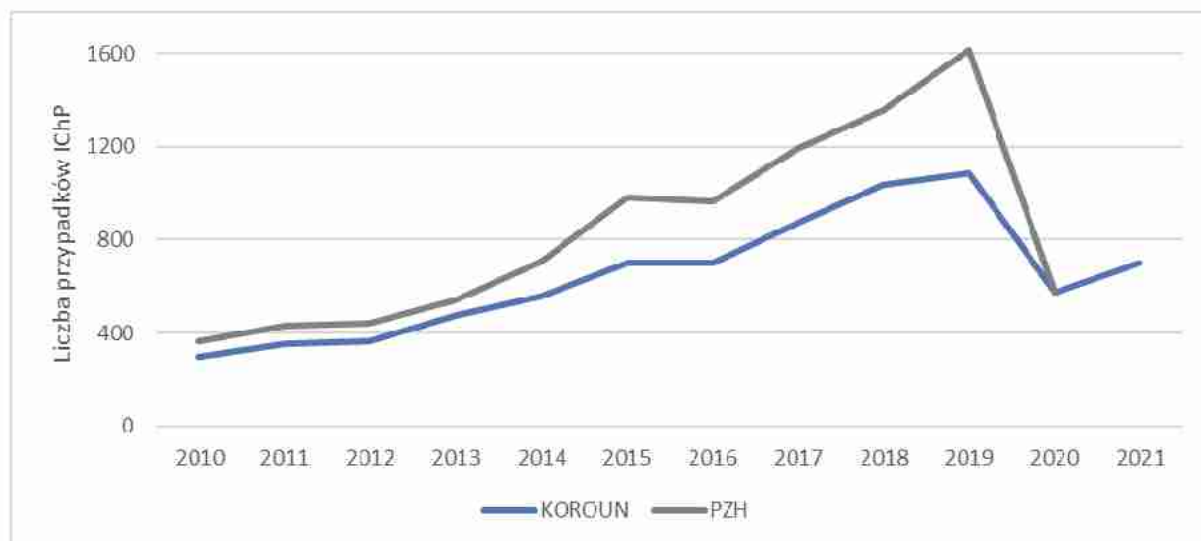
Na stronach KOROUN (<https://koroun.nil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/>) można odnaleźć raporty podsumowujące dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń pneumokokowych w Polsce i wyizolowanych serotypów od 2006 roku (KOROUN dane archiwalne). Ostatni dostępny raport został opublikowany 18.02.2022 i dotyczy przypadków IChP odnotowanych przez KOROUN w 2021 roku (N=699) (KOROUN 2021). Ogółem od 2010 roku KOROUN potwierdziło hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR) 7474 przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej.

Analizując polskie dane epidemiologiczne należy mieć na uwadze trwającą od 2020 roku pandemię COVID-19. Choroba wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2 (COVID-19) to choroba zakaźna. Pierwsze na świecie przypadki choroby zostały zgłoszone pod koniec 2019 roku (Wu 2020). W dniu 30.01.2020 r., WHO ogłosiło globalną pandemię, a pierwsze zakażenia w Polsce zostały odnotowane w marcu 2020 r. (WHO 2020). Spadek zachorowań na IChP (porównaj Ryc. 7) mógł być związany z wdrożeniem środków blokujących rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2, w tym środki dystansowania społecznego oraz powszechny obowiązek noszenia maseczek ochronnych (Amin-Chowdhury 2021). Podjęte na szeroką skalę działania w celu ograniczenia liczby zakażeń SARS-CoV-2 (izolacja, noszenie masek, stosowanie środków dezynfekcyjnych w przestrzeni publicznej) istotnie wpłynęły na ograniczenie również innych chorób zakaźnych, przenoszonych drogą kropelkową. Wobec powyższego dane z 2020 i 2021 roku mogą nie być w pełni reprezentatywne.

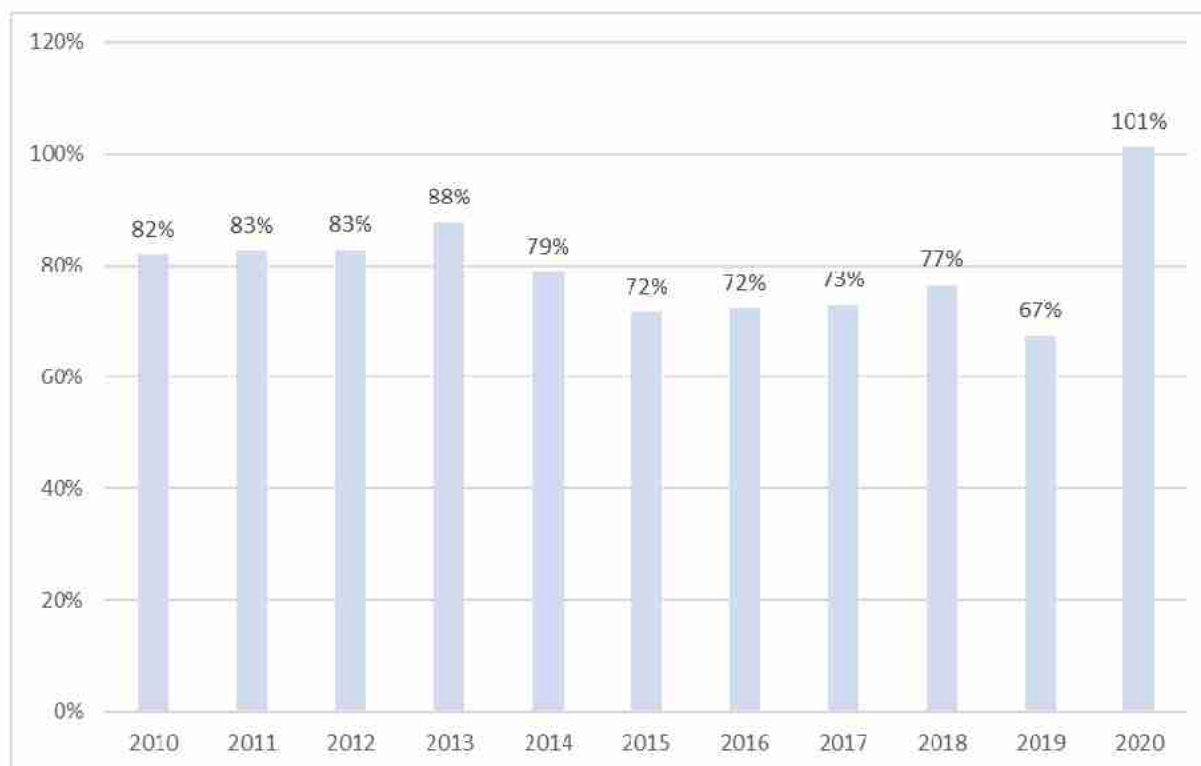
W 2020 roku KOROUN odnotowało spadek przypadków IChP względem roku 2019. W związku z tym w poglądowo zaprezentowano dane pochodzące z 2019 roku, które nie zostały zaburzone przez pojawienie się pandemii COVID-19 (Aneks 8.3). Dane te wskazują na stały wzrost liczby odnotowywanych przypadków IChP na przestrzeni lat 2010 - 2019. W 2019 r. wykrywalność IChP oraz śmiertelność z powodu IChP była najwyższa w grupie osób w wieku 65+, a tendencja ta nie została zaburzona przez pojawienie się pandemii COVID-19.

Monitoring zakażeń pneumokokowych prowadzony przez PZH oraz KOROUN jest z roku na rok coraz bardziej szczelny. Obie instytucje zbierają informacje o coraz większej liczbie przypadków IChP (Ryc. 7). PZH ogranicza się do odnotowywania przypadków, podczas gdy KOROUN zbiera izolaty szczepów chorobotwórczych pneumokoka i przeprowadza serotypowanie. Średnio ok. 80%-tom (zakres od 70% do 86%) przypadków odnotowywanych przez PZH towarzyszą izolaty bakteryjne, które poddawane są badaniom mikrobiologicznym przez KOROUN (Ryc. 8).

**Ryc. 7 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010 - 2021 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).**



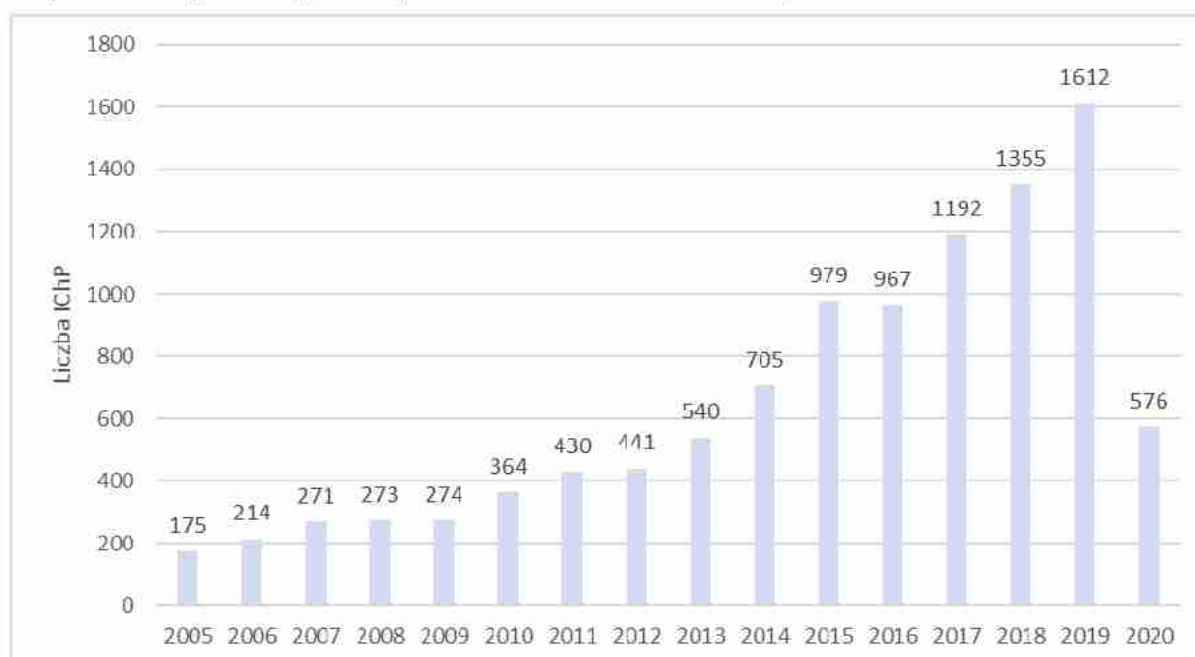
**Ryc. 8 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010 - 2020 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).**



## 2.1.4.2. Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce

W 2020 roku w Polsce, Państwowy Zakład Higieny - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego oraz Główny Inspektorat Sanitarny, odnotowały **576 przypadków IChP** (Ryc. 9). Dane pochodzące z 2020 r. wskazują na nagły spadek liczby przypadków IChP, w związku z pojawieniem się pandemii COVID-19. Ostatnie dane, na które nie miała wpływu pandemia pochodzą z 2019 roku. Wskazują one na stały wzrost liczby przypadków IChP, który w 2019 r. osiągnął wartość 1612 (NIZP-PZH 2020). Dane pochodzące z 2019 roku przedstawiono w rozdziale 8.3.

**Ryc. 9 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005 - 2020 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).**

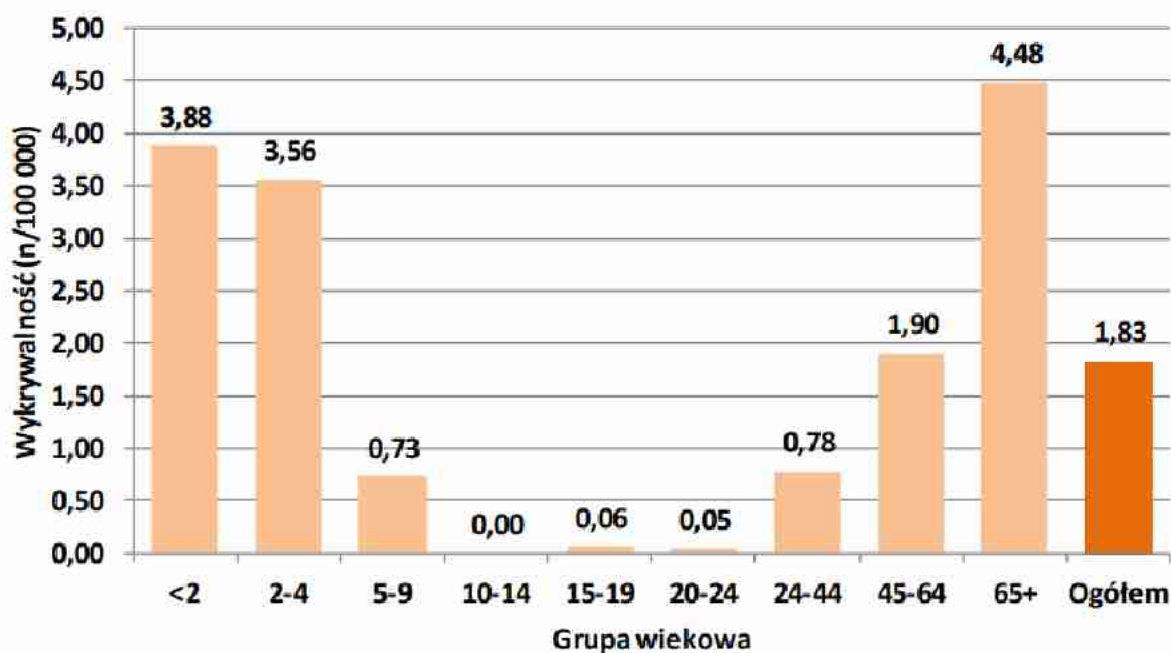


Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 583 chorych w 2020 r. i 699 chorych w 2021 r.** (Ryc. 7; KOROUN 2021).

Wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat** (4,48/100 000, Ryc. 10).

Wykrywalność IChP przez KOROUN w grupie wiekowej 65+ rosta na przestrzeni lat z 4,76/100 000 w 2016 roku, poprzez 6,55/100 000 w 2017 roku do 7,01/100 000 w 2018 roku, aby w 2019 roku odnotować spadek wykrywalności IChP wynoszący 6,91/100 000 (odpowiednio: KOROUN 2016, KOROUN 2017, KOROUN 2018, KOROUN 2019). W 2020 roku wykrywalność IChP spadła do wartości równej 3,90/100 000 (KOROUN 2020). W 2021 roku w grupie pacjentów w wieku 65+ **teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV13 - 60,7% i PCV20 - 76,4%** (313/676 odnotowanych przypadków IChP o określonych serotypach *S. pneumoniae*).

Ryc. 10 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2021 roku (n=699, dla 14 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 5).



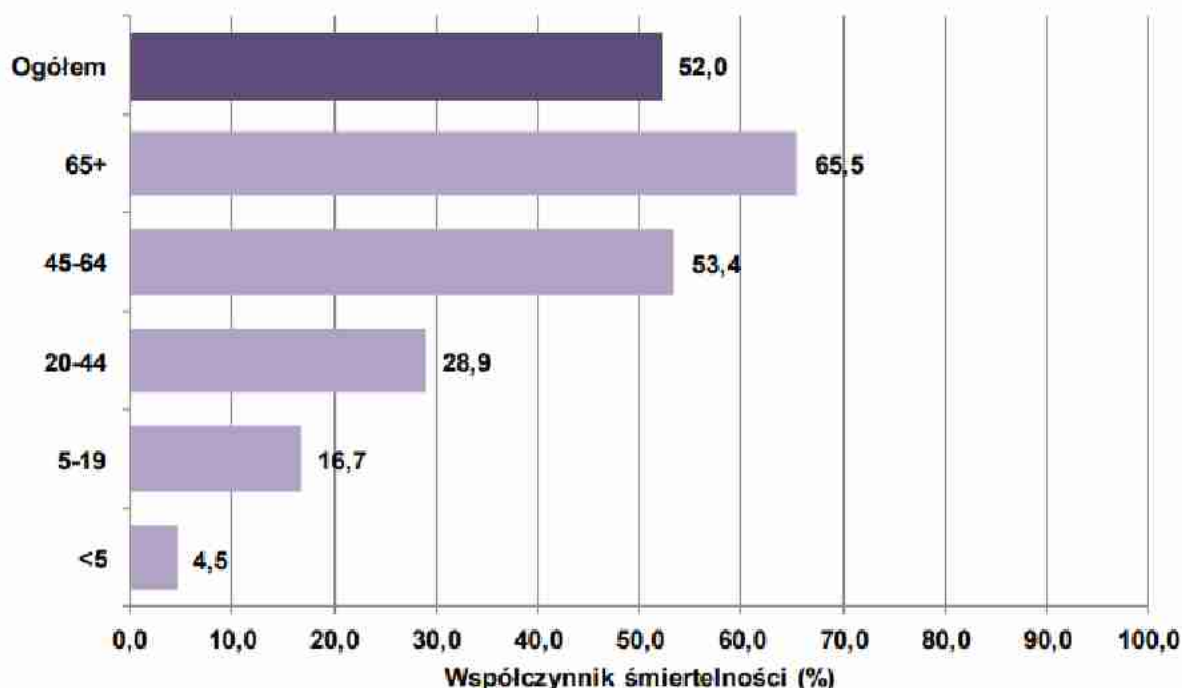
#### 2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce

Według danych KOROUN, w 2021 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=342/699, 48,9%), zmarło 52,0% pacjentów (czyli 178 osób). Najwyższą śmiertelność, na poziomie 65,5%, odnotowano u pacjentów w wieku 65 i więcej lat (Ryc. 11).

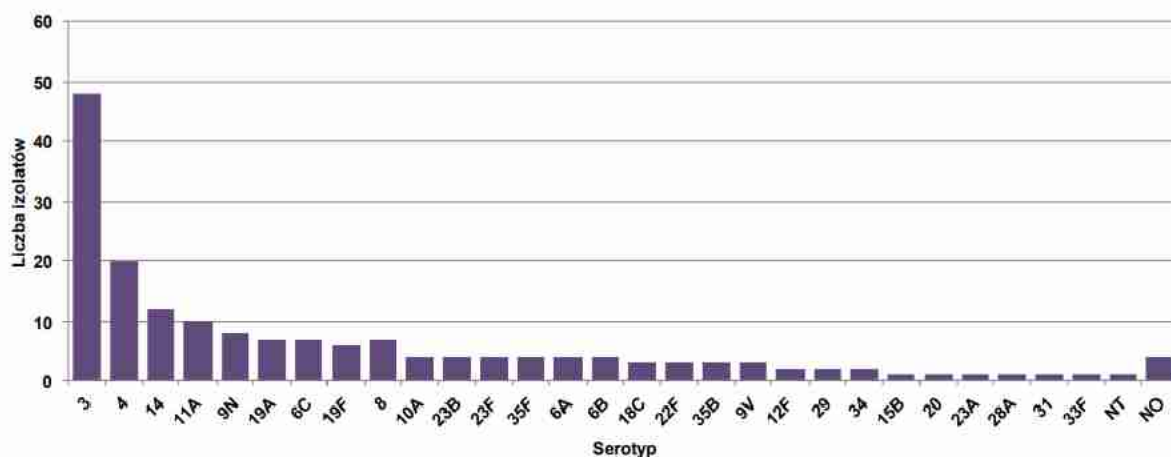
Przewidywane pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów w Polsce w 2021 roku wyniosło: PCV13 - 63,8% (111/174 zgonów) i PCV20 - 79,9% (139/174 zgonów). Serotypy będące najczęściej przyczyną zgonów we wszystkich grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 12.



Ryc. 11 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2021 (zakażenia ze znanym zejściem, n=342/699; 48,9%) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 18).



Ryc. 12 Serotypy izolatów *S. pneumoniae* odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2021 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=178) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 19).



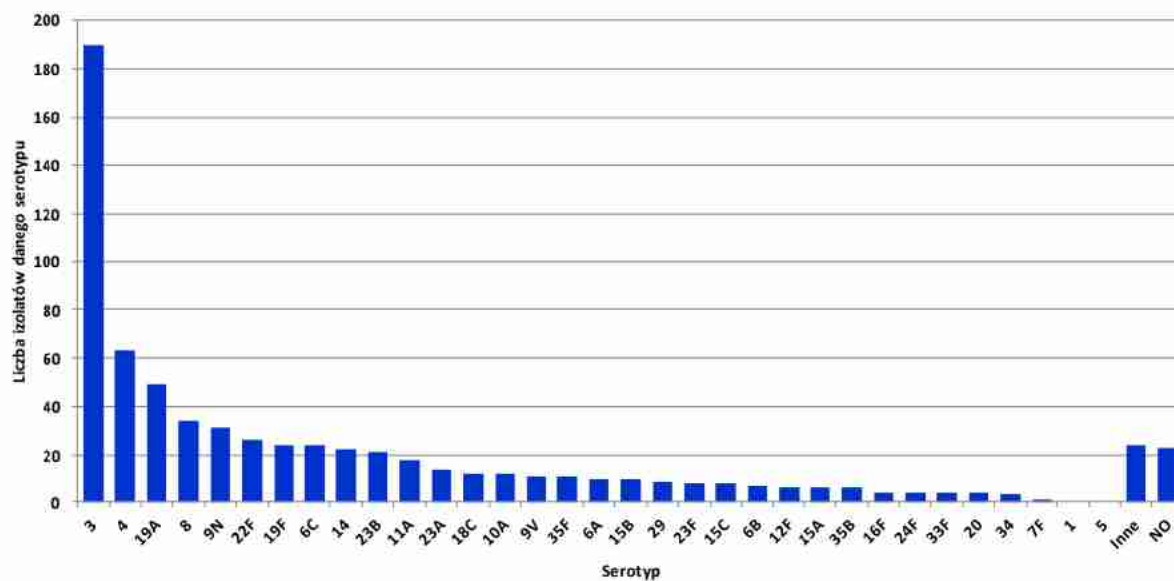
#### 2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN)

Rozkład serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za IChP we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2021 roku został przedstawiony na Ryc. 13 oraz w Tab. 11.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w Polsce w ogólnej populacji były: serotyp 3 (n=190), 4 (n=63) oraz 19A (n=49). Wymienione serotypy występują w szczepionce PCV13 i PCV20. [REDAKTOWANE]

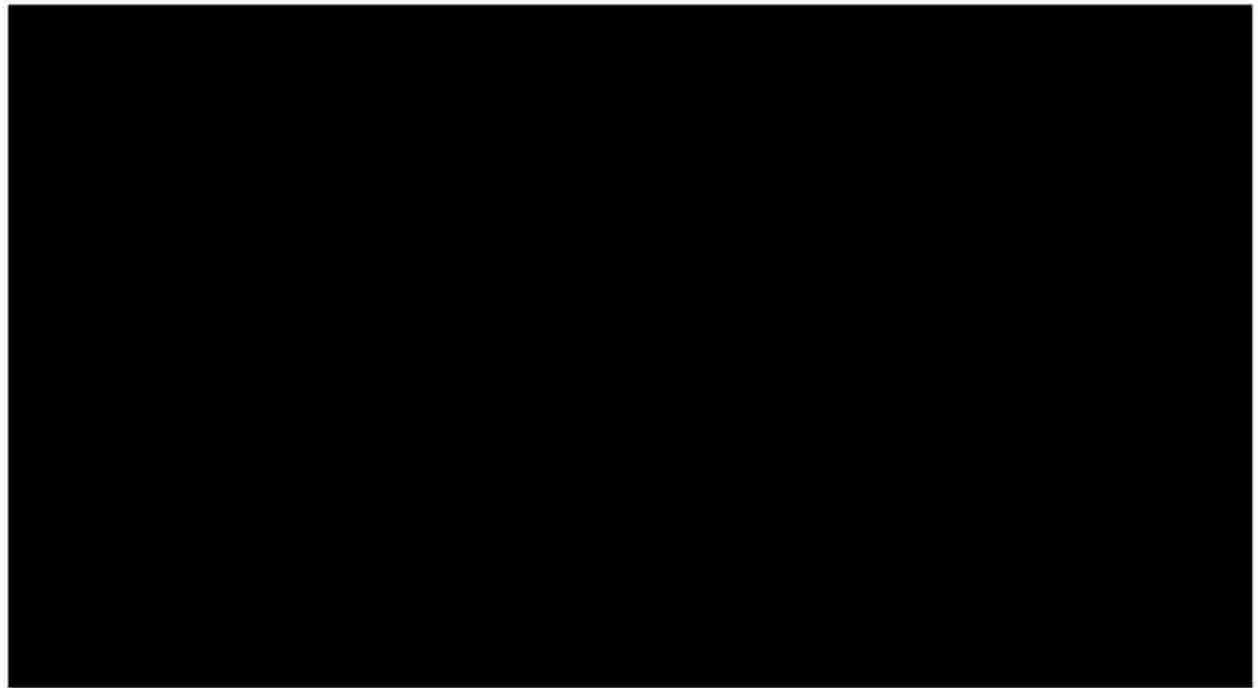


Ryc. 13 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2021 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=699; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 11).



Tab. 11 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2021 roku\* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 10).

[REDACTED TABLE CONTENT]



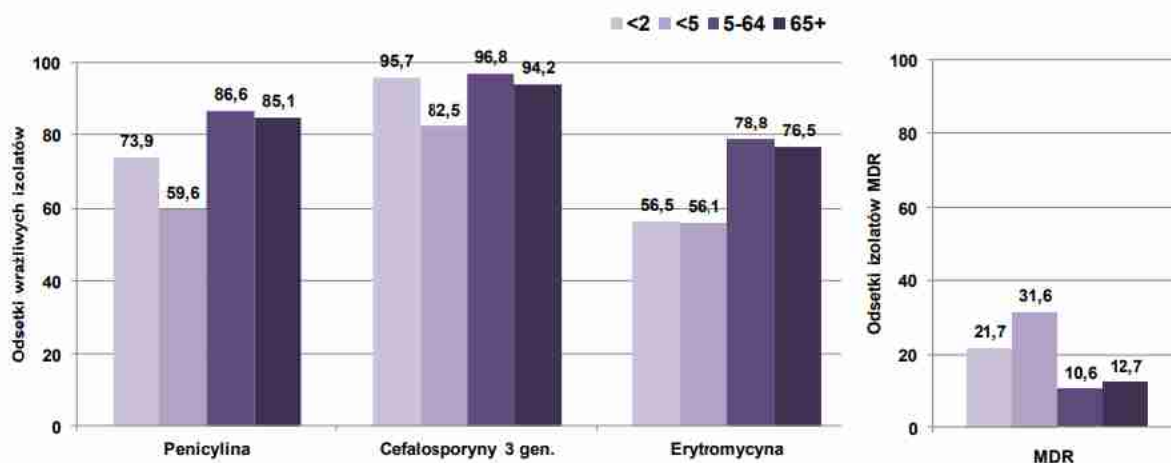
#### 2.1.4.2.5 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe

Szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2021 roku w Polsce:

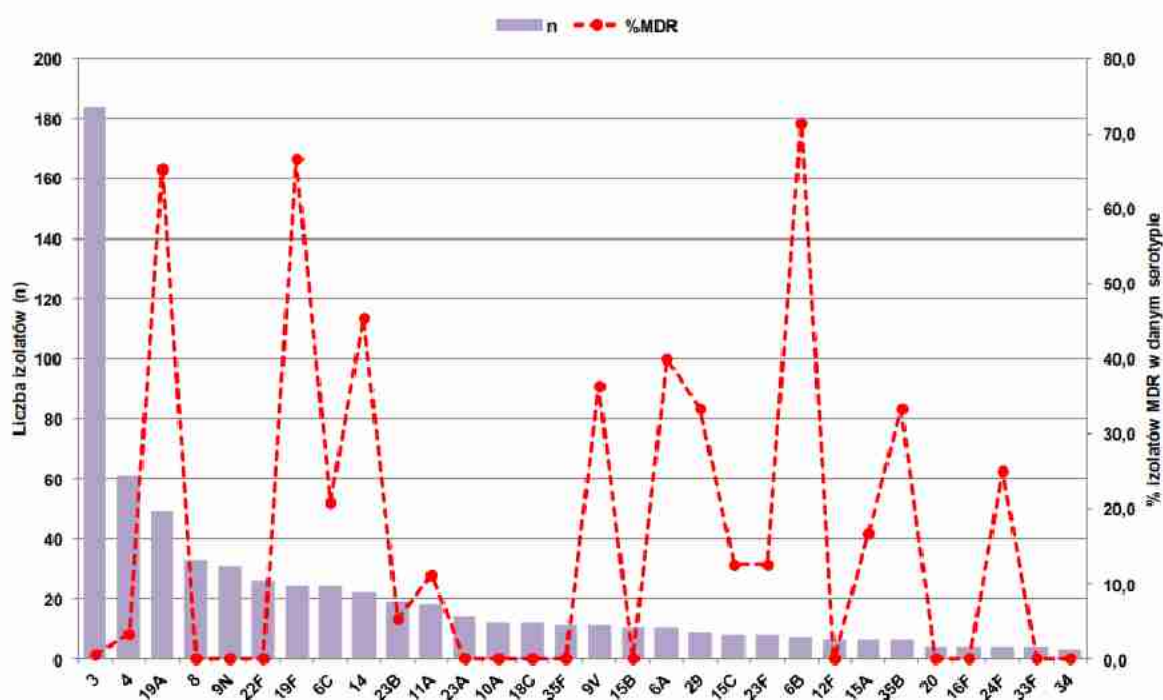
- 21,7% izolatów u dzieci do 2. r.ż.
- 31,6% izolatów u dzieci do 5. r.ż.
- 10,6% izolatów w populacji 5-64 r.ż.
- 12,7% izolatów w populacji 65+ (Ryc. 14).

Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **6B** (ponad 70% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków, Ryc. 15). Kolejnym serotypem o podobnie wysokiej wielolekooporności są serotypy 19F i 19A, stanowiące ponad 65% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków. Wszystkie trzy wymienione antygeny serotypów *S. pneumoniae* znajdują się w szczepionce przeciwko pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) oraz PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>).

Ryc. 14 Odsetki izolatów wrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2021 roku (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 20).



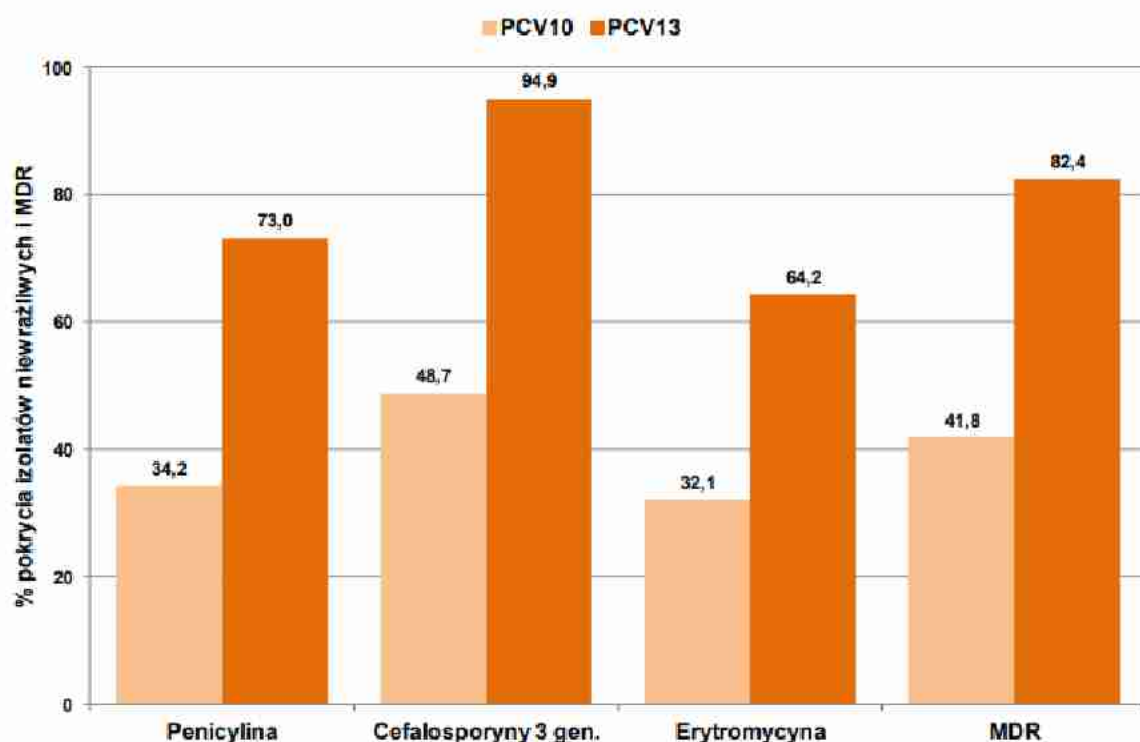
Ryc. 15 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu *S. pneumoniae* w Polsce w 2021 roku (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 21).



Przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* we wszystkich grupach wiekowych wyniosło w 2021 roku w Polsce 82,4% dla PCV13 (Ryc. 16).

Ryc. 16 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych,

niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2021 roku (n=662) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 22).



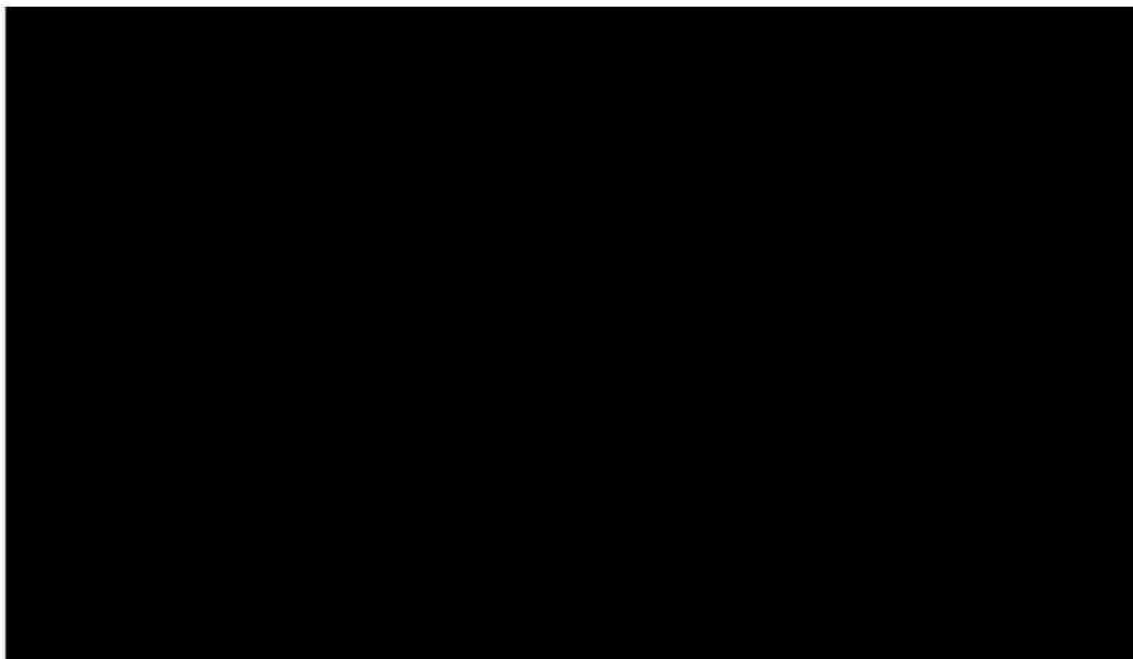
### 2.1.4.3 Pozaszpitalne zapalenia płuc w Polsce

#### 2.1.4.3.1 Dane PZH

Według danych NIZP-PZH, dotyczących chorobowości szpitalnej, liczba hospitalizacji ██████████ w roku 2019 z rozpoznaniem dotyczącym zapalenia płuc (kody ICD-10: J12-J18) wyniosła około ██████████. Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (kody ICD-10: J12 - J18) w populacji dorosłych była najwyższa w grupie w wieku  $\geq 65$  lat na przestrzeni lat 2012-2019 znajdowała się na poziomie ponad 600 przypadków/100 tys. (NIZP-PZH tabele wynikowe).



**Ryc. 17 Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (opracowanie własne na podstawie danych PZH i danych GUS; NIZP-PZH tabele wynikowe).**



### 2.1.4.3.2 Dane NFZ

W trybie dostępu do informacji publicznej pozyskano dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące rozpoznań zapaleń płuc w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), opieki szpitalnej, liczby zgonów, oraz rozpoznań dodatkowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc (Dane NFZ). Prośbę o udostępnienie ww. danych, przestaną do NFZ, przedstawiono w Aneksie.

#### 2.1.4.3.2.1 Zapalenia płuc leczone w ramach POZ

Według danych NFZ w roku 2019 w ramach POZ, z powodu zapaleń płuc leczonych było 604,3 tys. pacjentów. Wśród chorych dominowały zapalenia płuc wśród dzieci (36,4%), natomiast osoby w wieku 65 i więcej lat stanowiły 29,4% (n=177,5 tys.). W grupie [REDACTED] dominowały rozpoznania ICD-10 dotyczące niespecyficzných rozpoznań wg ICD-10:

- J18 - Zapalenie płuc wywołane nieokreślonym drobnoustrojem - 100,7 tys. (56,7%)
- J22 - Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych - 65,6 tys. (37,0%)

Zapalenie płuc wywołane paciorkowcami (*S. pneumoniae*; J13) rozpoznano u jedynie 232 pacjentów (0,1%).

Tak niski odsetek rozpoznań *S. pneumoniae* wynika z tego, iż rutynowo nie przeprowadza się diagnostyki mikrobiologicznej zapaleń płuc leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Według aktualnych wytycznych leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc, u chorych bez wskazań do hospitalizacji podejmowana jest próba leczenia antybiotykami pierwszego rzutu, bez wcześniejszego rozpoznania bakteriologicznego (Dane NFZ).

#### 2.1.4.3.2.2 Zapalenia płuc wymagające hospitalizacji

W 2019 roku, z powodu zapalenia płuc (grupy JGP D47, D48, D18 i D17) hospitalizowano 78,3 tys. pacjentów, w tym prawie 50% stanowiły osoby w wieku 65 i więcej lat (49,8%; ok. 39,0 tys. chorych), a blisko 1/3 osoby w wieku 75 i więcej lat (32,0%; 25,0 tys.). Udział poszczególnych jednorodnych grup pacjentów JGP) [REDACTED] przedstawiono

w Tab. 12. W obrębie grupy D47 - Zapalenia płuc z powikłaniami - 77,2% pacjentów stanowiły osoby [REDACTED]

**Tab. 12 Zestawienie danych o liczbie pacjentów [REDACTED], hospitalizowanych w ramach grup JGP dotyczących zapalenia płuc w roku 2019 (Dane NFZ).**

Nazwa grupy JGP	Liczba pacjentów	Odsetek
D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA	1 070	2,7%
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	19 400	49,8%
D47 ZAPALENIE PŁUC z PW	6 344	16,3%
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	12 145	31,2%
Łącznie	38 959	100,0%

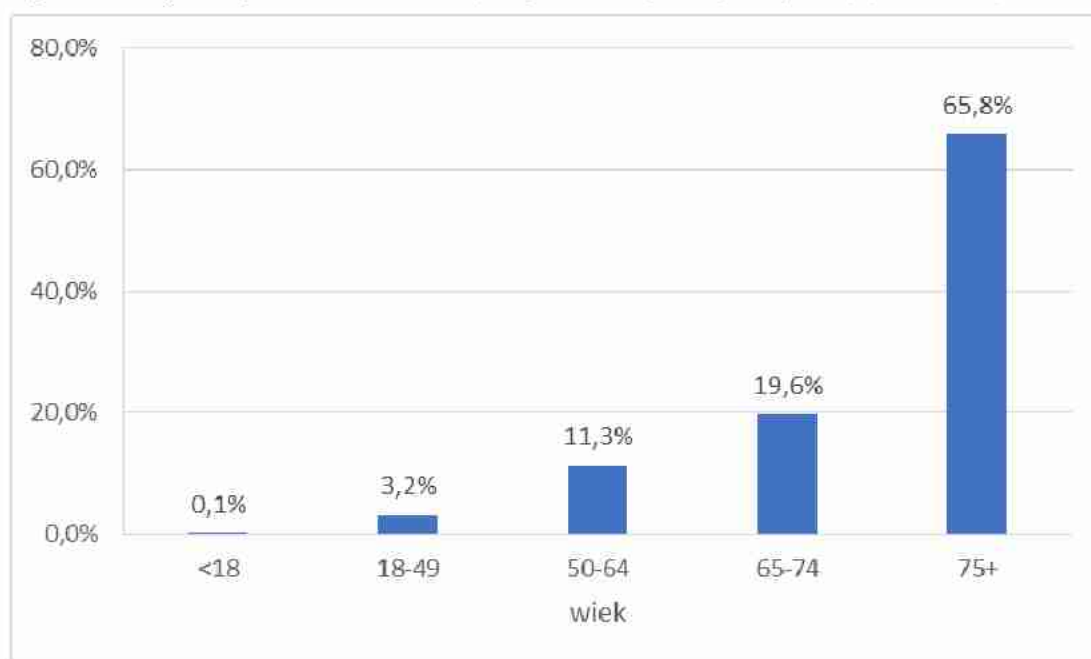
#### 2.1.4.3.2.3 Zgony wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc

Ogółem odnotowano 7 684 zgony wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc. Aż 85,4% (6 567/7 684) zgonów u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc odnotowano w starszych grupach wiekowych (65+) (Ryc. 18).

Oszacowana na podstawie danych NFZ w 2019 roku częstość zgonów wyniosła:

- 9,8% u wszystkich hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc,
- 18,3% u pacjentów, u których wystąpiły powikłania,
- 20,2% w grupie wiekowej 75+,
- 16,9% w grupie wiekowej 65+.

**Ryc. 18. Udział poszczególnych grup wiekowych w zgonach wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc w roku 2019 (kody JGP D17, D18, D47, D48) (Dane NFZ).**



#### 2.1.4.3.2.4 Etiologia zapalenia płuc

Według danych NFZ w 2019 roku w ramach grup JGP D47 i D48, pacjenci najczęściej hospitalizowani byli z powodu zapalenia płuc wywołanego nieokreślonym drobnoustrojem (ICD-10: J18; 81,6%), zapalenia płuc bakteryjnego niesklasyfikowanego gdzie indziej (J15; 12,9%) oraz nieokreślonego ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych (J22; 5,5%) (Tab. 13). W grupie JGP D18 (ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE) zidentyfikowano 141 przyczyn hospitalizacji (rozpoznań głównych). Pięć najczęstszych to:

- Zapalenie płuc bakteryjne niesklasyfikowane gdzie indziej (J15) - 71,1%,
- Wirusowe zapalenie płuc niesklasyfikowane gdzie indziej (J12) - 10,2%,
- Zapalenie płuc wywołane innymi drobnoustrojami niesklasyfikowane gdzie indziej (J16) - 8,5%,
- Grypa wywołana zidentyfikowanym wirusem (J10) - 2,8%,
- Zapalenie płuc wywołane paciorkowcami (*S. pneumoniae*) (J13) - 2,2% (n=965).

Tab. 13 Rozpoznania wg ICD-10 wśród pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP D47 i D48 w 2019 roku (Dane NFZ).

Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Odsetek hospitalizacji
<b>Grupa JGP: D47 ZAPALENIE PŁUC z PW</b>			
J15 - Zapalenie płuc bakteryjne niesklasyfikowane gdzie indziej	1 225	1 234	14,7%
J18 - Zapalenie płuc wywołane nieokreślonym drobnoustrojem	6 666	6 786	81,1%
J22 - Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych	345	349	4,2%
<b>SUMA</b>	<b>8 236</b>	<b>8 369</b>	<b>100,0%</b>
<b>Grupa JGP: D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW</b>			
J15 - Zapalenie płuc bakteryjne niesklasyfikowane gdzie indziej	2 900	2 921	12,1%
J18 - Zapalenie płuc wywołane nieokreślonym drobnoustrojem	19 377	19 755	82,0%
J22 - Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 408	1 424	5,9%
<b>SUMA</b>	<b>23 685</b>	<b>24 100</b>	<b>100,0%</b>

#### 2.1.4.3.2.5 Choroby współistniejące wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc

Choroby współistniejące u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc zidentyfikowano na podstawie rozpoznań głównych współistniejących dla świadczeń udzielonych w ciągu 365 dni poprzedzających hospitalizację z powodu zapalenia płuc (D47, D48 oraz D18). Zidentyfikowano ok. 690 chorób współistniejących wśród pacjentów [REDAKTOWANE]. Najczęściej występujące rozpoznania współistniejące dotyczyły chorób związanych z układem krążenia - samoistnego nadciśnienia (51%), niewydolności serca (29%), przewlekłej niewydolności serca (22%), miażdżycy (19%) oraz migotania i trzepotania przedsionków (18%). Ponadto u 23% hospitalizowanych pacjentów występowała cukrzyca insulinozależna, a u ok. 20% inna przewlekła zaporowa choroba płuc. Rozpoznania współistniejące wśród



hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w 2019, które wystąpiły z częstością > 10% przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Choroby współistniejące wśród pacjentów ██████████, hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w ramach grup JGP D18, D47 i D48 (n=37 889) w 2019 roku (opracowane własne na podstawie danych NFZ).**

Choroba współistniejąca	Liczba pacjentów	Odsetek
Samoistne (pierwotne) nadciśnienie	19 366	51,1%
Osoby stykające się ze służbą zdrowia w celu uzyskania konsultacji i porad innych niż sklasyfikowane gdzie indziej	11 933	31,5%
Niewydolność serca	10 954	28,9%
Cukrzyca insulinozależna	8 522	22,5%
Przewlekła choroba niedokrwienna serca	8 217	21,7%
Inna przewlekła zaporowa choroba płuc	7 419	19,6%
Miażdżyca	7 008	18,5%
Migotanie i trzepotanie przedsionków	6 976	18,4%
Zapalenie płuc wywołane nieokreślonym drobnoustrojem	6 965	18,4%
Obserwacja medyczna i ocena przypadków podejrzanych o chorobę lub stany podobne	6 946	18,3%
Ostre zakażenie górnych dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim lub nieokreślonym	6 446	17,0%
Ostre zapalenie oskrzeli	6 215	16,4%
Rozrost gruczołu krokowego	5 935	15,7%
Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca	5 182	13,7%
Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa	4 453	11,8%
Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie	4 339	11,5%
Ogólne badania lekarskie osób bez dolegliwości i rozpoznania choroby	4 318	11,4%
Następstwa chorób naczyń mózgowych	4 265	11,3%
Zwyrodnienia wielostawowe	4 253	11,2%
Zaburzenia oddychania	4 056	10,7%
Dychawica oskrzelowa	3 950	10,4%

### 2.1.4.3.3 Badania epidemiologiczne

Harat i wsp. (2016) w badaniu przeprowadzonym w gminie Chrzanów w latach 2010 - 2012 określono zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji dorosłych w wieku  $\geq 50$  lat na podstawie danych pochodzących z POZ i ośrodka szpitalnego. Badaniem objęto obszar zamieszkały przez ok. 46tys. osób w wieku  $\geq 50$  lat, będących w grupie ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, a do badania włączono około 5 tys. pacjentów z PZP. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku  $\geq 65$  lat oszacowano na około 19 na 1000 mieszkańców, z czego w populacji w wieku  $\geq 80$  lat na 23,8 na 1000 mieszk. Zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej dotyczyły około 11 - 12% przypadków w populacji w wieku  $\geq 65$  lat. Jak wskazują autorzy badania odsetek przypadków o etiologii pneumokokowej może być niższy ze względu na stosowanie antybiotyków u 25% pacjentów na krótko przed włączeniem do badania. Zgon wystąpił u 19 pacjentów (ok. 1,6 %) z pozaszpitalnym zapaleniem płuc - w populacji chorych w wieku  $\geq 65$  lat zmarło 5 osób (1,2%) (Harat 2016).

Tab. 15. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w gminie Chrzanów (na podst. Harat 2016).

Grupa wiekowa	Pozaszpitalne zapalenie płuc		Pozaszpitalne zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie	
	Zapadalność na 1000 mieszk.	Odsetek przypadków spowodowanych <i>S. pneumoniae</i>	Zapadalność na 1000 mieszk.	Odsetek przypadków spowodowanych <i>S. pneumoniae</i>
$\geq 65$ lat	19,13 (17,7-20,6)	12%	18,7 (17,3-20,1)	11%
65-69 lat	16,3 (13,8-19,0)	13%	15,8 (13,4-18,4)	11%
70-79 lat	18,6 (16,7-20,6)	10%	18,1 (16,3-20,2)	10%
$\geq 80$ lat	23,8 (20,6-27,3)	15%	23,4 (20,3-27,0)	15%

## 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Zakażenia pneumokokowe leczy się za pomocą antybiotyków (HPSC). Wśród najczęściej stosowanych wymienić można penicylinę, amoksycylinę, ampicylinę, cefazolin, cefepim, ceftriaksone, azytromycynę, fluorochinolony, wankomycynę, klindamycynę i wiele innych, jednak w ostatnich latach wiele pneumokoków nabyło oporności na niektóre antybiotyki, głównie na penicylinę (Żukowska 2020).

Zasadniczym celem leczenia choroby pneumokokowej jest leczenie przyczynowe, czyli eliminacja bakterii z organizmu. Decyzję o wprowadzeniu leczenia odpowiednim antybiotykiem podejmuje lekarz, w oparciu o aktualną sytuację epidemiologiczną w kraju, najczęściej występujące serotypy pneumokoków oraz ich wrażliwość na powszechnie stosowane antybiotyki. Przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu antybiotykoterapii, istotne jest wykonanie badania bakteriologicznego, które przeprowadzić można z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego czy wymazu z gardła (Szczepienie.pl). Jednak według aktualnych wytycznych leczenie zapalenia płuc rozpoczyna się od empirycznej antybiotykoterapii, a diagnostyka mikrobiologiczna jest zalecana w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego PZP wymagającego hospitalizacji (Hryniewicz 2017). Jeśli badanie mikrobiologiczne zostanie wykonane, otrzymany wynik pozwala na wprowadzenie leczenia celowanego. Jeśli wyizolowane pneumokoki są wrażliwe na stosowany antybiotyk i obserwowana jest poprawa kliniczna, należy kontynuować leczenie przez co najmniej 2 tygodnie. W przypadku braku wrażliwości pneumokoków na stosowany antybiotyk oraz niewystarczającej poprawy klinicznej, należy zmienić antybiotyk na odpowiedni pod względem wrażliwości bakterii. Leczenie zakażeń pneumokokowych nie ogranicza się wyłącznie do antybiotykoterapii, chory otrzymuje również leczenie objawowe. Podawane mogą być leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, regulujące procesy krzepnięcia krwi oraz tlen (Szczepienie.pl).

Na przestrzeni ostatnich lat, coraz częściej obserwowany jest wzrost oporności *S. pneumoniae* na antybiotyki, co prowadzi do trudności w leczeniu inwazyjnej choroby pneumokokowej. Dane pochodzące z KOROUN wskazują na wzrost oporności *S. pneumoniae* na penicylinę, a obserwowany wskaźnik oporności jest wyższy niż w Europie i Stanach Zjednoczonych. Dodatkowo wrażliwość pneumokoków izolowanych z dróg oddechowych na beta-laktamy jest jeszcze mniejsza. Istotny jest fakt, że oporność na antybiotyki obserwowana jest najczęściej w skrajnych grupach wiekowych (tj.  $<5$  lat i  $\geq 65$  lat) (Pawlik 2019).

W leczeniu pneumokokowego zapalenia płuc stosowana jest przede wszystkim penicylina lub amoksycylina. W przypadku łagodnego przebiegu choroby, terapia odbywa się w domu, a



chory przez 7 dni lub okres dłuższy o 3 dni niż czas trwania gorączki, otrzymuje antybiotyk. W przypadku ciężkiej postaci zapalenia płuc, leczenie odbywa się w szpitalu, początkowo antybiotykami dożylnymi. Wykonywane są również badania bakteriologiczne, a czas trwania terapii wynosi minimum 10 dni. Pneumokokowe zapalenie płuc może wiązać się z wystąpieniem powikłań, dlatego w trakcie terapii lub po jej zakończeniu należy zgłaszać pojawienie się kaszlu, duszności czy gorączki, a w ciągu 6 tygodni po zakończonym leczeniu zalecana jest kontrola radiologiczna (Witkiewicz).

Leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należy rozpocząć od pobrania materiału do badań mikrobiologicznych, które są pomocne w wyborze antybiotykoterapii celowanej. W leczeniu stosowana może być penicylina, ceftriakson lub cefotaksym. U pacjentów przejawiających reakcje alergiczne na penicylinę czy cefalosporynę zastosować można wankomycynę i/lub imipen. Wprowadzenie do terapii deksametazonu może wyraźnie poprawiać wyniki leczenia. Poza stosowaniem antybiotyków, zaleca się przyjmowanie kortykosteroidów, statyn i makrolidów wykazujących różnorodne działanie przeciwzapalne, jako terapii wspomagającej (Infection Disease Advisor).

## 2.1.6 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych [REDACTED]

Narastająca oporność *S. pneumoniae* na powszechnie stosowane antybiotyki stała się w ostatnich latach poważnym wyzwaniem. Zakażenie pneumokokami opornymi na antybiotyki prowadzi do ograniczenia możliwości terapeutycznych oraz zwiększenia ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, który może zakończyć się zgonem. W związku z tym istotne jest stosowanie skutecznych i bezpiecznych szczepień przeciw pneumokokom, które przyczynią się do ograniczenia występowania najbardziej niebezpiecznych szczepów bakterii.

Szczepionki przeciw pneumokokom dzielą się na polisacharydowe nieskoniugowane (w skrócie: polisacharydowe) oraz polisacharydowe skoniugowane (w skrócie: skoniugowane). Pierwszą skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom była szczepionka PCV7 (7-walentna), jednak w związku ze wzrostem zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe, wprowadzone zostały szczepionki 10-, 13- oraz, na przełomie lat 2021/2022, 15- i 20-walentna. Dostępna na rynku szczepionka 10-walentna PCV10 (Synflorix<sup>®</sup>) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Szczepionki 15- i 20-walentna zostały dopuszczone do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA) do czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez *S. pneumoniae* u osób w wieku 18 lat i starszych. Szczepionka PCV15 zawiera antygeny serotypów *S. pneumoniae* występujące w szczepionce PCV13 oraz dwa dodatkowe antygeny serotypów 22F i 33F (ChPL Vaxneuvance<sup>®</sup>). W skład szczepionki PCV20 wchodzi wszystkie antygeny serotypów *S. pneumoniae* znajdujące się w szczepionce PCV15 oraz antygeny serotypów 8, 10A, 11A, 12F i 15B (ChPL Apexxnar<sup>®</sup>). Polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (PPSV23) Pneumovax 23<sup>®</sup> przeznaczona jest do stosowania u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez pneumokoki (ChPL Pneumovax 23<sup>®</sup>).

### 2.1.6.1 Szczepionka 13-walnetna i 20-walentna

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w



szczepionce PCV13 - Prevenar 13<sup>®</sup> (charakterystycznych dla serotypów: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych polisacharydów (charakterystycznych dla serotypów: 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>. W 2022 r. Apexxnar<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA). Rok wcześniej (w 2021 r.) w Stanach Zjednoczonych, szczepionka PCV20 została zarejestrowana pod nazwą Prevnar 20<sup>®</sup> przez *Food and Drug Administration* (Approval Letter). Wskazanie do stosowania szczepionki Apexxnar<sup>®</sup> obejmuje czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Szczepionkę Apexxnar<sup>®</sup> można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy) inaktywowaną, z adiuwantem. U pacjentów z chorobami współistniejącymi, które wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju zagrażającej życiu choroby pneumokokowej, można rozważyć podanie szczepionek QIV i Apexxnar<sup>®</sup> oddzielnie (np. w odstępie około 4 tygodni) (ChPL Apexxnar<sup>®</sup>).

Połączenie polisacharydu pneumokoka z białkiem nośnikowym jest kluczowym czynnikiem różnicującym szczepionki typu skoniugowanego (m.in. PCV13 i PCV20) od szczepionki nieskoniugowanej (tj. PPSV23). Dzięki połączeniu pneumokokowych polisacharydów otoczkowych z białkiem nośnikowym (CRM<sub>197</sub>) szczepionka skoniugowana wywołuje silniejszą odpowiedź immunologiczną w porównaniu do szczepionki polisacharydowej. Dodatkowo nie ustalono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Apexxnar<sup>®</sup> (ChPL Apexxnar<sup>®</sup>). W przeciwieństwie do szczepionek polisacharydowych, szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom wywołuje „pamięć” poprzez zależną od komórek T odpowiedź immunologiczną, która promuje pamięć komórek B (de Velasco 1995, Henriksen 1997).

### 2.1.6.2 Szczepionka 15-walnetna

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, piętnastowalentna - PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce PCV13 - Prevenar 13<sup>®</sup> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 2 dodatkowe polisacharydy (22F i 33F), skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>. W 2021 r. szczepionka PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) została dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz amerykańską *Food and Drug Administration* do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* (ChPL Vaxneuvance<sup>®</sup>). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) wskazuje, że jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, istnieje konieczność uzupełnienia szczepionką PPSV23. Pacjenci zdrowi, u których nie występują żadne ściśle określone warunki medyczne, a także pacjenci z chorobami współistniejącymi lub innymi czynnikami ryzyka takimi jak alkoholizm, przewlekła choroba: serca, wątroby, płuc, a także palenie papierosów, cukrzyca, wrodzona lub nabyta asplenia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub inne hemoglobinopatie, otrzymują dawkę PPSV23  $\geq$  1 rok później po szczepieniu PCV15. U dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu pomiędzy szczepieniami, np.  $\geq$  8 tygodni (Kobayashi 2022). W Polsce na dzień 10.06.2022 r., szczepionka PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) nie jest refundowana i nie jest jeszcze dostępna w aptekach na rynku prywatnym (ktomalek.pl).

### 2.1.6.3 Szczepionka 23-walentna

Polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (PPSV23) Pneumovax 23<sup>®</sup> zawiera 23 serotypy *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. Poza serotypem 6A, zawiera w swoim składzie serotypy jak Prevenar 13<sup>®</sup>, Vaxneuvance<sup>®</sup> i Apexxnar<sup>®</sup>. Szczepionka przygotowywana jest z oczyszczonych polisacharydów otoczkowych pochodzących z 23 serotypów *Streptococcus pneumoniae*. Powtórne szczepienie jest zalecane u osób w wieku podeszłym, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia śmiertelnej choroby pneumokokowej, a szczepienie przeciw zakażeniom pneumokokowym wykonano u nich co najmniej 3 lata wcześniej, a także u osób, u których zachodzi szybki spadek poziomu przeciwciał przeciw pneumokokom. Należy również rozważyć wykonanie powtórnego szczepienia po 3 latach u dzieci w wieku 10 lat lub młodszych, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia pneumokokowego (np. dzieci z zespołem nerczycowym lub anemią sierpowatą) (ChPL Pneumovax 23<sup>®</sup>). Szczepionka przeznaczona jest do czynnego uodporniania przeciw zakażeniom wywoływanym przez serotypy *Streptococcus pneumoniae* u osób w wieku 2 lat i starszych, szczepienie zalecane jest u osób, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* (ChPL Pneumovax 23<sup>®</sup>).

Szczepienia ochronne u pacjentów będących w grupach ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami są szeroko rekomendowane przez wytyczne kliniczne. Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat, a także osób dorosłych będących w grupach podwyższonego ryzyka, którym towarzyszą choroby przewlekłe.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, piętnastowalentna - PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) oraz dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) zostały zarejestrowane w Europie na przełomie 2021/2022 roku. W czasie przygotowywania niniejszego dokumentu, większość opublikowanych wytycznych klinicznych dotyczących zapobiegania zakażeniom *S.pneumoniae*, nie została zaktualizowana i odnosi się do szczepionek PCV13 i PPSV23. Opublikowane w 2022 roku rekomendacje *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* odnoszą się do stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom PCV15 i PCV20 (Kobayashi 2022).

Ze względu na panującą pandemię COVID-19, Ministerstwo Zdrowia wraz z Głównym Inspektorem Sanitarnym rekomendują upowszechnienie szczepień przeciwko pneumokokom w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 60 roku życia i przewlekle chorych. **Wytyczne dotyczące pacjentów [REDACTED] przedstawiają *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP 2022)* oraz *National Advisory Committee on Immunization (NACI 2016)*. ACIP zaleca szczepienie [REDACTED] za pomocą jednej dawki szczepionki PCV20 lub schematu sekwencyjnego dwudawkowego PCV15 + PPSV23 (podanie szczepionki PPSV23 następuje po określonym czasie, zależnie od czynników ryzyka danego pacjenta). Ponadto ACIP wskazuje na brak konieczności uzupełniania szczepienia PCV20 szczepionką PPSV23. NACI rekomenduje szczepienie pacjentów w wieku 65 lat i starszych będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami tj. pacjentów z obniżoną odpornością, z wyjątkiem przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Rekomendowane jest podanie w pierwszej kolejności szczepionki PCV13, a następnie PPSV23.**

Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób, którym towarzyszą choroby współistniejące, w tym nowotwory (PTHiT/PALG 2018, ECIL 2019, NCCN 2021), AIDS (Polskie

Towarzystwo Naukowe AIDS), cukrzyca (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), transplantacja (AST 2019) oraz POChP (GOLD 2022). W przypadku nowotworów, zalecane są szczepienia przeciwko pneumokokom w schemacie jednej dawki PCV13, na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 8 tygodniach zastosowanie szczepienia PPSV23. Szczepionka PCV13 jest bezpośrednio wskazywana w rekomendacjach dla białaczek, szpiczaka mnogiego, chłoniaków, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz ostrej białaczki limfoblastycznej. U pacjentów po przeszczepie komórek hemopoetycznych zalecane jest zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV13 w odstępie miesiąca między trzema pierwszymi dawkami PCV13, a następnie po 6 miesiącach szczepionki PPSV23. Ze względu na duże ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej w tej grupie pacjentów, szczepienie należy rozpocząć od 3 do 9 miesięcy po przeszczepie (NACI 2016). AST, w wytycznych dotyczących szczepień pacjentów oczekujących na przeszczep narządów litych, zaleca stosowanie zarówno szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23. U pacjentów z obniżoną odpornością, którzy nigdy nie byli szczepieni przeciw pneumokokom, zaleca najpierw podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13, a 8 tygodni później szczepionki polisacharydowej PPSV23. Szczepienia przeciwko pneumokokom (obok szczepień przeciwko grypie) rekomendowane są także pacjentom z niewydolnością serca (ESC 2016) oraz z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ESC/ERS 2015). Dodatkowo wytyczne EULAR 2021 rekomendują szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, a schemat szczepienia zależy jest od historii wcześniejszego przyjęcia szczepionki przeciwko pneumokokom. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca szczepienia przeciw pneumokokom u osób dorosłych zakażonych wirusem HIV, z wykorzystaniem szczepionki skoniugowanej PCV13 i polisacharydowej PPSV23. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich zaleceniach wskazuje, że wszystkie dzieci urodzone po 01.01.2017 r. powinny być rutynowo zaszczepione przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Dzieci chore na cukrzycę urodzone przed 01.02.2017 r. powinny być obowiązkowo zaszczepione przeciwko *S. pneumoniae*. Ze względu na ich status ryzyka, szczepienie należy wykonać przed ukończeniem 5. roku życia, stosując 10- lub 13-walentną szczepionkę przeciwko pneumokokom, natomiast osoby starsze powinny być szczepione wyłącznie 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom.

#### **2.1.6.4 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych [REDAKTOWANE]**

##### **2.1.6.4.1 Zalecenia Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektoratu Sanitarnego w dobie pandemii COVID-19**

Szczepienia przeciwko takim chorobom jak grypa czy pneumokokowe zapalenie płuc mają szczególne znaczenie w odniesieniu do układu oddechowego, zwłaszcza u osób starszych. Szczepienia przeciw grypie czy pneumokokom pomogą przygotować organizm do walki z zakażeniem SARS-Cov-2. W przypadku zakażenia wirusem SARS-Cov-2, lepiej być chronionym przed wirusem grypy czy pneumokokami. Chodzi również o uniknięcie koinfekcji wywołanych tymi patogenami, co może zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu choroby układu oddechowego (Komunikat MZ 2021).

Ministerstwo Zdrowia wraz z Głównym Inspektoratem Sanitarnym w komunikacie wydanym 17 kwietnia 2020 roku, rekomendują upowszechnienie szczepień przeciwko pneumokokom w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 60 roku życia i przewlekle chorych, ponieważ



przewlekłe choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc (Komunikat MZ 2020).

Dodatkowo, w oparciu o stanowiska Zespołu ds. Szczepień Ochronnych oraz Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, zalecane jest wznowienie bieżącej realizacji szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych (NIZP 2020).

#### 2.1.6.4.2 Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWAKC)

W 2022 roku Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWAKC) opublikowało uaktualnione rekomendacje dotyczące szczepień przeciw pneumokokom osób dorosłych. W zależności od stanu zdrowia pacjenta oraz historii otrzymanych szczepień, rekomendowane jest podanie różnych preparatów (Tab. 16).

W populacji pacjentów w wieku powyżej 65 lat lub dorosłych w wieku 19-64 lat z określonymi czynnikami ryzyka, którzy nie byli wcześniej szczepieni lub u których historia szczepień nie jest znana, rekomendowane schematy szczepień obejmują podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV20 lub sekwencyjnego schematu szczepienia, rozpoczynając od szczepionki PCV13 lub PCV15, który w każdym przypadku należy uzupełnić szczepionką PPSV23 w odpowiednim odstępie czasu (PTWAKC 2022).

**Tab. 16 Rekomendacje PTWAKC dotyczące schematów szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych pacjentów w zależności od historii szczepień (PTWAKC 2022).**

Populacja pacjentów	Historia szczepień	Schemat szczepień		Uwagi
		Pierwsze szczepienie	Drugie szczepienie	
Pacjenci w wieku powyżej 65 lat lub dorośli w wieku 19-64 lat z czynnikami ryzyka*	Brak szczepienia lub nieznana historia szczepień	PCV20	niepotrzebne	pojedyncza dawka PCV20 stanowi pełny schemat szczepień
		PCV15	PPSV23	przerwa pomiędzy pierwszym, a drugim szczepieniem powinna wynosić co najmniej 8 tygodni** lub co najmniej rok (we wszystkich pozostałych przypadkach); w przypadku, gdy szczepionka PCV15 nie jest dostępna, harmonogram szczepień powinien rozpocząć się od podania PCV13
		PCV13	PPSV23	przerwa pomiędzy pierwszym, a drugim szczepieniem powinna wynosić co najmniej 8 tygodni** lub co najmniej rok (we wszystkich pozostałych przypadkach); u niektórych pacjentów szczepionka PCV13 jest częściowo refundowana
		PCV13	PPSV23 lub PCV20	szczepionkę PCV20 należy podać, gdy

Populacja pacjentów	Historia szczepień	Schemat szczepień		Uwagi
		Pierwsze szczepienie	Drugie szczepienie	
	Udokumentowana historia szczepień			szczepionka PPSV23 nie jest dostępna; przy stosowaniu schematu PCV13 + PPSV23, odstęp między szczepieniami powinien wynosić co najmniej 8 tygodni** lub co najmniej rok (we wszystkich pozostałych przypadkach); w badaniach klinicznych, w których podawano schemat złożony PCV13 + PCV20, odstęp pomiędzy szczepieniami wynosił co najmniej 6 miesięcy
PPSV23		PCV15 lub PCV20	szczepionka PCV20 zapewnia szersze pokrycie serotypowe w porównaniu do szczepienia PCV15***; dawka szczepionki PCV15 lub PCV20 powinna być podana co najmniej rok po podaniu PPSV23	
PCV13 i PPSV23		-	cykl szczepień jest zakończony, nie jest konieczne podanie kolejnej szczepionki	

\* czynniki ryzyka obejmują alkoholizm, przewlekłą chorobę serca, wątroby, płuc, palenie tytoniu, cukrzycę, implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenię, anemię sierpowatokrwiową lub inne hemoglobinopatie, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, nowotwór uogólniony, zakażenie wirusem HIV, chłoniak Hodgkina, jatrogenną immunosupresję, białaczkę, chłoniaka, szpiczaka mnogiego, zespół nerczycowy i przeszczep narządów litych;

\*\*w przypadku osób dorosłych ze schorzeniami upośledzającymi czynność układu odpornościowego, implantem ślimakowym lub wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, krótsze odstępy czasu, np.  $\geq 8$  tygodni, mogą zapewniać dodatkowe korzyści;

\*\*\*dotyczy pięciu dodatkowych antygenów serotypów zawartych w szczepionce PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B), które nie są zawarte w PCV15;

#### 2.1.6.4.3 Wytyczne ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*)

W 2022 roku *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) opublikował aktualizację zaleceń dotyczących stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom PCV15 i PCV20. ACIP zaleca szczepienie przeciwko pneumokokom **wszystkich dorosłych w wieku powyżej 65 lat, którzy nie otrzymali wcześniej szczepienia szczepionką skoniugowaną lub historia poprzednich szczepień nie jest znana**. ACIP rekomenduje także szczepienie dorosłych w wieku 19 - 64 lat z chorobami współistniejącymi lub innymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (Kobayashi 2022).

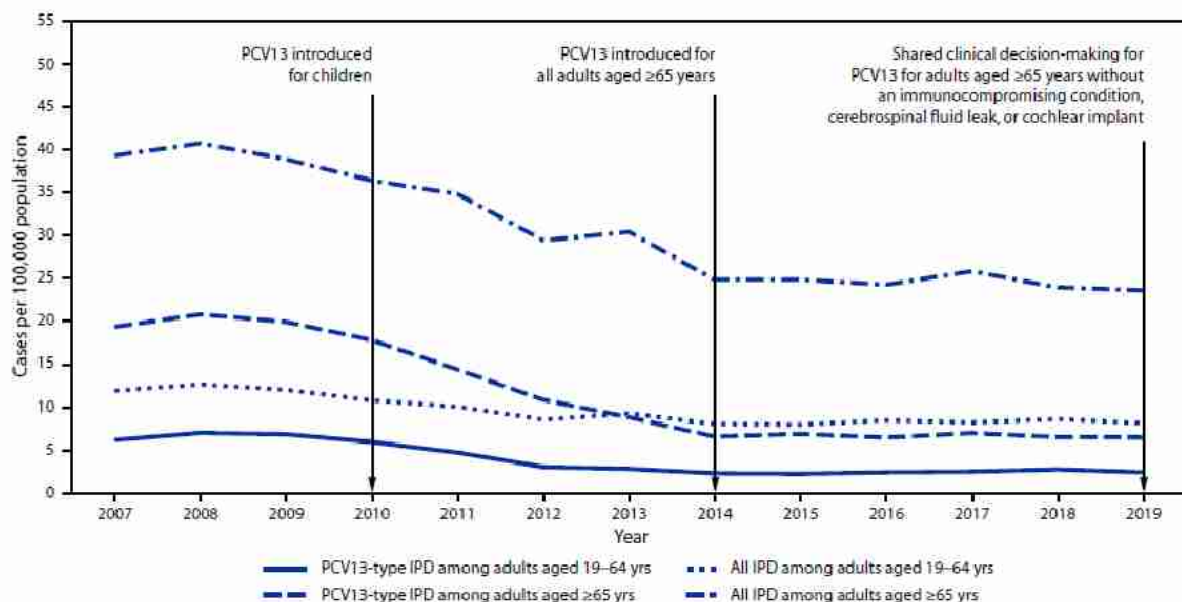
W tabeli (Tab. 17) zestawiono szczegółowe wytyczne dotyczące poszczególnych grup ryzyka w populacji w wieku  $\geq 65$  lat. ACIP rekomenduje podanie 1 dawki skoniugowanej szczepionki



PCV20 lub PCV15. Jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, schemat szczepienia należy uzupełnić szczepionką PPSV23  $\geq 1$  rok później (schemat dwudawkowy), przy czym u dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu, np.  $\geq 8$  tygodni). Dorośli, którzy otrzymali tylko szczepienie PPSV23 mogą otrzymać szczepienie skoniugowaną szczepionką PCV (PCV20 lub PCV15)  $\geq 1$  rok po ostatniej dawce PPSV23. W przypadku stosowania PCV15 lub PCV20 u osób, które w przeszłości otrzymały PPSV23, nie ma konieczności podawania po nim kolejnej dawki PPSV23. Nie oceniono dodatkowych korzyści dla zdrowia publicznego wynikających z podawania PCV15 lub PCV20 osobom dorosłym, które otrzymały tylko PCV13 lub zarówno PCV13, jak i PPSV23. Ci dorośli powinni otrzymać szczepionkę PPSV23, zgodnie z poprzednimi wytycznymi (ACIP 2019). U osób dorosłych, które otrzymały PCV13, ale nie ukończyły zalecanej serii szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem PPSV23, można zastosować jedną dawkę PCV20, jeżeli PPSV23 nie jest dostępna.

ACIP wskazuje, że szczepionka PCV20 jest bezpieczna i skuteczna dla dorosłych pacjentów. W latach 2018 - 2019 zapadalność na IChP u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat wynosiła 24/100 000 tys. (Ryc. 19). Zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13 stanowiły 27% wszystkich przypadków IChP. Zakażenie wywołane przez serotypy unikalne dla PCV15 (serotypy 22F i 33F, oprócz serotypów PCV13), PCV20 (serotypy 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F, oprócz serotypów PCV13) i PPSV23 (serotypy 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F i 33F, oprócz serotypów PCV13) stanowiły odpowiednio 15%, 27% i 35% przypadków IChP. U dorosłych w wieku 19-64 lat z chorobami współistniejącymi, serotypy zawarte w szczepionce PCV13 stanowiły 30% odnotowanych przypadków IChP. Serotypy unikalne dla PCV15, PCV20 i PPSV23 wywołały odpowiednio 13%, 28% i 43% przypadków IChP dla dorosłych w wieku 19-64.

**Ryc. 19. Zapadalność na IChP ogółem i IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13\* w populacji w wieku  $\geq 19$  lat na terenie Stanów-Zjednoczonych w latach 2007 - 2019 (Kobayashi 2022).**



IPD = inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*); PCV13 = 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*).

\* Obejmuje serotyp 6C, który wykazuje ochronę krzyżową z antygenem 6A w PCV13 i został zgrupowany z serotypami PCV13 pod względem częstości występowania IChP.

† Active Bacterial Core Surveillance, 2021.



**Tab. 17 Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku ≥ 65 lat oraz zalecane schematy szczepień (Kobayashi 2022).**

Grupa ryzyka	Choroba	Schemat szczepień
Brak	Żadna z poniższych	1 dawka PCV20 lub 1 dawka PCV15 + 1 dawka PPSV23 ≥1 rok później*
Choroby współistniejące lub inne czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholizm,</li> <li>• Przewlekła choroba serca<sup>†</sup>,</li> <li>• Przewlekła choroba wątroby,</li> <li>• Przewlekła choroba płuc<sup>‡</sup>,</li> <li>• Palenie papierosów,</li> <li>• Cukrzyca,</li> <li>• Implant ślimakowy,</li> <li>• Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>• Wrodzona lub nabyta asplenia,</li> <li>• Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub inne hemoglobinopatie,</li> <li>• Przewlekła niewydolność nerek<sup>**</sup>,</li> <li>• Wrodzone lub nabyte niedobory odporności<sup>**</sup>,<sup>††</sup>,</li> <li>• Uogólniona choroba nowotworowa<sup>**</sup>,</li> <li>• Zakażenie wirusem HIV<sup>**</sup>,</li> <li>• Chłoniak Hodgkina<sup>**</sup>,</li> <li>• Jatrogena immunosupresja<sup>**</sup>,<sup>§§</sup>,</li> <li>• Białaczka<sup>**</sup>,</li> <li>• Chłoniak<sup>**</sup>,</li> <li>• Szpiczak mnogi<sup>**</sup>,</li> <li>• Zespół nerczycowy<sup>**</sup>,</li> <li>• Przeszczep narządów litych<sup>**</sup>.</li> </ul>	1 dawka PCV20 lub 1 dawka PCV15 + 1 dawka PPSV23 ≥1 rok później*

\* u dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu, np. ≥ 8 tygodni. Nie ma konieczności powtarzania tych dawek szczepionki, jeżeli zostały podane przed ukończeniem 65 roku życia.

<sup>†</sup>Obejmuje zastoinową niewydolność serca i kardiomiopatie.

<sup>‡</sup>Obejmuje przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, rozedmę płuc i astmę.

<sup>\*\*</sup> Wskazuje na stany obniżonej odporności.

<sup>††</sup> Obejmuje niedobór limfocytów B (humoralnych) lub T, niedobór dopełniacza (w szczególności niedobór C1, C2, C3 i C4) oraz zaburzenia fagocytarne (z wyjątkiem przewlekłej choroby ziarniniakowej).

<sup>§§</sup> Choroby wymagające leczenia lekami immunosupresyjnymi, w tym długotrwałe systemowe stosowanie kortykosteroidów i radioterapia.

#### 2.1.6.4.4 Wytyczne NACI (*National Advisory Committee on Immunization*)

Kanadyjski komitet ds. szczepień *National Advisory Committee on Immunization*, w wytycznych z 2016 roku, wydał rekomendacje dotyczące stosowania szczepień przeciwko pneumokokom u osób dorosłych (powyżej 18 roku życia i starszych), będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia. Dorośli ze schorzeniami powodującymi wysokie ryzyko zakażenia, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie komórek hematopoetycznych, powinni otrzymać jedną dawkę szczepionki PCV13, a następnie, co najmniej 8 tygodni później, jedną dawkę PPSV23. Dorośli, u których styl życia zwiększa ryzyko zakażenia, powinni otrzymać jedną dawkę szczepionki PPSV23. Dodatkowo szczepienie preparatem PPSV23 jest zalecane u wszystkich dorosłych, którzy przebywają w placówkach opieki długoterminowej. W tabeli poniżej (Tab. 18) przedstawiony został zalecany harmonogram szczepień osób dorosłych szczepionką przeciwko pneumokokom (NACI 2016).

**Tab. 18 Wiek i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat oraz zalecane schematy szczepień (NACI 2016).**

Wiek, czynniki ryzyka	Typ szczepionki	Schemat szczepień
Osoby dorosłe bez zaburzeń odporności w wieku od 18 do 65 lat, będących w grupie wysokiego ryzyka zakażenia*	PPSV23‡	1 dawka szczepionki oraz uzupełnienie szczepienia co najmniej 5 lat po podaniu pierwszej dawki (dla pacjentów z największym ryzykiem)
Osoby dorosłe bez zaburzeń odporności w wieku od 18 do 65 lat, które przebywają w ośrodkach opieki długoterminowej, palacze, osoby nadużywające alkoholu oraz osoby bezdomne	PPSV23	1 dawka szczepionki
Dorośli w wieku 65 lat lub starsi, niezależnie od występowania czynników ryzyka lub wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom	PPSV23 Podanie szczepionki PCV13 może zostać rozważone indywidualnie u osób nie-szczepionych, w celu zapobiegania pozaszpitalnym zapaleniom płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanym przez serotypy szczepionkowe	1 dawka szczepionki PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po szczepieniu PCV13, jeśli było rozważone) i co najmniej 5 lat po jakiegokolwiek poprzedniej dawce PPSV23
Dorośli z obniżoną odpornością** (z wyjątkiem przeszczepu hematopoetycznych komórek)	PCV13, PPSV23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dawka szczepionki PCV13 (podawana co najmniej 1 rok później, jeśli pacjent był szczepiony wcześniej PPSV23)</li> <li>• 1 dawka szczepionki PPSV23 co najmniej 8 tygodni po podaniu PCV13</li> <li>• uzupełnienie szczepienia preparatem PPSV23 co najmniej 5 lat później</li> </ul>
Dorośli po przeszczepie komórek hematopoetycznych	PCV13, PPSV23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki szczepionki PCV13 zaczynając od 3-9 miesięcy po przeszczepie, podawane w odstępie co najmniej 4 tygodni</li> <li>• 1 dawka szczepionki PPSV23 podawana 12-18 miesięcy po przeszczepie (6-12 miesięcy po ostatnim szczepieniu PCV13)</li> <li>• Uzupełnienie szczepienia 1 dawką PPSV23 już rok później</li> </ul>

\*wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, przewlekłe choroby neurologiczne, implant ślimakowy, cukrzyca, przewlekłe choroby serca, nerek, wątroby (w tym marskość wątroby z jakiegokolwiek przyczyny), płuc (w tym astma wymagająca opieki medycznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy)

\*\* anemia sierpowata, wrodzona lub nabyta asplenia, dysfunkcje śledziony, wrodzone niedobory odporności obejmujące jakąkolwiek część układu odpornościowego (w tym odpowiedź humoralną, za pośrednictwem limfocytów T, układ dopełniacza, funkcje fagocytarne), leczenie obniżające odporność (w tym długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, chemioterapia, radioterapia), zakażenie wirusem HIV, nowotwory złośliwe (w tym białaczka i chłoniak), zespół nerczycowy, przeszczep narządów litych

‡ niektórzy eksperci sugerują, aby u osób dorosłych, które ze względu na chorobę podstawową są w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na IPD, zastosować najpierw skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom, a następnie szczepionkę PPSV23, ponieważ teoretycznie może to poprawić odpowiedź przeciwciał i pamięć immunologiczną. W przypadku wyboru tej strategii należy najpierw podać szczepionkę PCV13, a następnie, co najmniej 8 tygodni później, szczepionkę PPSV23. Jednak w przypadku tych osób szczepionka PPSV23 jest szczepionką z wyboru. Jeśli można podać tylko jedną szczepionkę, powinna to być szczepionka PPSV23.



## 2.1.6.5 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych w grupach ryzyka

### 2.1.6.5.1 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Sekcja Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)

Rekomendacje Sekcji Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczących szczepień u osób chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią opracowane zostały w oparciu o wytyczne *European Conference on Infection in Leukemia 7* (ECIL), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) oraz uzupełnione zgodnie z opinią autorów.

Dostępne badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych w zapobieganiu infekcjom oraz zmniejszeniu śmiertelności z ich powodu u chorych na nowotwory. Szczepienie przeciw *S. pneumoniae* posiada najwyższy poziom rekomendacji i jest zalecane u chorych na nowotwory hematologiczne i pacjentów z anatomiczną lub czynnościową asplenią. Szczepionka PCV13 powinna być podawana jednorazowo domięśniowo w mięsień naramienny, a polisacharydowa szczepionka PPSV23 powinna być aplikowana nie wcześniej niż 8 tygodni po PCV13. W zależności od jednostki chorobowej, zalecenia dotyczące szczepień różnią się, a ich podsumowanie zostało przedstawione w poniższej tabeli (Tab. 19; Hus 2018).

Tab. 19 Zalecenia PTHiT oraz PALG dotyczące szczepień przeciwko *S. pneumoniae* w różnych jednostkach chorobowych (Hus 2018).

Jednostka chorobowa	Zalecenie dotyczące szczepienia
Zespoły mielodysplastyczne (MDS) i ostre białaczki szpikowe (AML)	Zalecane ze względu na większe ryzyko infekcji w porównaniu z populacją ogólną; ponad 2/3 osób z rozpoznaniem MDS i ponad połowa chorych na AML jest w wieku powyżej 65 lat.
Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (w tym chory na przewlekłą białaczkę szpikową - CML)	Zaleca się szczepienie ze względu na obserwowaną w przeszłości zwiększoną częstość zakażeń układu oddechowego. Obecnie chorzy na CML są leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej, które może zmniejszać skuteczność szczepień ochronnych. Wskazania dotyczące szczepień powinny uwzględniać sposób leczenia, wiek i schorzenia współistniejące. U chorych na CML zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13).
Szpiczak plazmocytowy (MM)	Do najczęstszych rodzajów infekcji bakteryjnych w MM należą zakażenia dróg oddechowych wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> . MM dotyczy przede wszystkim populacji osób starszych z medianą wieku zachorowania zbliżoną do 70 lat. U wszystkich chorych na MM zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom: PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13). Szczepienie powinno być przeprowadzone jak najwcześniej po rozpoznaniu choroby i przed rozpoczęciem chemioterapii, a jeżeli nie jest to możliwe, w okresie remisji po zakończeniu określonej linii leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego.
Chłoniaki	Inwazyjna choroba pneumokokowa występuje 5-10 razy częściej w porównaniu z populacją ogólną. Zaleca się przeprowadzenie szczepienia przeciwko pneumokokom, zaczynając od szczepionki skoniugowanej (PCV13). Nie wcześniej niż po 8 tygodniach można podać szczepionkę polisacharydową (PPSV23).
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	Szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane w miarę możliwości jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. Odpowiedź poszczepienna przeciw pneumokokom jest słaba, a lepsze efekty można uzyskać u osób we wczesnych stadiach klinicznych. Zaleca się stosowanie szczepionek przeciw



Jednostka chorobowa	Zalecenie dotyczące szczepienia
	pneumokokom PCV13 i PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13), jeśli to możliwe w momencie rozpoznania lub po aktywnej fazie leczenia.
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	U wszystkich pacjentów zalecane jest szczepienie przeciw pneumokokom: PCV13 i ewentualnie PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13).
Pacjenci po splenektomii i z czynnościową asplenią	Brak śledziony oraz zaburzenia funkcjonowania są najczęstszą przyczyną zakażeń <i>S. pneumoniae</i> , które najczęściej odpowiadają za rozwinięcie posocznicy u chorych po splenektomii. Szczepienia powinny być wykonane minimum 2 tygodnie przed splenektomią lub w przypadku nagłej splenektomii optymalnie jest rozpocząć immunizację przed upływem tygodnia po zabiegu. Rekomendowane jest podanie jednej dawki PCV13, a następnie po co najmniej 8 tygodniach jednej dawki PPSV23.

### 2.1.6.5.2 Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS

W opublikowanych w 2021 roku wytycznych, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca szczepienia przeciw pneumokokom u osób dorosłych zakażonych wirusem HIV. Zalecane jest szczepienie dwudawkowe obejmujące 1 dawkę szczepionki skoniugowanej PCV13 i 1 dawkę poli-sacharydowej PPSV23, przy czym schemat odwrotny nie jest preferowany. Schemat szczepień zależy od statusu immunologicznego i historii szczepień. Pacjenci, którzy byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom szczepionką PPSV23, powinni otrzymać jedną dawkę PCV13 nie wcześniej niż rok po podaniu PPSV23. Zalecane jest podanie dawki przypominającej PPSV23 pacjentom powyżej 65. roku życia, nawet jeśli otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom przed 65. rokiem życia, z zachowaniem odstępu co najmniej 5 lat od poprzedniej dawki PPSV23 (Parczewski 2021).

### 2.1.6.5.3 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich zaleceniach wskazuje, że wszystkie dzieci urodzone po 01.01.2017 r. powinny być rutynowo zaszczepione przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Dzieci chore na cukrzycę urodzone przed 01.02.2017 r. powinny być obowiązkowo zaszczepione przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Ze względu na ich status ryzyka, szczepienie należy wykonać przed ukończeniem 5. roku życia, stosując 10- lub 13-walentną szczepionkę przeciwko pneumokokom, natomiast osoby starsze powinny być szczepione wyłącznie 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (Araszkiewicz 2021).

### 2.1.6.5.4 Wytyczne ESC (European Society of Cardiology)

W dokumencie *European Society of Cardiology* (ESC), przygotowanym w 2021 roku przy szczególnym udziale *Heart Failure Association* (HFA), przedstawiono wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. Dodatkowo omówiono zagadnienia związane z elementem edukacji w zakresie profilaktyki pacjentów zmagających się z niewydolnością serca. W wytycznych omówiono najważniejsze zagadnienia, które należy uwzględnić w edukacji pacjenta oraz zakres zadań specjalistów realizowanych w celu poszerzenia wiedzy i umiejętności chorego. Celem edukacji i aktywnego udziału pacjentów w leczeniu jest budowanie świadomości potrzeby szczepień przeciwko grypie i pneumokokom. Działania personelu medycznego polegają na omówieniu korzyści i możliwych przeszkód związanych ze szczepieniem, a także prowadzenie poradnictwa zgodnie z lokalną praktyką szczepień. Wśród najważniejszych zagadnień wymieniono konieczność przeprowadzenia szczepienia przeciwko chorobom pneumokokowym (obok szczepień przeciwko grypie) w celu zapobiegania hospitalizacjom z powodu HF (klasa IIa, poziom B), zgodnie z lokalnymi wytycznymi i praktyką szczepień (McDonagh 2021).



### 2.1.6.5.5 Wytyczne ESC/ERS (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society*)

W 2015 roku *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* (ESC/ERS) przygotowało wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Opracowany dokument został zatwierdzony przez *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC) oraz *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). W przygotowanych wytycznych zwrócono uwagę na podatność pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym na zapalenia płuc, które w 7% przypadków prowadzi do zgonu. Pomimo braku przeprowadzonych kontrolowanych badań, zaleca się szczepienia przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc (obok szczepień przeciw grypie). Wymienione szczepienia znajdują się w I klasie zaleceń, która definiowana jest jako dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, a stosowanie ich jest zalecane/jest wskazane. Dodatkowo szczepienia znajdują się na poziomie C wiarygodności danych - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów (Galie 2015).

### 2.1.6.5.6 Wytyczne EULAR (*European League Against Rheumatism*)

W 2021 roku *European League Against Rheumatism* (EULAR) opublikowało aktualizację rekomendacji dotyczących postępowanie i szczepienia u osób z chorobami reumatycznymi i mięśniowo-szkieletowymi w kontekście zakażeń wywołanych wirusem SARS-CoV-2. EULAR wskazuje na konieczność uzupełnienia szczepień zalecanych pacjentom z RMD, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko pneumokokom i grypie. Aktualizacja zaleceń EULAR dotycząca szczepień dorosłych pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi została opublikowana w 2019 roku (Landewé 2022).

W 2019 roku *European League Against Rheumatism* (EULAR) przygotowało aktualizację rekomendacji opublikowanych w 2011 roku, dotyczących szczepienia dorosłych pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi. EULAR wskazuje na zdecydowaną potrzebę rozważenia szczepienia przeciwko pneumokokom wśród pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi ze względu na ryzyko infekcji płuc, które jest szczególnie wysokie w wymienionej grupie pacjentów. W oparciu o rekomendacje *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) oraz *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), przygotowano schemat podawania szczepionek przeciwko pneumokokom u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi. Rekomendacje dotyczą dorosłych w wieku powyżej 65 lat oraz pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby pneumokokowej. Zaleca się stosowanie zarówno szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23 w odstępach co najmniej 8 tygodni pomiędzy dawkami (Tab. 20; Furer 2019).

**Tab. 20 Schemat podawania szczepionki przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi przygotowany przez EULAR w oparciu o rekomendacje CDC (Furer 2019).**

Historia wcześniejszych szczepień	Schemat szczepienia
Brak szczepienia lub historia szczepienia nieznana	Podawać PCV13, a po 8 tygodniach PPSV23. Podawać PPSV23 co najmniej 5 lat po pierwszym podaniu PPSV23.
Jedna dawka PPSV23; brak szczepienia lub historia szczepienia PCV13 nieznana	Podawać PCV13 co najmniej 1 rok po PPSV23. Podawać PPSV23 co najmniej 5 lat po pierwszym podaniu PPSV23 i co najmniej 8 tygodni po PCV13.



Historia wcześniejszych szczepień	Schemat szczepienia
Brak szczepienia lub historia szczepienia PPSV23 nieznana; jedna dawka PCV13	Podawać PPSV23 co najmniej 8 tygodni po PCV13. Podawać PPSV23 co najmniej 5 lat po pierwszym podaniu PPSV23.
Jedna dawka PPSV23; jedna dawka PCV13	Podawać PPSV23 co najmniej 5 lat po pierwszym podaniu PPSV23 i co najmniej 8 tygodni po PCV13.
Dwie dawki PPSV23; brak szczepienia lub historia szczepienia PCV13 nieznana	Podawać PCV13 co najmniej 1 rok po PPSV23.

### 2.1.6.5.7 Wytyczne ECIL (*European Conference on Infections in Leukaemia*)

*European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL) ma na celu opracowanie opartych na dowodach zaleceń dotyczących postępowania w przebiegu zakażeń wśród pacjentów zmagających się z chorobami hematologicznymi.

W 2019 roku opublikowane zostały rekomendacje dotyczące szczepienia przeciwko pneumokokom pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi. Rekomendacje zostały przygotowane zarówno dla pacjentów po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, jak i dla osób, które nie miały przeszczepu (chorujących na ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny, przewlekłą białaczkę szpikową, inne przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne oraz chorych z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi takimi jak szpiczak mnogi, chłoniak oraz przewlekła białaczka limfocytowa).

U osób po przeszczepie (zarówno allogenicznym jak i autologicznym) rekomendowane jest podanie szczepionki PCV13 co najmniej trzy miesiące po transplantacji. Zaleca się zastosowanie trzech dawek szczepionki, w odstępach jedno-miesięcznych, przy czym kolejną dawkę może stanowić szczepionka PCV13 lub PPSV23. W przypadku konieczności zastosowania leczenia immunosupresyjnego, zaleca się podanie dodatkowej dawki szczepionki skoniugowanej, w odstępie sześciu miesięcy po podaniu trzeciej dawki PCV13. Szczepionka polisacharydowa PPSV23 może być stosowana 12 miesięcy po przeszczepie, jeśli chory nie wymaga leczenia immunosupresyjnego. Wówczas zalecane jest podanie jednej dawki PPSV23 nie wcześniej niż 8 tygodni po podaniu PCV13 (Cordonnier 2019).

U pacjentów z nowotworami hematologicznymi, w tym z ostrą białaczką szpikową, szczepionki przeciwko zakażeniom *S. pneumoniae* zaleca się podać 3 - 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Grupa ECIL 7 rekomenduje stosowanie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) pojedynczej dawki szczepionki skoniugowanej PCV, a następnie po upływie  $\geq 8$  tygodni 23-walentnej szczepionki polisacharydowej PPSV23. ECIL 7 zaleca chorym na szpiczaka mnogiego szczepienie przeciwko pneumokokom jako pierwsze PCV13, a następnie PPSV23 w odstępie  $\geq 8$  tygodni. Chorym na chłoniaki należy podawać szczepionkę przeciwko pneumokokom (PCV13, a następnie PPSV23 w odstępie  $\geq 8$  tyg.), optymalnie przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego remisję. Zalecenia dotyczące szczepień u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) są analogiczne do zaleceń dla pacjentów z chłoniakami - rekomendowane jest szczepienie przeciwko pneumokokom (najlepiej przed rozpoczęciem chemioterapii lub w fazie leczenia podtrzymującego remisję). U wszystkich pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, zalecane jest szczepienie przeciw pneumokokom szczepionkami skoniugowanymi, podawane podczas leczenia podtrzymującego. Jeśli pacjent nie otrzymał szczepienia przed zachorowaniem, należy zastosować pełny schemat szczepień. Po upływie co najmniej 3, a najlepiej 6 miesięcy



po zakończeniu chemioterapii pacjenci powinni otrzymać jedną dawkę szczepionki skoniugowanej (dawkę przypominającą) (Mikulska 2019).

#### **2.1.6.5.8 Wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)**

*National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) składa się z wiodących amerykańskich centrów onkologicznych. NCCN opracowuje zalecenia i wytyczne diagnostyczno-lecznicze dla wszystkich nowotworów, uwzględniając zarówno typ, jak i stopień zaawansowania choroby.

W 2022 roku *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) opublikowało aktualizację wytycznych pochodzących z 2021 roku, dotyczących zapobiegania oraz leczenia infekcji związanych z nowotworami.

Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV20 lub PCV15 powinna być podawana pacjentom, u których zdiagnozowany został nowotwór, a którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom. Szczepienie preparatem PCV15 wymaga zastosowania schematu sekwencyjnego dwudawkowego - konieczne jest uzupełnienie szczepienia PCV15 polisacharydową szczepionką PPSV23, z zachowaniem odstępu czasu pomiędzy szczepieniami równego co najmniej 8 tygodni. Szczepienie preparatem PCV20 nie wymaga konieczności uzupełnienia szczepionką PPSV23. Pacjenci, którzy byli wcześniej szczepieni preparatem PPSV23, powinni otrzymać dawkę szczepionki skoniugowanej PCV20 lub PCV15 co najmniej rok po ostatnim podaniu PPSV23, w przypadku takich pacjentów, niezależnie od tego, czy podana zostanie szczepionka PCV15 lub PCV20, nie jest rekomendowane podanie dodatkowej dawki PPSV23 (NCCN 2022).

W 2021 roku NCCN opublikował wytyczne dotyczące zapobiegania oraz leczenia infekcji związanych z nowotworami. Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 powinna być podawana pacjentom, u których zdiagnozowany został nowotwór, a którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom. Szczepionka PPSV23 powinna zostać podana co najmniej 8 tygodni po szczepieniu PCV13. Pacjenci, którzy byli wcześniej szczepieni preparatem PPSV23, powinni otrzymać dawkę szczepionki skoniugowanej PCV13 co najmniej rok po ostatnim podaniu PPSV23. Osobom, które wymagają dodatkowych dawek szczepionki polisacharydowej, pierwszą taką dawkę należy podać nie wcześniej niż 8 tygodni po podaniu PCV13. Szczepienie skoniugowaną szczepionką PCV13 pacjentów po przeszczepie komórek hematopoetycznych, w czasie od 6 do 12 miesięcy po zabiegu, a następnie polisacharydową szczepionką PPSV23 co najmniej rok po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego jest rekomendowane z ponownym szczepieniem szczepionką polisacharydową po 5 latach (Baden 2021).

#### **2.1.6.5.9 Wytyczne AST (*American Society of Transplantation*)**

*American Society of Transplantation* opublikowało w 2019 roku aktualizację zaleceń dotyczących szczepień pacjentów oczekujących na przeszczep narządów litych. Zalecane jest stosowanie zarówno szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23. U pacjentów z obniżoną odpornością, którzy nigdy nie byli szczepieni przeciw pneumokokom, zaleca się najpierw podanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13, a 8 tygodni później szczepionki polisacharydowej PPSV23. Druga dawka PPSV23 powinna zostać podana 5 lat po pierwszym szczepieniu (Danziger-Isakov 2019).

### 2.1.6.5.10 *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*

*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* współpracuje z pracownikami służby zdrowia i sektora zdrowia publicznego na całym świecie w celu podniesienia świadomości na temat przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz poprawy profilaktyki i leczenia. GOLD opracowuje strategie dotyczące leczenia POChP oraz pracuje nad poprawą jakości życia osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W raporcie przygotowanym na 2022 rok, GOLD rekomenduje stosowanie szczepień przeciw pneumokokom u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z POChP. Zaleca stosowanie szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23. Polisacharydowa szczepionka PPSV23 jest rekomendowana również dla młodszych pacjentów z chorobami współistniejącymi, w tym przewlekłą chorobą serca lub płuc. Wykazano, że szczepionka PCV13 charakteryzuje się istotną efektywnością w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc (45,6%) i IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce (75%) wśród pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, a efektywność szczepionki utrzymywała się do co najmniej 4 lat (GOLD 2022).

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową w ramach niniejszego raportu HTA stanowią osoby dorosłe [REDACTED]

Udział ludności najbardziej narażonej na zakażenia pneumokokowe ([REDACTED]) wzrasta w każdym państwie członkowskim Unii Europejskiej. Prognozowane jest, że populacja ta znacznie wzrośnie - z 90,5 miliona z początku 2019 roku do 129,8 miliona w 2050 roku. Przewidywany jest wzrost liczby osób dorosłych w wieku 75 - 84 o 56,1%, a osób w wieku od 65 do 74 lat o 16,6% (Eurostat 2021).

U osób dorosłych, funkcjonowanie układu immunologicznego zmniejsza się wraz z wiekiem, co wpływa na zwiększenie podatności osób starszych na infekcje bakteryjne (Weiskopf 2009). Osoby [REDACTED] są narażone na większe ryzyko rozwoju pneumokokowego zapalenia płuc. Zapalenie płuc, w tym o etiologii pneumokokowej, jest związane z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań, wśród których najpoważniejszym jest zgon. Osoby [REDACTED], u których wystąpi PZP są częściej hospitalizowane, mają zwiększone ryzyko wystąpienia ponownego epizodu PZP, doświadczają obniżonej jakości życia. Powikłania po PZP mogą mieć charakter zarówno przejściowy, jak i długofalowy, a niektóre utrzymują się do końca życia.

U osób [REDACTED], w porównaniu do pozostałych grup wiekowych ([REDACTED]), częściej występują choroby współistniejące, które przyczyniają się do zwiększonej podatności na zakażenia *S. pneumoniae*, m.in. zaburzenia odporności, brak śledziony/stan po operacyjnym usunięciu śledziony, choroby związane z leczeniem immunosupresyjnym, nowotworami litymi lub hematologicznymi, zakażenia wirusem HIV, cukrzycę, przewlekłe choroby płuc oraz serca, a także alkoholizm lub palenie tytoniu (Kuchar 2017, Widmer 2014, Krone 2015, ACIP 2022). Osoby te są narażone przede wszystkim na większe ryzyko rozwoju pneumokokowego zapalenia płuc, powikłań i zaostrzenia choroby podstawowej.

Refundacja 20-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom Apexxnar® umożliwi więc większy dostęp do szczepień wśród osób [REDACTED]

[REDACTED] Szczepionka Apexxnar® w chwili obecnej zapewnia najszerszą ochronę przeciwko *S. pneumoniae* spośród innych dostępnych szczepionek skoniugowanych. Ponieważ szczepionka Apexxnar® nie jest wskazana do immunizacji dzieci, w najbliższym czasie nie powstanie ochrona pośrednia w populacji dorosłych (tzw. *herd effect*) przed zarażeniami powodowanymi przez siedem nowych antygenów serotypów zawartych w tej szczepionce. W związku z tym szczególną uwagę należy poświęcić ochronie populacji [REDACTED] przed zakażeniami wywołanymi serotypami, które nie są zawarte w preparatach stosowanych u dzieci. Warto także zaznaczyć, że w Polsce dzieci są głównie szczepione szczepionką PCV10, która nie chroni przed zakażeniem wywołanym przez serotypy 3, 6A i 19A w porównaniu do szczepionki PCV20 (Apexxnar®), która zawiera w swoim składzie antygeny wymienionych serotypów *S. pneumoniae*. Serotypy te mają coraz większe znaczenie w epidemiologii zakażeń *S. pneumoniae* [REDACTED]

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w Analizie wpływu na budżet.



### 3 Interwencja - szczepionka PCV20 (Apexxnar®)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®). W Stanach Zjednoczonych szczepionka dostępna jest pod nazwą handlową Pevnar 20®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Apexxnar® (ChPL Apexxnar®).

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu preparatu Apexxnar® w ramach czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez *S. pneumoniae* u osób w wieku 18 lat i starszych została wydana 14.02.2022 roku.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Pevnar 20®) została zarejestrowana przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 08.06.2021 roku.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli Tab. 21 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego Apexxnar®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Apexxnar®).

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Apexxnar® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Apexxnar®, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:	
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B <sup>1,2</sup>	4,4 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 8 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 10A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 11A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 12F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 15B <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 22F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F <sup>1,2</sup>	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 33F <sup>1,2</sup>	2,2 µg

	<sup>1</sup> skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> (około 51 µg na dawkę) <sup>2</sup> adsorbowany na fosforanie glinu (0,125 mg glinu na dawkę)
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	J07AL02 szczepionki, szczepionki przeciw pneumokokom
<b>Substancja czynna</b>	Apexxnar <sup>®</sup> zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar 13 <sup>®</sup> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych polisacharydów (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> .
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65 roku życia i/lub w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia.
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Osoby w wieku 18 lat i starsze</u></p> <p>Szczepionkę Apexxnar<sup>®</sup> należy podawać w pojedynczej dawce osobom w wieku 18 lat i starszym.</p> <p>Nie ustalono konieczności ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Apexxnar<sup>®</sup>.</p> <p>Brak danych dotyczących kolejnego szczepienia innymi szczepionkami przeciw pneumokokom lub dawką przypominającą szczepionki Apexxnar<sup>®</sup>. z doświadczeń klinicznych związanych ze szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup> (skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom zawierającą 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Apexxnar<sup>®</sup>) wynika, że jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom PPSV23 (Pneumovax 23<sup>®</sup>) uważa się za uzasadnione, szczepionkę Apexxnar należy podać jako pierwszą.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Apexxnar<sup>®</sup> u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar<sup>®</sup> w szczególnych grupach pacjentów.</p> <p>Dostępne są tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Prevenar 13<sup>®</sup> (skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom zawierającej 13 koniugatów polisacharydów, które znajdują się również w szczepionce Apexxnar<sup>®</sup>) u dorosłych z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami, tj. U osób z obniżoną odpornością lub po przeszczepieniu szpiku kostnego.</p> <p>Na podstawie tych danych zalecono następujący schemat dawkowania dla szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osobom z grupy podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami (np. osobom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub zakażonym wirusem HIV), w tym wcześniej zaszczepionym co najmniej 1 dawką szczepionki PPSV23, zalecano podanie co najmniej 1 dawki szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>,</li> <li>u osób po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT) zalecany cykl szczepienia obejmował cztery dawki szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup>, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl składał się z trzech dawek, przy czym pierwszą dawkę podawano po 3-6 miesiącach od HSCT, a odstępy między kolejnymi dawkami wynosiły co najmniej 1 miesiąc. Dawka przypominająca była zalecana po upływie 6 miesięcy od trzeciej dawki.</li> </ul> <p>Szczepionkę Apexxnar<sup>®</sup> można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV; antygen powierzchniowy) inaktywowaną, z adiuwantem. U pacjentów z chorobami współistniejącymi, które wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju zagrażającej życiu choroby pneumokokowej, można rozważyć podanie szczepionek QIV i Apexxnar<sup>®</sup> oddzielnie (np. w odstępie około 4 tygodni).</p>
<b>Droga podania</b>	Wyłącznie do podania domięśniowego. Jedną dawkę (0,5 ml) szczepionki Apexxnar <sup>®</sup> należy podać domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny, z zachowaniem ostrożności, aby nie wstrzyknąć do nerwów i naczyń krwionośnych lub w ich pobliżu.
<b>Mechanizm działania</b>	Szczepionka Apexxnar <sup>®</sup> zawiera 20 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych, przy czym wszystkie skoniugowane są z białkiem nośnikowym



	CRM <sub>197</sub> , które modyfikuje immunologiczną odpowiedź na polisacharyd z odpowiedzi niezależnej od limfocytów T na odpowiedź od nich zależną. Odpowiedź zależna od limfocytów T prowadzi zarówno do wzmożonej odpowiedzi przeciwciał, jak i do wytwarzania limfocytów B pamięci, co pozwala na anamnesticzną (wtórną) odpowiedź po ponownej ekspozycji na bakterie. Immunizacja szczepionką Apexxnar® indukuje produkcję przeciwciał w surowicy oraz pamięć immunologiczną przeciw serotypom zawartym w szczepionce. U osób dorosłych stężenia przeciwciał krążących, które korelują z ochroną przed chorobą pneumokokową, nie zostały dokładnie określone.
--	---

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 22 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	14.02.2022, EMA 08.06.2021, FDA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles, Belgia

### 3.1.2 Działania niepożądane

#### 3.1.2.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Apexxnar® oceniono w sześciu badaniach klinicznych (dwóch fazy I, jednym fazy II i trzech fazy III), w których wzięło udział 4552 uczestników w wieku  $\geq 18$  lat oraz 2496 uczestników w grupach kontrolnych.

W badaniach fazy III 4263 uczestników otrzymało szczepionkę Apexxnar®. Liczba ta obejmowała 1798 uczestników w wieku 18 - 49 lat, 334 uczestników w wieku 50 - 59 lat i 2131 uczestników w wieku 60 lat i starszych (1138 w wieku 65 lat i starszych). Spośród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Apexxnar® w badaniach klinicznych fazy III, 3639 nie było poddanych wcześniej szczepieniu przeciw pneumokokom, 253 otrzymało wcześniej szczepionkę Pneumovax 23® (od  $\geq 1$  do  $\leq 5$  lat przed włączeniem do badania), 246 otrzymało wcześniej tylko Prevenar 13® ( $\geq 6$  miesięcy przed włączeniem do badania), a 125 otrzymało wcześniej Prevenar 13®, a następnie PPSV23 (dawka PPSV23  $\geq 1$  rok przed włączeniem do badania).

U uczestników w wieku  $\geq 60$  lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (55,4%), ból mięśni (39,1%), zmęczenie (30,2%), ból głowy (21,5%) i ból stawów (12,6%). Działania te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu.



W badaniu fazy III - B7471006 oceniano szczepionkę Apexxnar<sup>®</sup> podawaną uczestnikom w wieku  $\geq 65$  lat z różnym wcześniejszym statusem szczepienia przeciw pneumokokom (wcześniej otrzymali szczepionkę PPSV23, Prevenar 13<sup>®</sup> lub Prevenar 13<sup>®</sup>, a następnie PPSV23). W badaniu tym najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością do tych opisanych dla uczestników w wieku  $\geq 60$  lat w badaniu 1007, z nieznacznie wyższą częstością występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13<sup>®</sup> oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13<sup>®</sup>, a następnie PPSV23.

### 3.1.2.2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono tabelę z zestawieniem działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych fazy III oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według zmniejszającej się częstości i nasilenia. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 23 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Apexxnar<sup>®</sup>.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			Biegunka <sup>a</sup> Nudności Wymioty <sup>a</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka <sup>a</sup> Obrzęk naczyńioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśni			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki Zmęczenie	Stwardnienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki <sup>a</sup> Rumień w miejscu podania szczepionki <sup>a</sup> Gorączka	Świąd w miejscu podania szczepionki Limfadenopatia Pokrzywka w miejscu podania szczepionki Dreszcze <sup>a</sup>	Ograniczony zakres ruchów ramienia <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Działanie zgłaszane w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> z częstością występowania określaną jako „bardzo często” ( $\geq 1/10$ ). „Zmniejszenie łaknienia” i „ograniczony zakres ruchu ramienia” nie były zgłaszane w badaniach

klinicznych fazy III dotyczących stosowania szczepionki Apexxnar® u dorosłych, dlatego częstość tego działania niepożądanego jest „nieznana”.

### 3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

### 3.1.4 Kompetencje personelu

Nie określono szczególnych kompetencji personelu. Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie zalecaną dawkę (0,5 ml) szczepionki w ramię pacjenta.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

### 3.2.1 Finansowanie szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 20.10.2022, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13®) jest finansowana w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom. Refundacja dotyczy profilaktyki u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego (Obwieszczenie MZ).

#### 3.2.1.1 Powszechne szczepienie przeciw pneumokokom (PSO)

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2022 w Polsce, powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom znajdują się w **wykazie szczepień obowiązkowych** wyłącznie dla **dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku (PSO 2022)**.

**Obowiązek szczepienia (szczepienie obowiązkowe)** dzieci i młodzieży według wieku dotyczy dzieci:

- w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6. tyg. życia): pierwsza dawka szczepienia podstawowego,
- w 4 miesiącu życia (po ukończeniu 14 tygodnia życia - po 8 tygodniach od poprzedniego szczepienia): druga dawka szczepienia podstawowego,
- w 13 - 15 miesiącu życia: trzecia dawka szczepienia podstawowego (PSO 2022).

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2022, szczepionka przeciw pneumokokom do stosowania u dorosłych należy **do szczepień zalecanych, które nie są finansowane z budżetu Ministra Zdrowia**. Stosowanie szczepionki zaleca się:

- dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione,
- dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą,
- dzieciom i osobom dorosłym z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym,
- dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytózą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią,
- dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem wirusem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim,
- osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy (PSO 2022).

Szczepienia osób dorosłych w grupach ryzyka realizowane w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni. Szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 1 roku (PSO 2022).

Obowiązkowe szczepienia zdrowych dzieci w ramach PSO realizowane są za pomocą 10-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, natomiast do realizacji szczepień dzieci w wieku od 2. miesiąca do ukończenia 5. roku życia w grupach ryzyka - szczepionki 13-walentnej (ZZP 2022, ZZP 2021).

### **Szczepienia w ramach programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego**

Szczepienia przeciwko pneumokokom realizowane są przez niektóre jednostki samorządu terytorialnego większości województw w Polsce. Od wprowadzenia pierwszego programu w 2016 roku, do dnia dzisiejszego powstały 34 programy, w których realizuje się szczepienie przy użyciu skoniugowanej szczepionki 13-walentnej PCV13. Grupę docelową wprowadzonych programów stanowią zazwyczaj dorośli w wieku powyżej 50 lat z populacji ogólnej, jak i będących w szczególnych grupach ryzyka. Dodatkowe czynniki ryzyka dotyczą w większości chorób krążeniowo-naczyniowych, ze strony układu oddechowego, cukrzycy oraz nowotworów. Szczegółowe informacje dotyczące programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego znajdują się w rozdziale 3.2.5.

#### **3.2.1.2 Projekt „Szczepienia dla chorych onkologicznie”**

Świętokrzyskie Centrum Onkologii realizuje projekt „Szczepienia dla chorych onkologicznie”. To pierwszy w Polsce i w Europie projekt profilaktyczny, którego celem jest zmniejszenie zapadalności na chorobę pneumokokową u chorych z najczęstszymi nowotworami litymi i hematologicznymi. 25 kwietnia 2019 r. została podpisana umowa o dofinansowaniu szczepień pomiędzy marszałkiem województwa świętokrzyskiego z dyrektorem Świętokrzyskiego



Centrum Onkologii. Okres realizacji projektu został zaplanowany od 1. maja 2019 r. do 30. czerwca 2023 r. Wartość projektu to 2 568 244, 58 zł. Dofinansowanie z UE wynosi 2 311 420, 58 zł (ŚCO).

Celem projektu jest zmniejszenie o co najmniej 10% zapadalności na inwazyjną i nieinwazyjną chorobę pneumokokową u chorych z najczęstszymi nowotworami litymi i hematologicznymi, mieszkającymi na terenie województwa świętokrzyskiego. Zaplanowano również działania informacyjno - edukacyjne wśród osób leczonych onkologicznie i ich rodzin z terenu województwa świętokrzyskiego. Projekt ten jest pionierski w skali Polski i Europy, który opracowano w Świętokrzyskim Centrum Onkologii i który został zatwierdzony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ŚCO).

Z programu bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką 13-walentną (PCV13) będą mogli skorzystać mieszkańcy województwa świętokrzyskiego, którzy:

- ukończyli 18 rok życia,
- mają rozpoznane nowotwory złośliwe, takie jak - rak płuca, rak piersi, rak trzonu macicy, rak szyjki macicy, rak jelita grubego, rak odbytnicy, rak pęcherza moczowego, przewłękła białaczka limfocytowa,
- nie rozpoczęli jeszcze leczenia radykalnego immunochemioterapią,
- nie byli szczepieni szczepionką przeciwko pneumokokom,
- nie posiadają przeciwwskazań lekarskich do szczepienia, w tym przeciwwskazań wskazanych przez lekarza prowadzącego leczenie onkologiczne,
- wyrażą pisemną zgodę na udział w badaniu (ŚCO).

W ramach programu co najmniej 5 400 osób będzie mogło otrzymać 13-walentną polisacharydową, skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom, która daje szeroką ochronę przed występującymi w Polsce serotypami pneumokoka. Użycie tej szczepionki ma uzasadnienie zarówno w rejestracji leku, dostępności na polskim rynku oraz rekomendacjach ekspertów (CDC 2017, NACI 2016, IDSA 2013, ACIP 2012, ESMO 2015, ASCO 2015) (ŚCO).

Ponadto w ramach projektu co najmniej 7 200 osób zostanie objętych wsparciem w postaci działań informacyjno-edukacyjnych. Zgodnie z Regionalnym Programem Zdrowotnym, wsparcie będzie także zapewnione rodzinom osób chorych onkologicznie w celu zwiększenia ich świadomości i zachęcenia do wykonania szczepień ochronnych najbliższych członków rodziny (tworzenie kokonu ochronnego) (ŚCO).

### **3.2.2 Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w Europie**

W 2021 roku, Europejska Agencja Leków (EMA) oraz amerykańska *Food and Drug Administration* wydały decyzje o dopuszczeniu do obrotu szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®). Odnosząc się do populacji pacjentów dorosłych, szczepionka PCV20, podobnie jak finansowana w wielu krajach szczepionka PCV13, została dopuszczona do obrotu, w ramach czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez *S. pneumoniae* u osób w wieku 18 lat i starszych. Obie wymienione szczepionki to szczepionki skoniugowane. Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce

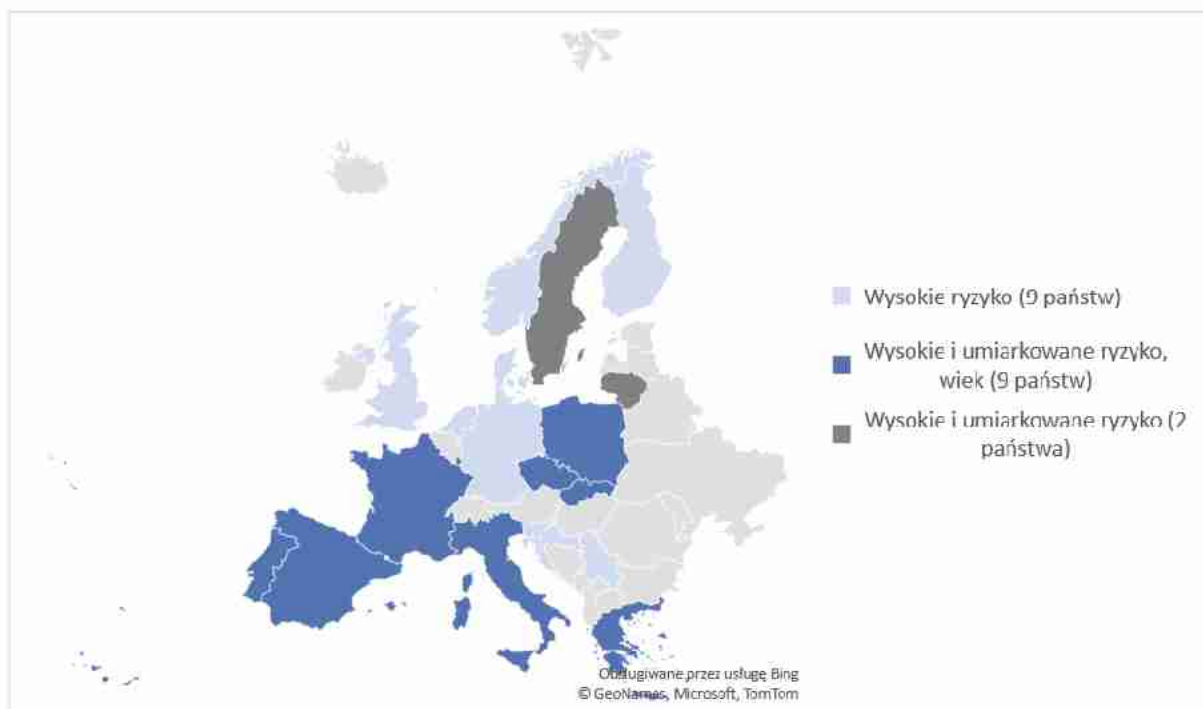
Prevenar 13<sup>®</sup> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych polisacharydów (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), z których wszystkie z nich są skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>.

W Tab. 25 przedstawiono warunki refundacji szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu. Obecnie szczepienie jest refundowane w Danii w populacji osób w wieku 65+, będących w grupie wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Szczepionka PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) jest dostępna w obrocie w 10 państwach (Danii, Niemczech, Chorwacji, Rumunii, Austrii, Portugalii, Szwecji, Finlandii, Holandii oraz Norwegii).

W Polsce szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) jest finansowana w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom, od stycznia 2022 roku. Szczepionka PCV13 jest refundowana u osób w wieku  $\geq 65$  lat z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.

Na rycinie (Ryc. 20) oraz w Tab. 26 podsumowano informacje dotyczące refundacji szczepień w Europie preparatem PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) (Dane firmy Pfizer Polska). W Europie szczepienia refundowane są w Polsce, Chorwacji, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Litwie, Luksemburgu, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Portugalii, Norwegii, Holandii, Serbii, Słowenii oraz Wielkiej Brytanii. Dziewięć państw (Polska, Czechy, Francja, Grecja, Włochy, Luksemburg, Portugalia, Słowacja, Hiszpania) refunduje szczepienia PCV13 wszystkim osobom w wieku  $\geq 65$  lat oraz z co najmniej umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* (Tab. 24). W pozostałych państwach refundacją szczepień przeciw pneumokokom objęte są osoby bez względu na wiek z co najmniej umiarkowanym ryzykiem (dwa państwa: Litwa, Szwecja) lub wyłącznie z wysokim ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* (dziewięć państw: Chorwacja, Dania, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Holandia, Serbia, Słowenia oraz Wielka Brytania).

Ryc. 20 Refundacja w Europie szczepień preparatem PCV13 (Prevenar 13®) u dorosłych powyżej 65 lat w poszczególnych grupach ryzyka (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer; stan na 2021/2022).



Tab. 24 Kategorie ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* stosowane w zaleceniach dotyczących finansowania szczepień osób dorosłych szczepionką PCV13 (Prevenar 13®) (Źródło: opracowanie na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer).

Grupa ryzyka	Podsumowanie*
Zależna od wieku	Dorośli $\geq 65$ lat
Umiarkowanego ryzyka (ang. <i>at-risk</i> )	Przewlekłe choroby serca, płuc i wątroby, cukrzyca, alkoholizm
Wysokiego ryzyka (ang. <i>high-risk</i> )	Zakażenie wirusem HIV, asplenia, implant ślimakowy, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, transplantacja organów, przeszczep szpiku kostnego, niedokrwistość sierpowata, wrodzone lub nabyte niedobory odporności, nowotwory układu krwiotwórczego (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), leczenie immunosupresyjne

\* definicja dotycząca wymienionych kategorii może się różnić w zależności od kraju

Tab. 25 Warunki refundacji szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką PCV20 (Apexxnar®) w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na 2022 rok, Źródło: Pfizer Polska).

Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji
Dania	TAK	TAK	75-85% dla grupy docelowej - osoby 65+ z wysokim ryzykiem
Niemcy	TAK	NIE	bez rekomendacji STIKO nie ma obowiązkowej refundacji; dokładne wskazanie refundacji zależy od decyzji STIKO
Chorwacja	TAK	NIE	n/a
Rumunia	TAK	NIE	n/a
Austria	TAK	NIE	n/a
Portugalia	TAK*	NIE	n/a



Kraj	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki refundacji
Szwecja	TAK*	NIE	n/a
Finlandia	TAK*	NIE	n/a
Holandia	TAK*	NIE	n/a
Norwegia	TAK*	NIE	n/a
Belgia	NIE	n/a	n/a
Bulgaria	NIE	n/a	n/a
Cypr	NIE	n/a	n/a
Czechy	NIE	n/a	n/a
Estonia	NIE	n/a	n/a
Francja	NIE	n/a	n/a
Grecja	NIE	n/a	n/a
Hiszpania	NIE	n/a	n/a
Irlandia	NIE	n/a	n/a
Islandia	NIE	n/a	n/a
Liechtenstein	NIE	n/a	n/a
Litwa	NIE	n/a	n/a
Luksemburg	NIE	n/a	n/a
Łotwa	NIE	n/a	n/a
Malta	NIE	n/a	n/a
Słowacja	NIE	n/a	n/a
Słowenia	NIE	n/a	n/a
Szwajcaria	NIE	n/a	n/a
Węgry	NIE	n/a	n/a
Włochy	NIE	n/a	n/a

\*dostępne jest inne niż wnioskowane opakowanie (1 ampulkostrzykawka);  
n/a -informacje niedostępne;

Tab. 26 Refundacja szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dzieci i osób dorosłych w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na 2021/2022 rok, Źródło: Pfizer Polska).

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Austria	-	-	-
Belgia	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. Aktualne zalecenia <i>Belgian Superior Health Council</i> (SHC) rekomendują szczepienie PCV13 + PPSV23 osób w wieku 18+ będących w grupie wysokiego ryzyka/50+ w grupie umiarkowanego ryzyka i wszystkich osób w wieku 65+.
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	✓	✓	Grupy ryzyka objęte refundacją szczepienia: osoby od 2. miesiąca życia z: funkcjonalną lub anatomiczną asplenią, obniżoną odpornością, osób immunokompetentnych w wieku $\geq 2$ miesięcy z implantami ślimakowymi i stanami prowadzącymi do narażenia na zakażenie płynu mózgowo-rdzeniowego.
Cypr	-	-	-
Czechy	✓	✓	W ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej refundowana jest szczepionka PCV13. Szczepionka Prevenar13® jest refundowana/ finansowana dla poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku $\geq 65$ r.ż., osoby bez zaburzeń odporności (PCV13 jest obowiązkowe i refundowane dorosłym mieszkającym w domach dla seniorów, w szpitalach z powodu długotrwałej choroby oraz u pacjentów z chorobami przewlekłymi (np. nieswoistą chorobą układu oddechowego, przewlekłą chorobą serca, krwi lub nerek, cukrzycą leczoną insuliną), umieszczone w domach dla osób niepełnosprawnych); osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną; osoby z obniżoną odpornością (w stanach chorobowych: pierwotny lub wtórny niedobór odporności lub przewidywany niedobór odporności - NIKO (Krajowy Komitet ds. Immunizacji) omawia szczególne warunki); Pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, inwazyjnej chorobie meningokokowej lub pneumokokowej w historii choroby.

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Dania	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/finansowane dla poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną (w stanach chorobowych: asplenia lub dysfunkcja śledziony); Osoby z obniżoną odpornością: (specjalne grupy ryzyka poniżej 18 r.ż., w stanach: po przeszczepie narządu lub komórek macierzystych; z implantem ślimakowym; ICHP w historii choroby; immunosupresji (np. zakażenie wirusem HIV lub chłoniak).</p>
Estonia	-	-	-
Finlandia	✓	✓	<p>PCV13 jest refundowane w ramach poniższej grupy ryzyka: osoby z obniżoną odpornością w wieku <math>\geq 5</math> r.ż., po przeszczepie szpiku kostnego (HSCT).</p>
Francja	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w populacji pediatrycznej: osoby immunokompetentne w wieku <math>\geq 5</math> r.ż. z: implantem ślimakowym; siniczą wrodzoną wadą serca; niewydolnością serca; przewlekłą niewydolnością oddechową; obturacyjnym zapaleniem oskrzeli; rozedmą płuc; ciężką astmą; upośledzeniem funkcji nerek; przewlekłą chorobą wątroby; alkoholizmem; cukrzycą; osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną <math>\geq 5</math> r.ż. (choroba sierpowatokrwinkowa, asplenia); osoby z upośledzeniem odporności <math>\geq 5</math> r.ż. (pacjenci z obniżoną odpornością; zespołem nerczycowym; dziedzicznym niedoborem odporności; HIV; przeszczepianiem narządów; przeszczepienie szpiku kostnego; w terapii immunosupresyjnej). <b>PCV13 jest refundowane/ finansowane dla osób dorosłych w wieku <math>\geq 18</math> lat i osób starszych.</b></p>



Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Grecja	✓	✓	<p><b>W populacji pediatrycznej w ramach Narodowego Programu Szczepień finansowana jest szczepionka PCV13.</b></p> <p><b>PCV13 jest refundowane/finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych:</b> wszystkie osoby w wieku <math>\geq 65</math> r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat ze stanami chorobowymi: cukrzyca, alkoholizm, przewlekłe choroby wątroby, choroby serca, przewlekła choroba płuc, palenie tytoniu, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy; Osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku 19-64 lat (choroba sierpowatokrwinkowa lub inne hemoglobinopatie; wrodzona lub nabyta asplenia); Osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone lub nabyte niedobory odporności; dziedziczna lub nabyta immunosupresja spowodowana terapiami; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek; zakażenie wirusem HIV, nowotwory złośliwe; choroba Hodgkina; białaczka; chłoniak; szpiczak mnogi; przeszczepianie narządów litych).</p>
Hiszpania	✓	✓	<p><b>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</b></p> <p><b>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych:</b> wszystkie osoby w wieku <math>\geq 60-65</math> r.ż. (w zależności od regionu); osoby z prawidłową odpornością <math>\geq 18</math> r.ż. (w stanach chorobowych: wcześniej przebyta inwazyjna choroba pneumokokowa; marskość wątroby; przewlekła choroba sercowo-naczyniowa; cukrzyca; przewlekła choroba płuc lub wątroby; alkoholizm- w zależności od regionu, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.; Osoby z upośledzeniem odporności <math>\geq 18</math> r.ż. (w stanach chorobowych: niedobory humoralne lub komórkowe; uzupełnienie niedoborów; zaburzenia fagocytozy; białaczka; chłoniak; szpiczak mnogi; choroba Hodgkina; nowotwory; zakażenie wirusem HIV; przewlekła niewydolność nerek; zespół nerczycowy; terapie immunosupresyjne; przeszczepienie szpiku kostnego; przeszczep narządów litych).</p>
Holandia	✓	✓	<p><b>PCV13 jest refundowane/finansowane dla grup wysokiego ryzyka w ramach podstawowego ubezpieczenie zdrowotnego, pod pewnymi warunkami.</b> Refundacja/finansowanie obejmuje osoby w wieku <math>\geq 2</math> lat z asplenią, niedokrwiistością sierpowatokrwinkową, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, immunosupresją, rakiem, HIV, przeszczepem komórek macierzystych i narządów, zaburzeniami hematologicznymi, uszkodzeniem płuc w wyniku COVID 19.</p>
Irlandia	✓	-	<p><b>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</b></p>

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

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Niemcy	✓	✓	PCV13 jest refundowane/finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych tj. osoby immunokompetentne w wieku $\geq 16$ r.ż. (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, implant ślimakowy); osoby z czynnościową lub anatomiczną asplenią (choroba sierpowatokrwinkowa, funkcjonalna lub anatomiczna asplenia lub splektonomia); osoby z obniżoną odpornością (wrodzony lub nabyty niedobór odporności: niedobór lub dysfunkcja komórek szpikowych; niedobór składowych układu dopełniacza i properdyn; choroba nowotworowa; zakażenie wirusem HIV; przeszczep szpiku kostnego; w immunosupresji; przeszczep organów; choroba autoimmunologiczna).
Norwegia	✓	✓	PCV13 jest refundowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach poniższych grup ryzyka: osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną $\geq 2$ r.ż.; osoby z obniżoną odpornością $\geq 2$ r.ż. (w stanach chorobowych: przeszczepienie szpiku kostnego; HIV / AIDS).
Polska	✓	✓	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w ramach szczepień obowiązkowych dla dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku. Obowiązek szczepienia (szczepienie obowiązkowe) dzieci i młodzieży według wieku dotyczy dzieci: w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6. tyg. życia) - pierwsza dawka szczepienia podstawowego, w 4 miesiącu życia (po ukończeniu 14 tygodnia życia - po 8 tygodniach od po-przedniego szczepienia) - druga dawka szczepienia podstawowego, w 13 - 15 miesiącu życia - trzecia dawka szczepienia podstawowego (PSO 2022). PCV13 jest zalecane, ale nie jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień: dzieciom zdrowym, które nie były wcześniej szczepione, dzieciom i osobom dorosłym z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą wątroby, w tym z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z cukrzycą; dzieciom i osobom dorosłym z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym; dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią; dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem wirusem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim; osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy. PCV13 jest refundowane w ramach refundacji aptecznej u osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. u osób z przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,



Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
			wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego.
Portugalia	✓	✓	<p><b>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</b></p> <p><b>PCV13 jest refundowane/ finansowane wszystkim osobom oraz w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych:</b> osoby immunokompetentne <math>\geq 18</math> r.ż (w stanach chorobowych: przewlekła choroba serca; przewlekła choroba wątroby; przewlekła choroba nerek; przewlekła choroba układu oddechowego (POCHP, rozedma płuc; astma; niewydolność oddechowa, rozstrzenie oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza, pylica płuc), choroby nerwowo-mięśniowe); przed przeszczepem narządu; dawca szpiku kostnego; osoby z cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; implantem ślimakowy, osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną w wieku <math>\geq 18</math> lat (wrodzona lub nabyta); Osoby z obniżoną odpornością w wieku <math>\geq 18</math> lat (w stanach chorobowych: pierwotny niedobór odporności; HIV; biorca przeszczepu (przeszczepienie szpiku kostnego lub narząd stały); aktywna choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi; inne nowotwory złośliwe); jatrogenna immunosupresja (leki biologiczne lub leki modyfikujące przebieg choroby; ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami; chemioterapia, radioterapia; zespół Downa; zespół nerczycowy).</p>
Serbia	✓	✓	<b>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji osób w wieku <math>\geq 2</math> lat:</b> osoby immunokompetentne (wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; implantem ślimakowym), osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną, osoby z obniżoną odpornością (HIV; immunosupresja, przeszczep narządów, choroby nowotworowe, choroby płuc i nerek).

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Słowacja	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku <math>\geq 59</math> r.ż.; osoby z prawidłową odpornością w wieku <math>\geq 18</math> r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba dróg oddechowych (astma, rozstrzenie oskrzeli, wrodzona tchawica, choroba oskrzeli i płuc); przewlekłe zaburzenia sercowo-naczyniowe, metaboliczne i nerkowe (zespół nerczycowy, nerka niewydolność), osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku <math>\geq 18</math> lat; Osoby z upośledzeniem odporności <math>\geq 18</math> r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekłe zaburzenia immunologiczne (zapalenie opon mózgowych, posocznica, HIV, nowotwory złośliwe, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, zaburzenia leukocytów wielojądrzastych, zaburzenia białej krwi i inne niedobory odporności)).</p>
Słowenia	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji w wieku <math>\geq 5</math> lat: z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną, osoby z upośledzeniem odporności (HSCT; osoby z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; zmniejszona odporność; wrodzony lub nabyty niedobór odporności; HIV; schyłkowa niewydolność nerek; zespół nerczycowy; złośliwość; białaczka; chłoniak; Choroba Hodgkina; szpiczak mnogi; terapia immunosupresyjna; przeszczep narządu litego).</p>
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	✓	✓	<p>PCV13 finansowane w ramach grup ryzyka: Immunokompetentne osoby w wieku <math>\geq 2</math> r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba serca; przewlekła choroba układu oddechowego (np. POChP lub astma); stany, które prowadzą do zmniejszenia czynności płuc; przewlekła choroba wątroby lub nerek; cukrzyca; alkoholizm; palenie tytoniu, mózgowo-rdzeniowy wyciek płynu; implant ślimakowy); Osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku <math>\geq 2</math> lat, chorobą sierpowatą; Osoby z upośledzeniem odporności <math>\geq 2</math> r.ż. (w stanach chorobowych: ciężka immunosupresja spowodowana leczeniem: raka płuc, inhibitorami TNF, chemioterapią, przeszczepem komórek macierzystych lub szpiku kostnego, nowotworami hematologicznymi).</p>
Węgry	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Wielka Brytania	✓	✓	PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach grup ryzyka w populacji w wieku $\geq 10$ lat z upośledzoną odpornością (immunosupresja; Przeszczep szpiku kostnego; białaczka; chemoterapia; HIV).
Włochy	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku <math>\geq 65</math> r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: przewlekłe choroby serca lub płuc; cukrzyca; przewlekłe choroby wątroby (w tym marskość wątroby i choroby spowodowane alkoholem); przewlekły alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z czynnościową lub anatomiczną asplenią w wieku 19-64 lat; osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone lub nabyte niedobory odporności; zakażenie wirusem HIV; zaburzenia onkologiczno-hematologiczne (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi); nowotwory złośliwe w stadium uogólnienia; przeszczep narządu lub szpiku kostnego; terapie immunosupresyjne; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek).</p>



### 3.2.3 Warunki refundacji szczepionki Apexxnar®

Wnioskowane jest objęcie szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w ramach refundacji aptecznej [REDACTED] [REDACTED] we wskazaniu profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDACTED].

Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach refundacji aptecznej zgodnie z ustawą refundacyjną, [REDACTED] w ramach własnej grupy limitowej. [REDACTED]

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania szczepionki Apexxnar® przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania.

<b>Proponowana cena dawki netto</b>	[REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek, dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDACTED]
<b>Grupa limitowa</b>	255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom
<b>Proponowany instrument podziału ryzyka</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

### 3.2.4 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) ze środków publicznych u dorosłych [REDACTED], w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 20.10.2022, szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13®) jest finansowana w ramach refundacji aptecznej [REDACTED] w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®). Refundacja szczepionki PCV20 (Apexxnar®), w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom,

rozpocznie się w momencie zakończenia finansowania aktualnie refundowanej szczepionki PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) lub czas trwania jej refundacji zostanie skrócony.

### 3.2.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) nie była do tej pory oceniana przez AOTMiT.

W czerwcu 2021 roku szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) była oceniana przez AOTMiT w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat (Tab. 28). W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13<sup>®</sup> we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, biataczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego, z kategorią odpłatności 50% w ramach nowej grupy limitowej. Zgodnie z rekomendacją Prezesa Agencji, ze względu na niepewność związaną z wpływem na budżet płatnika, warunkiem pozytywnej rekomendacji jest wdrożenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca (Stanowisko RP 69/2021, Rekomendacja 69/2021).

AOTMiT dotychczas oceniła 36 programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego, dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dorosłych lub w grupach ryzyka (AOTMiT PPZ). Tylko jeden z odnalezionych programów oceniono negatywnie (236/2014). W roku 2018 i 2019 ponownie zostały złożone wnioski o ocenę programów zdrowotnych w tej samej gminie (Grębocice), z nieco zmodyfikowaną definicją populacji, które dostały pozytywną opinię AOTM (odpowiednio Opinie nr 112/2018 i 79/2019). Pozostałe programy oceniono pozytywnie. Niemal wszystkie programy zrealizowano w oparciu o szczepionkę Prevenar 13<sup>®</sup>. **Spośród 36 programów, 30 odnosi się do ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat**, przy czym jeden z programów rozszerzono o osoby młodsze, znajdujące się w grupach ryzyka, zgodnych z ówczesnymi zapisami PSO. Listę programów ocenionych przez AOTMiT wraz z opinią i dokładnymi informacjami dotyczącymi wieku populacji oraz dodatkowymi warunkami realizacji, przedstawiono w tabeli (Lista programów polityki zdrowotnej oceniona przez AOTMiT

Tab. 32).

**Tab. 28 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące szczepionek przeciw pneumokokom stosowanym u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.**

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Stanowisko:	Rekomendacja:



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>69/2021 z dnia 7 czerwca 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 69/2021 z dnia 9 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13 walentna), we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Szczepienia ochronne są zalecane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Szczepienie przeciw pneumokokom w grupach ryzyka dorosłych, w tym osób po 65 roku życia i przewlekle chorych, jest również zalecane jako szczepienie, które powinno być realizowane (obok szczepienia przeciw grypie) w czasie pandemii COVID-19 (Komunikat Ministra Zdrowia i Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie wykonywania szczepień ochronnych w czasie pandemii COVID-19). Wynika to stąd, że przewlekle choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc. W opinii ekspertów, profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych z chorobami przewlekłymi i chorobami nowotworowymi pozwala na ograniczenie liczby zachorowań na zapalenie płuc, IChP oraz zmniejszenie liczby zgonów.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego w ramach nowej grupy limitowej i pod warunkiem wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Wzięto pod uwagę wyniki analizy klinicznej, które wskazują na istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanych serotypami szczepionkowymi, a także na istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia w populacji mITT w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP spowodowanym <i>S. pneumoniae</i>. W ocenie ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w populacji mITT w podgrupie pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat umiarkowanego ryzyka, istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia odnotowano w zapobieganiu wszystkim klinicznie potwierdzonym PZP. W ocenie uwzględniono, że wnioskowana terapia jest kosztowo użyteczna zarówno z perspektywy płatnika jak i perspektywy wspólnej.</p>

### 3.2.6 6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionek przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) i trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>



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

W 2021 roku, Europejska Agencja Leków (EMA) oraz amerykańska *Food and Drug Administration* wydały decyzje o dopuszczeniu do obrotu szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>). Szczepionka PCV20, podobnie jak PCV13, to szczepionki skoniugowane. Szczepionka PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar 13<sup>®</sup> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych polisacharydów (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), z których wszystkie są skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM197. Ze względu podobieństwo szczepionek PCV13 i PCV20 oraz brak rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania szczepionki PCV20, przedstawiono rekomendacje refundacyjne szczepionki PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>).

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>), odnalezionych zostało pięć rekomendacji. Cztery z nich wskazują na zasadność refundacji szczepień przeciwko pneumokokom. *Zorg Instituut* rekomenduje refundację szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w połączeniu z 23-walentną szczepionką polisacharydową. Wskazano, że czynna immunizacja 13-walentną polisacharydową, skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom w połączeniu z 23-walentną polisacharydową szczepionką ma wartość dodaną w porównaniu z uodpornieniem samą 23-walentną polisacharydową szczepionką pneumokokową. Francuska HAS (*Haute Autorité de Santé*) w dokumencie pochodzącym z 2019 roku rekomenduje finansowanie szczepionki z proponowaną stawką zwrotu wynoszącą 65%. Agencja dostrzega korzyści płynące ze stosowania szczepienia w celu czynnego uodpornienia zarówno osób dorosłych, jak i starszych, w zapobieganiu chorobom inwazyjnym oraz zapaleniom płuc wywoływanym przez *S. pneumoniae*. Australijskie PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) rekomenduje włączenie szczepionki PCV13 do Narodowego Programu Immunizacji, w celu zastąpienia dotychczas stosowanej szczepionki polisacharydowej PPSV23 oraz czynnego uodpornienia wszystkich zdrowych dorosłych w wieku  $\geq 70$  lat niebędących rdzennymi mieszkańcami Australii oraz wszystkich rdzennych mieszkańców w wieku  $\geq 50$  lat. PBAC uznało, że proponowany schemat zapobiegania zakażeniom pneumokokowym jest efektywny kosztowo i skierowany do osób o najwyższym ryzyku zachorowania na chorobę pneumokokową we wszystkich grupach wiekowych.

Zorginstituut Nederland w decyzji wydanej w 2016 r. nie rekomenduje szczepienia preparatem PCV13 wszystkich osób w podeszłym wieku (od 65 - 74 lat), tylko osoby będące w grupie wyraźnie zwiększonego ryzyka zakażenia określanego indywidualnie, w oparciu między innymi o choroby współistniejące.

Tab. 29 Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek przeciw pneumokokom PCV20 (Apexxnar®) i PCV13 (Prevenar 13®) do stosowania u dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZN 2021	<p>Czynne uodpornianie w celu zapobiegania zapaleniu płuc i chorobom inwazyjnym wywołanym przez <i>S. pneumoniae</i> w grupach ryzyka medycznego, tzn. u osób &gt; 60. r.ż. oraz u osób z :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asplenią,</li> <li>• implantem ślimakowym,</li> <li>• wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>• obniżoną odpornością*, w tym wrodzonym niedoborem odporności, wtórnymi niedoborami odporności w leczeniu nowotworu, zakażonych wirusem HIV, leczonych immunosupresyjnie,</li> <li>• po przeszczepie narządów,</li> <li>• po przeszczepie komórek macierzystych,</li> <li>• z zaburzeniami hematologicznymi,</li> <li>• uszkodzeniami płuc powstałymi w wyniku choroby wywołanej koronawirusem SARS-CoV-2 (COVID-19.)</li> </ul>	<p>Rekomenduje się refundację szczepionki polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej PCV13 (Prevenar 13®) w połączeniu z 23-walentną szczepionką polisacharydową. Zorginstituut Nederland wskazuje, że czynna immunizacja 13-walentną polisacharydową, skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom w połączeniu z 23-walentną polisacharydową szczepionką, w celu zapobiegania zapaleniu płuc i chorobie inwazyjnej wywołanej przez <i>S. pneumoniae</i> u pacjentów będących w grupach zwiększonego ryzyka zakażenia, ciężkiego przebiegu choroby i zwiększonego ryzykiem zgonu z powodu zakażenia, ma wartość dodaną w porównaniu z uodpornieniem samą 23-walentną polisacharydową szczepionką pneumokokową.</p>
HAS 2019	<p>Czynne uodpornianie dorosłych w wieku 18 lat i więcej oraz u osób starszych (z obniżoną odpornością lub z współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia zakażenia pneumokokami) w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>S. pneumoniae</i>.</p>	<p>Rekomenduje się refundację szczepionki Prevenar13® zarówno do leczenia szpitalnego jak i refundacji pozaszpitalnej (apteka) z proponowaną stawką zwrotu wynoszącą 65%. Rekomendowane jest stosowanie szczepienia Prevenar13® w pojedynczej dawce oraz podanie po co najmniej 8 tygodniach szczepionki polisacharydowej PPSV23 u pacjentów z grupy ryzyka. Pacjentom, którzy przeszli wcześniejsze szczepienie PPSV23 rekomenduje się podanie PCV13 po upływie co najmniej roku.</p>
PBAC 2019	<p>Czynne uodpornianie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkich zdrowych dorosłych niebędących Aborygenami i mieszkańcami wysp Cieśniny Torresa w wieku ≥ 70 lat,</li> <li>• wszystkich osób dorosłych pochodzących z Aborygenów i wysp Cieśniny Torresa w wieku ≥ 50 lat,</li> <li>• wszystkich osób w wieku ≥ 5 lat, u których niedawno rozpoznano stan chorobowy powodujący bardzo wysokie ryzyko zakażenia pneumokokowego.</li> </ul>	<p>PBAC rekomenduje włączenie do Narodowego Programu Immunizacji schematu szczepień szczepionką PCV13 i PPSV23. Rekomenduje się, aby dorośli w wieku ≥ 70 lat, niebędący rdzennymi mieszkańcami Australii otrzymali szczepienie pojedynczą dawką PCV13, natomiast rdzenni mieszkańcy w wieku ≥ 50 lat otrzymają pojedynczą dawkę szczepionki PCV13 i dwie kolejne dawki w odstępie około pięciu lat szczepionki PPSV23. PBAC uznało, że proponowany schemat zapobiegania zakażeniom pneumokokowym jest efektywny kosztowo i</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		skierowany do osób o najwyższym ryzyku zachorowania na chorobę pneumokokową we wszystkich grupach wiekowych.
PBAC 2016	Czynne uodpornianie dorosłych w wieku 65 lat i więcej, którzy nie są rdzennymi mieszkańcami oraz w wieku 50 lat dla rdzennych mieszkańców, którzy wcześniej nie przyjmowali szczepienia przeciw pneumokokom, w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>S. pneumoniae</i> .	Rekomenduje się włączenie szczepionki Prevenar13® do Narodowego Programu Immunizacji, która zastąpi dotychczas stosowaną w pojedynczej dawce szczepionkę PPSV23. Rekomendowane jest stosowanie szczepienia Prevenar13® w pojedynczej dawce oraz podanie dawki przypominającej PPSV23 u pacjentów z grupy ryzyka.
ZN 2016	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych w wieku 65-74 lat.	Agencja nie rekomenduje refundowania szczepienia preparatem Prevenar13® wszystkich osób w wieku podeszłym od 65 do 74 lat. Szczepienie preparatem Prevenar13® powinno być stosowane w przypadku wystąpienia wyraźnie zwiększonego ryzyka zakażenia, w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka, takie jak choroby współistniejące.

\* u pacjentów z obniżoną odpornością, indywidualna ocena musi zostać przeprowadzona przez specjalistę prowadzącego leczenie, który określi najlepszy czas na szczepienie w celu uzyskania optymalnej skuteczności szczepionki, podania szczepionki i procesu obserwacji pacjenta (zwykle w porozumieniu z lekarzem rodzinnym);



## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar<sup>®</sup>) jest profilaktyka zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]

Obecnie dostępne w Polsce są dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom: skoniugowane i polisacharydowa, które mają wskazanie do czynnego uodporniania dorosłych. Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 10-ciu (PCV10; Synflorix<sup>®</sup>), 13-stu (PCV13; Prevenar 13<sup>®</sup>) i 15-stu serotypów (PCV15; Vaxneuvance<sup>®</sup>) *S. pneumoniae* potączonych z nośnikiem białkowym (odpowiednim dla danej szczepionki).

Dostępna na rynku szczepionka polisacharydowa, skoniugowana, 10-walentna PCV10 (Synflorix<sup>®</sup>) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Szczepionka została zarejestrowana we wskazaniu czynne uodpornianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat (ChPL Synflorix<sup>®</sup>).

W 2021 roku, 13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT we wskazaniu profilaktyka u osób powyżej 65. r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej. Wśród populacji objętej rekomendacją zostali uwzględnieni jedynie pacjenci, u których potwierdzono choroby współistniejące tj. przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu łitego (Stanowisko RP 69/2021, Rekomendacja 69/2021). [REDACTED]

Obecnie szczepionka PCV13 jest finansowana w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności równym 50% w ramach grupy limitowej 255.0, Szczepionki przeciw

pneumokokom (Obwieszczenie MZ). [REDACTED]

[REDACTED] Szczepionka PCV13 zawiera w swoim składzie o 7 mniej antygenów serotypów *S.pneumoniae* (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w porównaniu do PCV20. W związku z tym zapewnia potencjalnie mniejszą ochronę, gdyż nie chroni przed IChP i zapaleniem płuc wywoływanym przez 7 dodatkowych antygenów serotypów, z których pięć (8, 22F, 12F, 10A i 11A) zawartych w szczepionce PCV20 jest wymieniane przez ECDC wśród najczęściej identyfikowanych serotypów wywołujących chorobę pneumokokową u dorosłych (ECDC 2020, ChPL Prevenar 13<sup>®</sup>, ChPL Apexxnar<sup>®</sup>). W sytuacji dostępności szczepionki PCV20, zapewniającej najszerszą ochronę przed zakażeniem pneumokokami wśród szczepionek skoniugowanych, z dużym prawdopodobieństwem szczepionka PCV13 nie będzie stosowana w populacji dorosłych.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, piętnastowalentna - PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce PCV13 - Prevenar 13<sup>®</sup> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 2 dodatkowe polisacharydy (22F i 33F), skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>. W 2021 r. szczepionka PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) została dopuszczona do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz amerykańską *Food and Drug Administration* do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* (ChPL Vaxneuvance<sup>®</sup>). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) wskazuje, że jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, istnieje konieczność przeprowadzenia sekwencyjnego schematu szczepienia - szczepionkę PCV15 należy uzupełnić szczepionką PPSV23  $\geq$  1 rok później (u dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu pomiędzy szczepieniami, np.  $\geq$  8 tygodni), co oznacza, że schemat ten jest dwudawkowy (Kobayashi 2022). W Polsce na dzień 10.06.2022 r., szczepionka PCV15 (Vaxneuvance<sup>®</sup>) nie jest refundowana i nie jest jeszcze dostępna w aptekach na rynku prywatnym (ktomalek.pl).

Szczepionki polisacharydowe zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe. Dostępna na rynku szczepionka Pneumovax 23<sup>®</sup> przeznaczona jest do czynnego uodparniania przeciw zakażeniom wywoływanym przez serotypy *Streptococcus pneumoniae* u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* (ChPL Pneumovax 23<sup>®</sup>, Szczepienia.info). Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23<sup>®</sup> (PPSV23) nie jest refundowana w Polsce. Dodatkowo dotychczas dostęp do szczepionki na polskim rynku w niektórych okresach był ograniczony, a szczepionka nie była dostępna w aptekach (Medycyna Praktyczna). [REDACTED]

[REDACTED] W opublikowanych w 2022 roku wytycznych, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) rekomendowane jest podanie 1 dawki skoniugowanej szczepionki PCV20 lub PCV15. Jeśli stosowana jest szczepionka PCV15, schemat szczepienia należy uzupełnić szczepionką PPSV23  $\geq$  1 rok później (schemat dwudawkowy), przy czym u dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może

być zachowaniem krótszych odstępów czasu, np.  $\geq 8$  tygodni. Dorośli, którzy otrzymali tylko szczepienie PPSV23 mogą otrzymać szczepienie skoniugowaną szczepionką PCV (PCV20 lub PCV15)  $\geq 1$  rok po ostatniej dawce PPSV23. W przypadku stosowania PCV15 lub PCV20 u osób, które w przeszłości otrzymały PPSV23, nie ma konieczności podawania po nim kolejnej dawki PPSV23.

ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych [REDACTED] za pomocą jednej dawki szczepionki PCV20 lub schematu sekwencyjnego dwudawkowego PCV15 + PPSV23. Ponadto ACIP wskazuje na brak konieczności uzupełniania szczepienia PCV20 szczepionką PPSV23. Szczepionka PPSV23 jest stosowana w schemacie dwudawkowym u osób szczepionych PCV15 (PCV15 + PPSV23) oraz u osób dorosłych, które wcześniej zostały zaszczepione PCV13. U dorosłych z obniżoną odpornością, implantem ślimakowym lub wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego korzystne może być zachowanie krótszych odstępów czasu pomiędzy szczepieniami, np.  $\geq 8$  tygodni. Szczepionka ta jest również stosowana u osób dorosłych, które wcześniej zostały zaszczepione PCV13 (Kobayashi 2022).

W związku z powyższym komparatorem dla 20-walentnej polisacharydowej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom w populacji dorosłych [REDACTED] jest szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

W ramach analizy klinicznej zostanie uwzględniony komparator dodatkowy: szczepionka PCV13 i szczepionka PPSV23. Szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13 (serotypy zawarte w Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), a także 7 serotypów dodatkowych (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F). Szczepionka PCV20 jest więc szczepionką takiego samego typu i ma analogiczny skład jak szczepionka PCV13 z rozszerzeniem o 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych. Zgodnie z wytycznymi EMA rejestracja szczepionki nowszej generacji przebiega na podstawie porównania odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki a szczepionki o udowodnionej w badaniach skuteczności. W takiej sytuacji przeprowadzenie badań skuteczności klinicznej nowej szczepionki nie jest wymagane (EMA 2007, EMA 2022). Uwzględnienie PCV13 i PPSV23 jako komparatora umożliwia porównanie immunogenności PCV20 w zakresie 13 wspólnych serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie są zawarte w PCV13. Immunogenność szczepionki ocenia się na podstawie zmiany miana przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych w teście aktywności opsonofagocytarnej (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA), a miano przeciwciał w teście OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki.



## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej (AOTMiT 2016). W ramach analizy klinicznej szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED], zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

- śmiertelność,
- zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem *S. pneumoniae*),
- potwierdzone niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenia płuc,
- inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem *S. pneumoniae*),

oraz inne istotne klinicznie punkty końcowe, raportowane w badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki PCV20 zostanie ocenione na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu podania szczepionki oraz niepożądanych zdarzeń ogólnoustrojowych zgłaszanych przez uczestników badania.

Skuteczność kliniczna szczepionki PCV13 (Prevenar 13®) w zapobieganiu pneumokokowemu PZP i IChP u osób w wieku  $\geq 65$  lat została udowodniona w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Na chwilę obecną nie przeprowadzano więc badań skuteczności klinicznej szczepionki PCV20, zawierającej 7 dodatkowych antygenów serotypów (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) względem PCV13. Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA (EMA 2007, EMA 2022). Poza dodatkowymi antygenami serotypów, szczepionka PCV20 zawiera te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13. Badania kliniczne PCV20 dotyczyły określenia immunogenności szczepionki, którą oceniono na podstawie zmiany miana przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych w teście aktywności opsonofagocytarnej (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA). Miano przeciwciał w teście OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki. Miano OPA odzwierciedla aktywność przeciwciał i ich zdolność do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae* (Polman 2010, Karyński 2010).

W przeciwieństwie do badań immunogenności przeprowadzonych w populacji dzieci, w populacji dorosłych nie ustalono minimalnego ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu. W tym celu immunogenność nowej szczepionki jest porównana z immunogennością szczepionkami o udowodnionej skuteczności klinicznej (EMA 2022). Wobec powyższego w ramach analizy klinicznej immunogenność szczepionki PCV20 w analizie klinicznej będzie porównana ze szczepionką PCV13 w zakresie 13 wspólnych antygenów serotypów oraz ze szczepionką PPSV23 w zakresie 7 dodatkowych antygenów serotypów, których PCV13 nie pokrywa.

Mając powyższe na uwadze w analizie klinicznej immunogenność PCV20 zostanie oceniona w zakresie następujących punktów końcowych:

- średniej geometrycznej miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym, mierzonego testem OPA;
- krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym, mierzonego testem OPA, względem wartości wyjściowej;
- odsetka osób z  $\geq 4$ -krotnym wzrostem miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym, mierzonego testem OPA;
- odsetka osób z mianem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym mierzonego testem OPA  $\geq$  dolna granica oznaczalności.

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

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 30) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5 (AOTMiT 2016). Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące porównania immunogenności i bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 w zakresie 13 wspólnych serotypów i z PPSV23 w zakresie 7 wspólnych serotypów, nie występujących w PCV13, w populacji osób dorosłych, ██████████ (Essink 2021);
- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące immunogenności PCV20 i porównania bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 w populacji osób ██████████ wcześniej zaszczepionych przeciwko pneumokokom za pomocą szczepionki PCV13, PPSV23 lub PCV13 i PPSV23 (Cannon 2021);
- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia lub szczepieniem placebo ██████████ (badanie CAPiTA, Bonten 2015);
- 3 badania obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące efektywności praktycznej PCV13 ██████████ (McLaughlin 2018, Prato 2018) i badanie dotyczące populacji ██████████ (Kolditz 2019), w którym mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75 lat (IQR: 67; 81), ██████████

Tab. 30 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
grupą kontrolną	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych [REDACTED].

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie finansowaniem szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Apexxnar®) u dorosłych, w ramach refundacji aptecznej [REDACTED].

Refundacja szczepionki umożliwi większy dostęp do szczepień [REDACTED].

[REDACTED] Czynniki te wpływają na większe ryzyko wystąpienia zakażenia *S. pneumoniae* oraz wystąpienie powikłań, zwłaszcza w przebiegu pneumokokowego zapalenia płuc, które mogą zakończyć się zgonem.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, dwudziestowalentna - PCV20 (Apexxnar®) jest jedyną szczepionką skoniugowaną, która zapewnia największe pokrycie serotypowe spośród pozostałych, dostępnych na rynku szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom. Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) zawiera 13 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych obecnych w szczepionce Prevenar 13® (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz 7 dodatkowych polisacharydów (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), z których wszystkie są skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>. W związku z tym szczepionka zapewnia zwiększoną ochronę przed IChP i zapaleniem płuc wywoływanym przez 7 dodatkowych antygenów serotypów, z których pięć (8, 22F, 12F, 10A i 11A) zawartych w szczepionce PCV20 jest wymieniane przez ECDC wśród najczęściej identyfikowanych serotypów powodujących IChP (ECDC 2020, ChPL Prevenar 13®, ChPL Apexxnar®). Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli [REDACTED].
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV20 (Apexxnar®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Brak szczepienia lub szczepienie placebo PCV13 i PPSV23*
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność,</li> <li>• zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>),</li> <li>• potwierdzone niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenia płuc,</li> <li>• inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>).</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (5)	Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

\* komparator dodatkowy uwzględniony wyłącznie w analizie klinicznej; uwzględnienie PCV13 i PPSV23 jako komparatora umożliwia porównanie immunogenności PCV20 w zakresie 13 wspólnych serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie są zawarte w PCV13.



## 8 Aneks

### 8.1 Zapytanie skierowane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Dr hab. n. med. Dominik Golicki  
HealthQuest Sp. z o.o Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63/115  
01-625 Warszawa  
dominik.golicki@healthquest.pl

Warszawa, dnia 17.12.2020 r.

**Pan  
Filip Nowak  
p.o. Prezesa Narodowego Funduszu  
Zdrowia**

W związku z rozpoczęciem prac nad przygotowaniem raportu oceny technologii medycznych (HTA) dotyczącego szczepień przeciwko pneumokokom u dorosłych pacjentów z grup ryzyka, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie danych dotyczących:

#### **Pytanie 1**

Informacji o **liczbie pacjentów** (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli leczeni w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej z powodu rozpoznania (kody ICD-10):

- 1) B01.2 - Zapalenie płuc w ospie wietrznej
- 2) B05.2 - Odra powikłana przez zapalenie płuc
- 3) B20.6 - Choroba wywołana przez HIV, której skutkiem jest zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*
- 4) B25.0 - Cytomegalowirusowe zapalenie płuc
- 5) J12 - Wirusowe zapalenie płuc niesklasyfikowane gdzie indziej
- 6) J13 - Zapalenie płuc wywołane paciorkowcami (*Streptococcus pneumoniae*)
- 7) J14 - Zapalenie płuc wywołane pałeczką grypy (*Haemophilus influenzae*)
- 8) J15 - Zapalenie płuc bakteryjne niesklasyfikowane gdzie indziej
- 9) J16 - Zapalenie płuc wywołane innymi drobnoustrojami niesklasyfikowane gdzie indziej
- 10) J17 - Zapalenie płuc w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej
- 11) J18 - Zapalenie płuc wywołane nieokreślonym drobnoustrojem
- 12) J22 - Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 1) <18 lat
- 2) 18-49 lat
- 3) 50-64 lata
- 4) 65-74 lata
- 5) 75+ lat

**Pytanie 2**

Informacji o liczbie pacjentów (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli hospitalizowani w ramach grup JGP:

- 1) D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA
- 2) D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE
- 3) D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW
- 4) D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 1) <18 lat
- 2) 18-49 lat
- 3) 50-64 lata
- 4) 65-74 lata
- 5) 75+ lat

**Pytanie 3**

Informacji o liczbie zgonów (tryb wypisu – zgon pacjenta) wśród pacjentów (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli hospitalizowani w ramach grup JGP:

- 5) D17 ROPIEŃ PŁUC, ROPOWICA
- 6) D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE
- 7) D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW
- 8) D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 6) <18 lat
- 7) 18-49 lat
- 8) 50-64 lata

9) 65-74 lata

10) 75+ lat

#### **Pytanie 4**

Informacji o rozpoznananiu głównym oraz rozpoznaniach dodatkowych (chorobach współistniejących) wśród pacjentów (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli hospitalizowani w ramach grupy JGP D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 1) <18 lat
- 2) 18-49 lat
- 3) 50-64 lata
- 4) 65-74 lata
- 5) 75+ lat

#### **Pytanie 5**

Informacji o rozpoznananiu głównym oraz rozpoznaniach dodatkowych (chorobach współistniejących) wśród pacjentów (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli hospitalizowani w ramach grupy JGP D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 1) <18 lat
- 2) 18-49 lat
- 3) 50-64 lata
- 4) 65-74 lata
- 5) 75+ lat

#### **Pytanie 6**

Informacji o rozpoznananiu głównym oraz rozpoznaniach dodatkowych (chorobach współistniejących) wśród pacjentów (niepowtarzających się numerach PESEL), którzy w 2019 roku byli hospitalizowani w ramach grupy JGP D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE

W podziale na następujące grupy wiekowe:

- 1) <18 lat
- 2) 18-49 lat



- 3) 50-64 lata
- 4) 65-74 lata
- 5) 75+ lat

Informacje gromadzone przez Narodowy Fundusz Zdrowia stanowią odzwierciedlenie praktyki klinicznej w Polsce, dają podstawy do wiarygodnej analizy i stanowią punkt wyjścia do modelowania możliwych zmian w kontekście oceny technologii medycznych.

Posiadane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dane stanowią unikatowe źródło tzw. *real world evidence*, które są nie do przecenienia nie tylko na potrzeby opracowywania ww. raportu, gwarantując jego wiarygodność, ale przede wszystkim powinny stanowić podstawę do podejmowania decyzji przez inne organy Państwa, jakim są Minister właściwy do spraw zdrowia, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rada Przejrzystości czy Komisja Ekonomiczna.

Należy podkreślić, iż dane o które wnioskujemy zostaną wykorzystane wyłącznie w celu przygotowania ww. raportu.

Zgodnie z ustawą o dostępie do informacji publicznej z dnia 6 września 2001 r. uprzejmie proszę o udostępnienie powyższych danych i przekazanie w formie elektronicznej ([dominik.golicki@healthquest.pl](mailto:dominik.golicki@healthquest.pl)) lub papierowej.

Kierując się wiarygodnością i użytecznością analiz dla płatnika, bardzo liczę na pozytywną decyzję i udostępnienie tych informacji.

Z wyrazami szacunku,

## 8.2 Lista programów polityki zdrowotnej oceniona przez AOTMiT

Tab. 32 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród osób dorosłych, wydane w latach 2016-2022 (AOTMiT PZP).

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
„Promocja zdrowia w profilaktyce szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom dla mieszkańców gminy Grębocice - 55 plus”	Grębocice	55+	Dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego)	Prevenar 13®	NEGATYWNA*	236 /2014
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród osób dorosłych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w województwie kujawsko-pomorskim”.	Toruń	65+	Nieżyt oskrzeli i dychawica oskrzelowa.	Wybór dokonany po konsultacjach z ekspertami.	POZYTYWNA	31 /2016
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w województwie lubelskim w latach 2016-2021”.	Lublin	60+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	76 /2016
„Program polityki zdrowotnej w zakresie zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w Gminie Grębocice w roku 2018”.	Grębocice	65+	Dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, POChP, choroby krążeniowo-naczyniowe).	Prevenar 13®	POZYTYWNA*	112 /2018
„Regionalny Program Polityki Zdrowotnej - szczepienia przeciw pneumokokom dla osób 65+ z grupy ryzyka”.	Pomorskie	65+	Leczący się z powodu przewlekłego nieżytu oskrzeli i astmy oskrzelowej (J40-J47).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	159 /2018
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Kielce”.	Kielce	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	5 /2018
„Gminny program polityki zdrowotnej w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom dla osób powyżej 50 r.ż. W gminie Brzeg Dolny na lata 2019-2023”.	Brzeg Dolny	50+	Dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, POChP, choroby krążeniowo-naczyniowe).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	102 /2019
„Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 55+	Częstochowa	55+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	136 /2019

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
mieszkańców Częstochowy na lata 2019-2023”.						
„Zapobieganie ciężkim zapaleniom płuc u chorych onkologicznych z najczęstszymi nowotworami litymi i hematologicznym”.	Świętokrzyskie	bez ograniczeń	Nowotwory (z rakiem płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego, przewłęką białaczką limfocytową).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	166 /2018
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z Gminy i Miasta Nowe Skalmierzyce”.	Nowe Skalmierzyce	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	206 /2018
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 75 r.ż. z Miasta Krakowa”.	Kraków	75+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	3 /2020
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób od 65 r.ż. z gminy Miedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom”.	Miedziana Góra	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	31 /2019
„Program profilaktyczny przeciwko zakażeniom pneumokokowym wśród mieszkańców Elbląga po 65 roku życia z grupy ryzyka”.	Elbląg	65+	Choroby układu oddechowego (J40-J47).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	63 /2019
„Program polityki zdrowotnej w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom dla osób 50 plus w Gminie Grębcovice”.	Grębcovice	50+	Dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, POChP, choroby krążeniowo-naczyniowe).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	79 /2019
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Miasta Żary powyżej 65 r.ż. z przewlekłymi chorobami płuc”.	Żary	65+	Przewlekłe choroby dróg oddechowych (J40-J47).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	86 /2019
„Zapobieganie ciężkim zapaleniom płuc i powikłaniom pogrypowym u osób z chorobami nowotworowymi”.	Wielkopolska	18+	Nowotwory (z rakiem płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego,	Prevenar 13®	POZYTYWNA	152 /2019



Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
			przewlekłą białaczką limfocytową).			
„Program profilaktycznych szczepień przeciw pneumokokom dla mieszkańców miasta Płocka w wieku 65 lat w latach 2020-2022”.	Płock	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	188/2019
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla osób powyżej 60 roku życia - mieszkańców Gminy Tarnowo Podgórne na lata 2020-2022”.	Tarnowo Podgórne	60+	Dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, POChP, choroby krążeniowo-naczyniowe).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	27/2020
„Program przeciwko zakażeniom pneumokokowym dla osób chorujących na nowotwory złośliwe zamieszkałych na terenie miasta Żory”.	Żory	bez ograniczeń	Nowotwory złośliwe, przed rozpoczęciem chemioterapii.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	4/2020
„Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u chorych na najczęstsze nowotwory hematologiczne”.	Wałbrzych	bez ograniczeń	Nowotwory hematologiczne (m.in. przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy i chłoniaki nieziarnicze).	Prevenar 13®	POZYTYWNA	56/2020
„Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+ zamieszkałych na terenie miasta Mielca”.	Mielec	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	67/2020
„Profilaktyka zakażeń pneumokokowych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom dla mieszkańców gminy Polkowice od 60 r. ż.”.	Polkowice	60+	Populacja ogólna i osoby młodsze z grup ryzyka według PSO.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	92/2020
„Szczepienia przeciwko pneumokokom w populacji osób starszych w Gminie Daleszyce”.	Daleszyce	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	94/2020
„Program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla mieszkańców Gminy Kleszczów po 65 roku życia na lata 2021-2024”	Gmina Kleszczów	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	17/2021

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych u osób powyżej 65 roku życia”	Lublin	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	25/2021
„Program polityki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciwko pneumokokom dla personelu medycznego zatrudnionego w podmiotach leczniczych województwa mazowieckiego”	Województwo mazowieckie	≥ 18	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	26/2021
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród osób dorosłych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom realizowany w powiecie piaseczyńskim na lata 2021-2023”	Powiat piaseczyński	65+	Osoby leczone z powodu chorób układu oddechowego - J40-J47.	bd	POZYTYWNA	27/2021
„Program szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom pneumokokowym dla mieszkańców Gminy Trzebownik na lata 2021-2022”	Gmina Trzebownik	60+	Populacja ogólna.	bd	POZYTYWNA	33/2021
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych na lata 2021-2024 w Gminie Gorzkowice”	Gmina Gorzkowice	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	39/2021
„Program profilaktycznych szczepień przeciwko pneumokokom dla osób 65+, będących mieszkańcami Gminy Kozienice na lata 2022-2024”	Gmina Kozienice	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	46/2021
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych na lata 2021-2023 w Gminie Wilkowice”	Gmina Wilkowice	65+	Osoby z przewlekłą chorobą serca, z przewlekłą chorobą płuc, z cukrzycą, z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, z implantem ślimakowym, z przewlekłą chorobą wątroby (w tym z marskością), uzależnione od alkoholu, z anatomiczną lub czynnościową asplenią;	Prevenar 13®	POZYTYWNA	63/2021

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
			<p>sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią, z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, z zakażeniem wirusem HIV, z przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z białaczką, z chorobą Hodgkina, z uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.</p>			
<p>„Program profilaktyki zdrowotnej dotyczący profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród osób dorosłych w Małopolsce”</p>	<p>Województwo małopolskie</p>	<p>18 - 65</p>	<p>Wariant I: osoby zależne w wieku powyżej 18 lat, przebywające w placówkach całodobowych na terenie Małopolski. Wariant II: osoby zależne w wieku powyżej 18 lat, przebywające w placówkach całodobowych na terenie Małopolski, osoby powyżej 65 r.ż. ze schorzeniami przewlekłymi w tym z chorobami układu krążenia, chorobami układu oddechowego, chorobami onkologicznymi, korzystające ze świadczeń w placówkach dziennego pobytu</p>	<p>Prevenar 13®</p>	<p>POZYTYWNA</p>	<p>67/2021</p>



Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
			zamieszkałych na terenie Małopolski. Wariant III: osoby w wieku powyżej 65 lat (innych niż w wariantcie I oraz II), ze schorzeniami przewlekłymi w tym z chorobami układu krążenia, chorobami układu oddechowego, chorobami onkologicznymi, zamieszkałe na terenie Małopolski.			
„Profilaktyka zakażeń pneumokokami wśród mieszkańców Poznania w wieku 65+ na lata 2021-2024”	Poznań	65+	Osoby z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, chorobami układu krążenia oraz z cukrzycą.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	68/2021
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych u osób powyżej 65 roku życia, zamieszkałych w Żorach”	Żory	65+	Osoby z przewlekłą chorobą serca i naczyń, w tym zastoinową niewydolnością serca oraz kardiomiopatia, osoby z przewlekłą chorobą płuc, w tym POChP i rozedmą płuc, osoby z cukrzycą, osoby z wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, osoby z implantem ślimakowym, osoby z przewlekłą chorobą wątroby (w tym z marskością), osoby po splenektomii, osoby ze sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, osoby z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami	Prevenar 13®	POZYTYWNA	75/2021

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
			odporności, osoby z przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, osoby z białaczką, osoby z chorobą Hodgkina, osoby z uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.			
„Gminny program polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki zakażeń pneumokokowych w Kozach”	Kozy	65+	Osoby, które nie były szczepione szczepionką przeciwko pneumokokom i nie posiadają przeciwwskazań lekarskich. W przypadku dużej ilości zgłoszeń, w pierwszej kolejności zostaną uwzględnione osoby z grup wysokiego ryzyka tj. osoby: z przewlekłą chorobą serca, z przewlekłą chorobą płuc, z cukrzycą, osoby z wyciekami płynu mózgowordzeniowego, z implantem ślimakowym, z przewlekłą chorobą wątroby (w tym z marskością), uzależnione od alkoholu, z anatomiczną lub czynnościową asplenią: sferocytozą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią, z zaburzeniami odporności: wrodzonymi	Prevenar 13®	POZYTYWNA	14/2022

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
			i nabytymi niedoborami odporności, z zakażeniem HIV, z przewlekłą chorobą nerek i zespołem nerczycowym, z białaczką, z chorobą Hodgkina osoby z uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.			
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych na lata 2022-2024 w Gminie Jaworze”	Gmina Jaworze	65+	Populacja ogólna.	Prevenar 13®	POZYTYWNA	20/2022

\* wg Prezesa AOTM wybór grupy osób powyżej 55 r. życia „z chorobami przewlekłymi” do szczepień przeciwko pneumokokom z funduszy samorządowych był nieuzasadniony ze względu na brak uzasadnienia merytorycznego. W roku 2018 i 2019 zostały złożone wnioski o ocenę programów zdrowotnych w tej samej gminie z nieco zmodyfikowaną definicją populacji, które dostały pozytywną opinię AOTM (odpowiednio Opinie nr 112/2018 i 79/2019)



## 8.3 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce w 2019 roku

Poniżej przedstawiono ostatnie dane dotyczące zakażeń pneumokokowych w Polsce PZH i KOROUN sprzed pandemii COVID-19, tj. z 2019 roku.

### 8.3.1 Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce

W 2019 roku w Polsce, Państwowy Zakład Higieny - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego oraz Główny Inspektorat Sanitarny, odnotowały **1541 przypadków IChP** (Ryc. 9; NIZP-PZH 2019).

**Ryc. 21 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2019 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).**



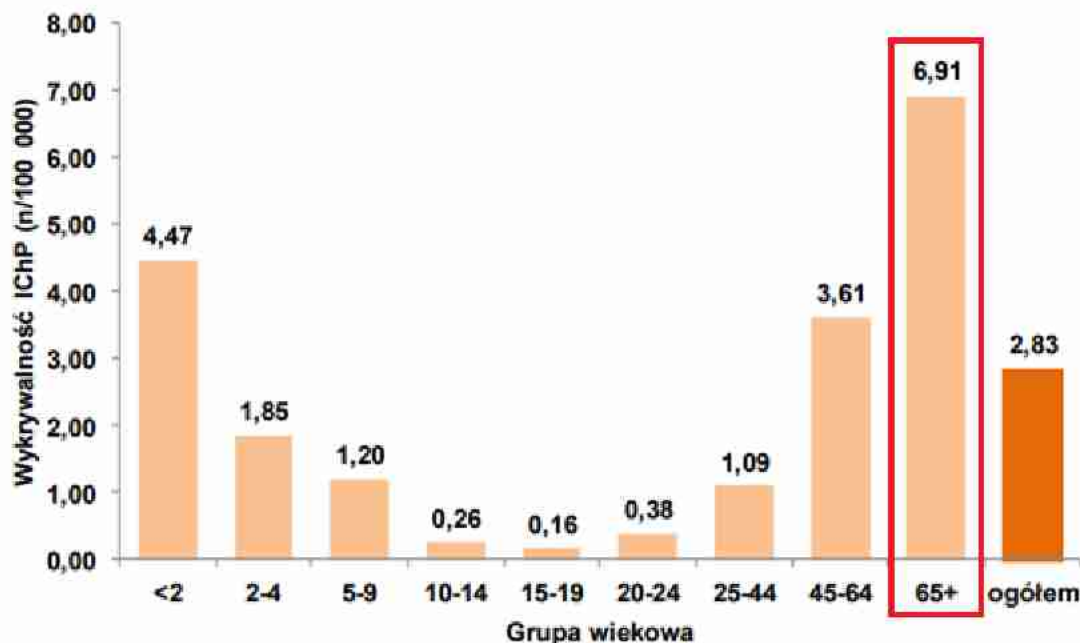
Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 1088 chorych** z tego samego okresu (Ryc. 7; KOROUN 2019).

Wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat** (6,91/100 000, Ryc. 10).

Wykrywalność IChP przez KOROUN w grupie wiekowej 65+ rosta na przestrzeni lat z 4,76/100 000 w 2016 roku, poprzez 6,55/100 000 w 2017 roku do 7,01/100 000 w 2018 roku (KOROUN 2016, KOROUN 2017, KOROUN 2018). W 2019 roku w grupie w wieku 65+ **teoretyczne**

**pokrycie szczepionkowe PCV13 - 61,8%** (278/450 odnotowanych przypadków IChP o określonych serotypach *S. pneumoniae*).

Ryc. 22 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2019 roku (n=1088, dla 35 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 4).

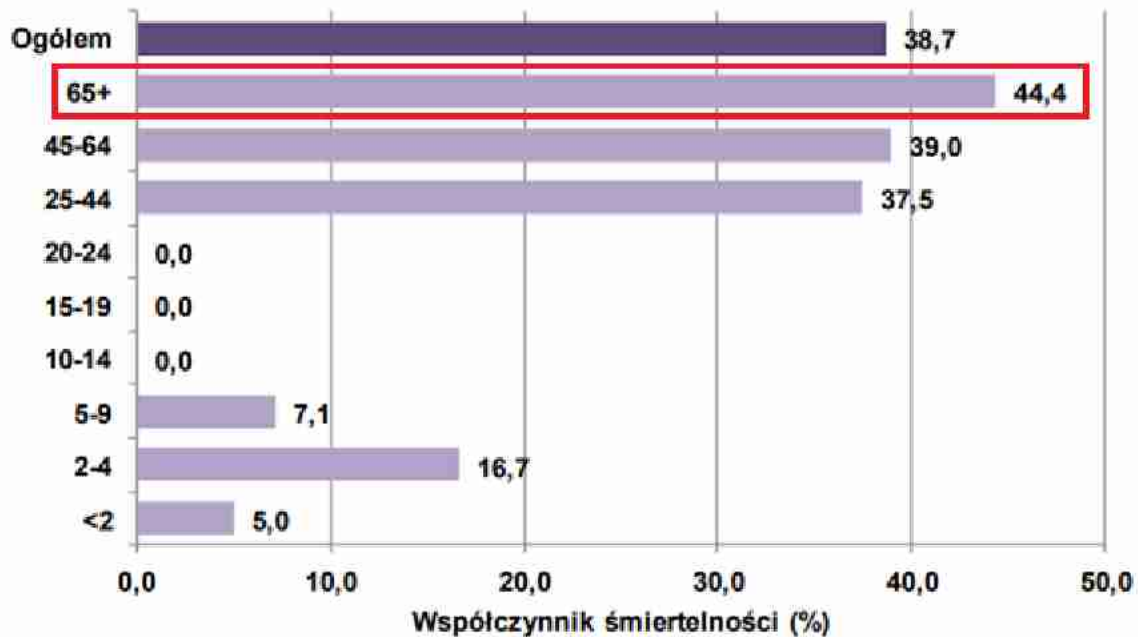


### 8.3.2 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce

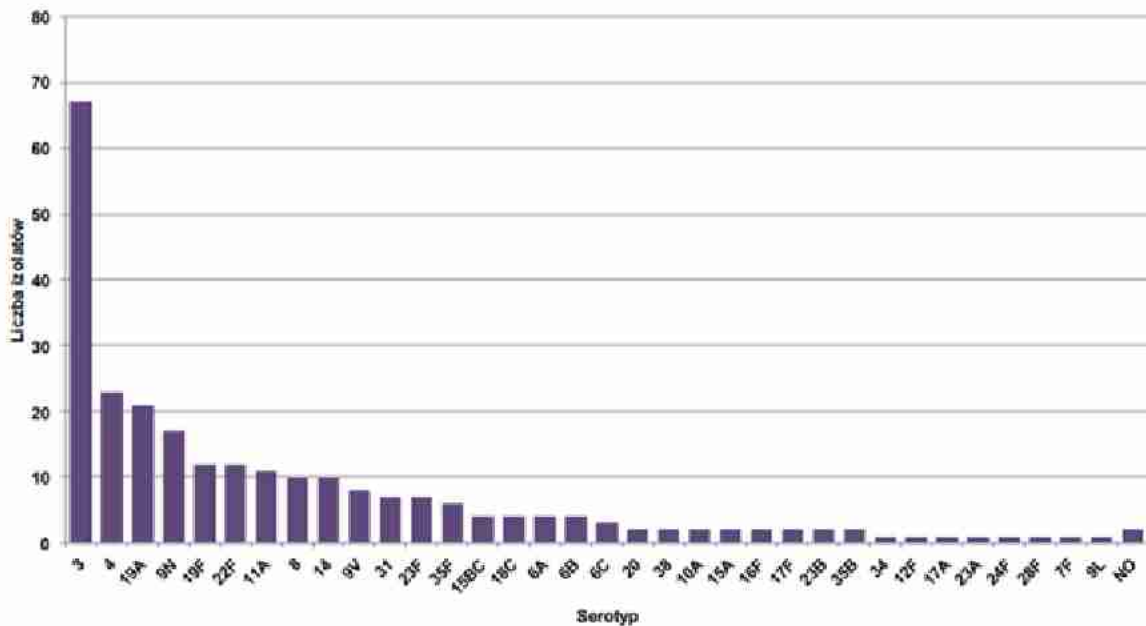
Według danych KOROUN, w 2019 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=662/1088, 60,8%), zmarło 38,7% pacjentów (czyli 256 osób). Najwyższą śmiertelność, na poziomie 44,4%, odnotowano u pacjentów w wieku 65 i więcej lat (Ryc. 11).

Przewidywane pokrycie szczepionkowe PCV13 dla serotypów, które były przyczyną zgonów w Polsce w 2019 roku wyniosło 54,3% (139/256 zgonów). Serotypy będące najczęściej przyczyną zgonów we wszystkich grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 12.

Ryc. 23 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2019 (zakażenia ze znanym zejściem, n=662/1088; 60,8%) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 18).



Ryc. 24 Serotypy izolatów *S. pneumoniae* odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2019 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=256) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 19).



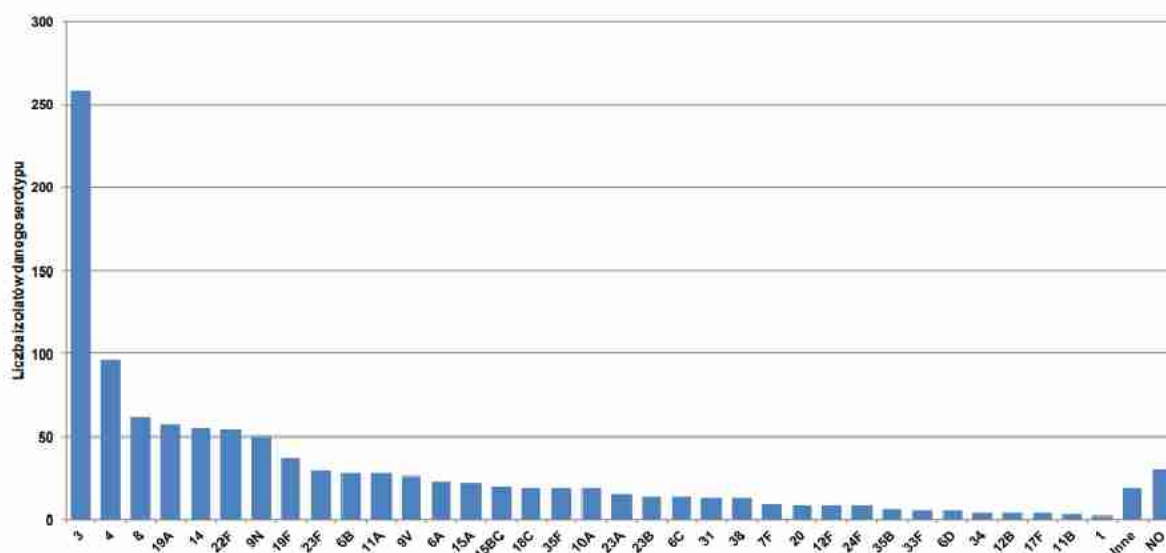


### 8.3.3 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN)

Rozkład serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za IChP we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku został przedstawiony na Ryc. 13 oraz w Tab. 11.

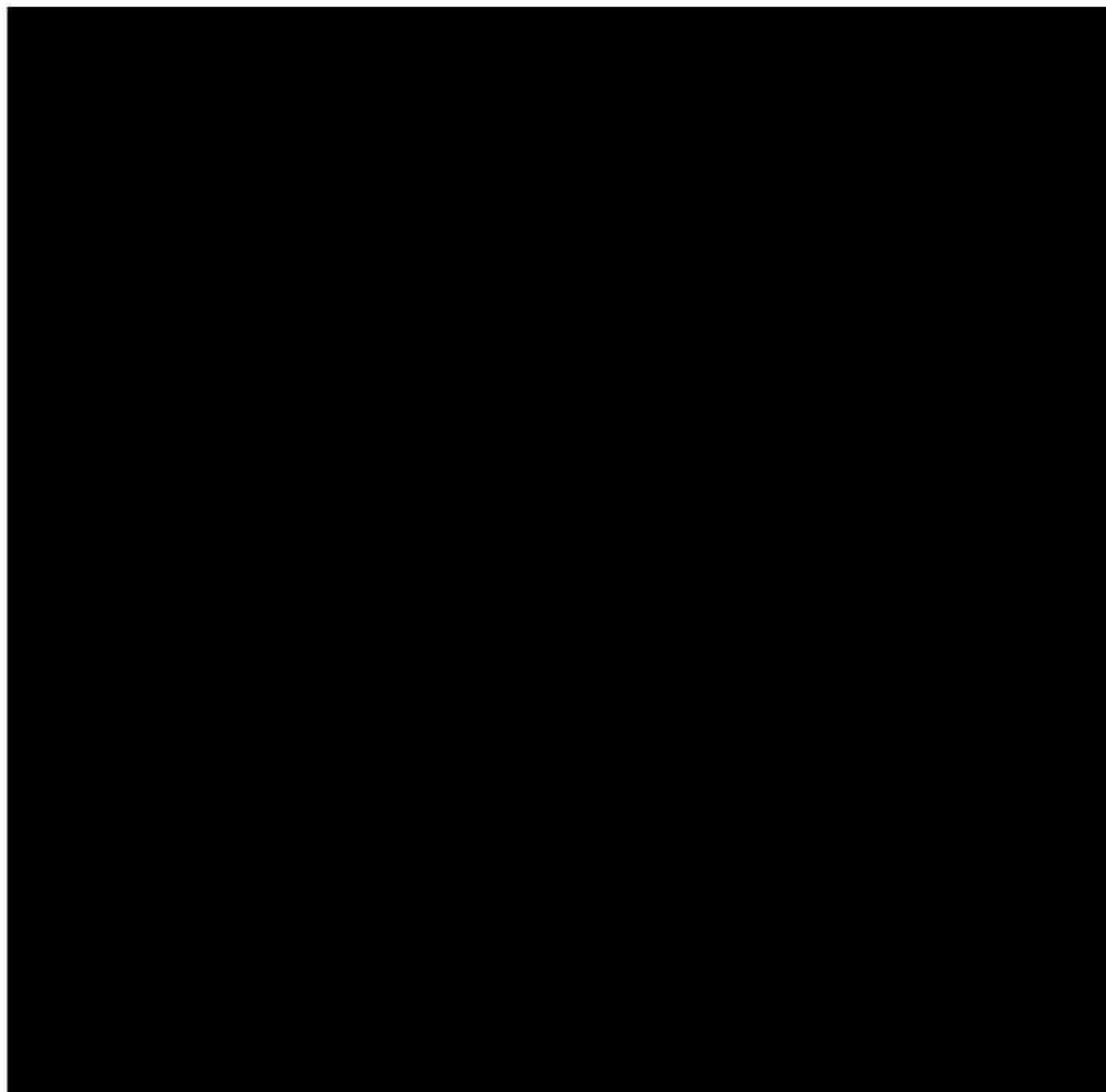
Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w Polsce w ogólnej populacji były: serotyp 3 (n=259), 4 (n=97) oraz 8 (n=62). Poza serotypem 8, serotyp 3 i 4 występuje w szczepionce PCV13. [REDACTED]

Ryc. 25 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2019 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=1088; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 10).



Tab. 33 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku\* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 9).

[REDACTED TABLE CONTENT]



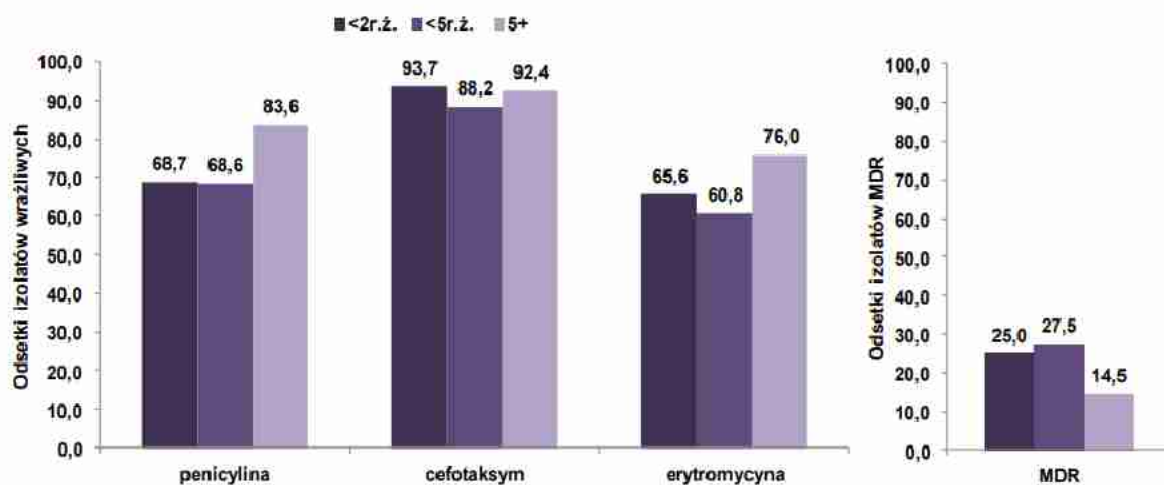
### 8.3.4 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe

Szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2019 roku w Polsce:

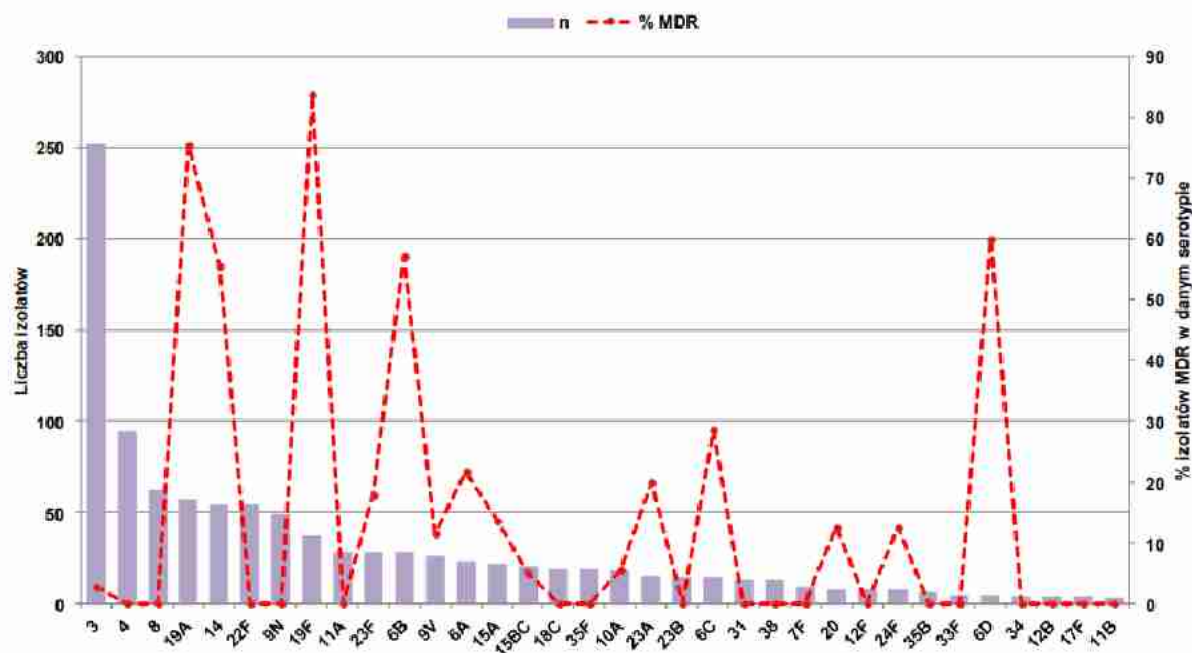
- 25,0% izolatów u dzieci Do 2. r.ż.
- 27,5% izolatów u dzieci Do 5. r.ż.
- 14,5% izolatów w pozostałej populacji (Ryc. 14).

Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **19F** (ponad 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków, Ryc. 15). Kolejnym serotypem o podobnie wysokiej wielolekooporności jest serotyp **19A**, stanowiący 75% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków. Obydwa wymienione serotypy znajdują się w szczepionce przeciwko pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®).

Ryc. 26 Odsetki izolatów wrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2019 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 20).



Ryc. 27 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu *S. pneumoniae* w Polsce w 2019 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 21).

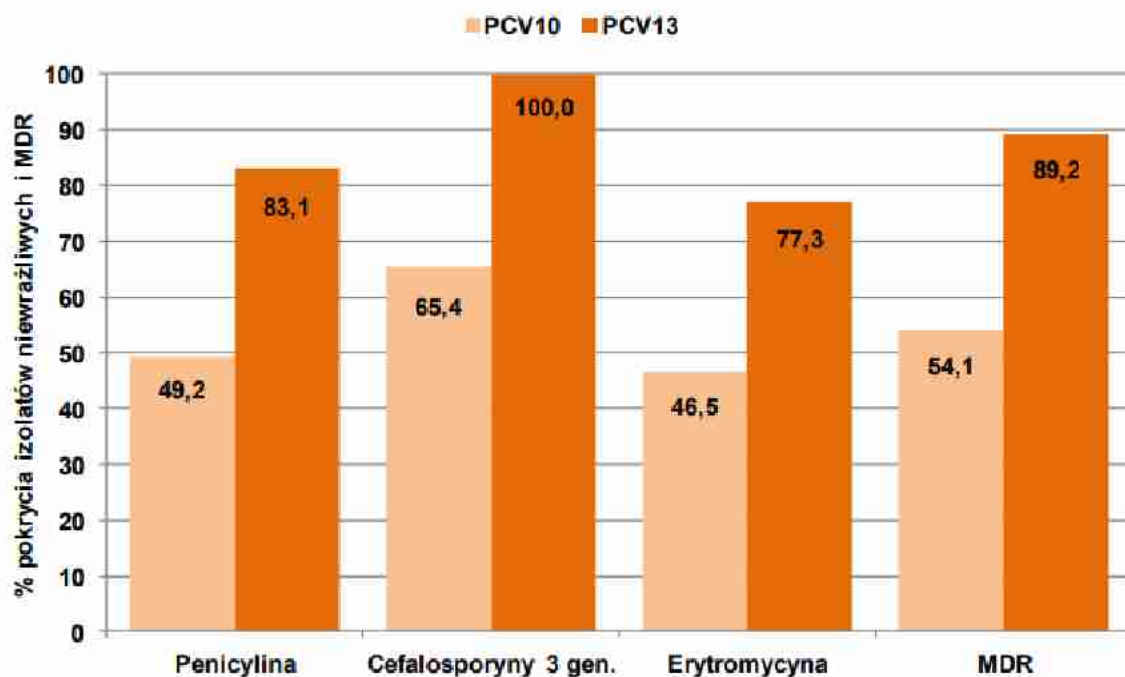


Przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* we wszystkich grupach wiekowych wyniosło w 2019 roku w Polsce 89,2% dla PCV13 (Ryc. 28).

Ryc. 28 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych,



niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku (n=1044) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 22).



## Spis rycin

Ryc. 1 Wpływ wieku na współczynnik hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w USA w latach 2014 - 2016 (Ramirez 2017).	23
Ryc. 2. Odsetek pacjentów z grup umiarkowanego lub wysokiego ryzyka na podstawie badań przeprowadzonych na terenie Europy (opracowanie własne).	25
Ryc. 3 Zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku $\geq 65$ lat w zależności od serotypu pneumokoka w Stanach Zjednoczonych w latach 1998 - 2018 (CDC Manual, CDC Surveillance & Reporting).	26
Ryc. 4 Rozkład potwierdzonych przypadków IChP w zależności od serotypu w Europie w latach 2014 - 2018 (ECDC 2020).	27
Ryc. 5. Odsetek przypadków IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe zawarte w szczepionkach PCV10, PCV13, PCV15 i PCV20 oraz serotyp 3 w populacji osób w wieku $\geq 65$ lat w 13 ośrodkach sieci SplDnet w 10 krajach europejskich w latach 2012 - 2018 (źródło: Hanquet 2022).	29
Ryc. 6 Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 tys. mieszkańców Unii Europejskiej w zależności od wieku i płci (dane ECDC dla 2018 roku; ECDC 2020).	30
Ryc. 7 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010 - 2021 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).	39
Ryc. 8 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010 - 2020 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).	39
Ryc. 9 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005 - 2020 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”).	40
Ryc. 10 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2021 roku (n=699, dla 14 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 5).	41
Ryc. 11 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2021 (zakażenia ze znanym zejściem, n=342/699; 48,9%) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 18).	42
Ryc. 12 Serotypy izolatów <i>S. pneumoniae</i> odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2021 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=178) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 19).	42
Ryc. 13 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2021 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=699; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 11).	43
Ryc. 14 Odsetki izolatów wrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2021 roku (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 20).	45
Ryc. 15 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu <i>S. pneumoniae</i> w Polsce w 2021 roku (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 21).	45
Ryc. 16 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) we	

wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2021 roku (n=662) (Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 22). .....	45
Ryc. 17 Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (opracowanie własne na podstawie danych PZH i danych GUS; NIZP-PZH tabele wynikowe). .....	47
Ryc. 18. Udział poszczególnych grup wiekowych w zgonach wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc w roku 2019 (kody JGP D17, D18, D47, D48) (Dane NFZ). .....	48
Ryc. 19. Zapadalność na IChP ogółem i IChP wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13* w populacji w wieku $\geq 19$ lat na terenie Stanów-Zjednoczonych w latach 2007 - 2019 (Kobayashi 2022). .....	58
Ryc. 20 Refundacja w Europie szczepień preparatem PCV13 (Prevenar 13®) u dorosłych powyżej 65 lat w poszczególnych grupach ryzyka (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer; stan na 2021/2022). .....	76
Ryc. 21 Liczba przypadków Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej w Polsce w latach 2005-2019 wg danych PZH (wszystkie grupy wiekowe łącznie; źródło: opracowanie własne na podstawie biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”). .....	113
Ryc. 22 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2019 roku (n=1088, dla 35 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 4). .....	114
Ryc. 23 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2019 (zakażenia ze znanym zejściem, n=662/1088; 60,8%) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 18). .....	115
Ryc. 24 Serotypy izolatów <i>S. pneumoniae</i> odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2019 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=256) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 19). .....	115
Ryc. 25 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2019 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=1088; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 10). .....	116
Ryc. 26 Odsetki izolatów wrażliwych na wybrane antybiotyki i izolaty wielolekooporne, niewrażliwe na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR), u dzieci i w pozostałej populacji, w Polsce w 2019 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 20). .....	118
Ryc. 27 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu <i>S. pneumoniae</i> w Polsce w 2019 roku (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 21). .....	118
Ryc. 28 Przewidywane, na podstawie wyników serotypowania KOROUN, pokrycie szczepionkowe PCV10 i PCV13 izolatów niewrażliwych na wybrane antybiotyki i izolatów wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku (n=1044) (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 22). .....	118



## Spis tabel

Tab. 1. Odsetek szczepów <i>S. pneumoniae</i> opornych na penicylinę i makrolidy w Polsce w latach 2019 - 2020 w różnych grupach wiekowych (Atlas ECDC).....	21
Tab. 2 Czynniki ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc wraz z wartościami współczynnika ryzyka HR (Vila-Corcoles 2009). .....	23
Tab. 3 Prawdopodobieństwo wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej i śmiertelność wśród pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w zależności od czynnika ryzyka w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Anglii (van Hoek 2012).....	24
Tab. 4. Odsetek pięciu najczęściej występujących serotypów <i>S. pneumoniae</i> w potwierdzonych przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej w Europie w 2018 roku w różnych grupach wiekowych (ECDC 2020). .....	27
Tab. 5 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w zależności od serotypu u dorosłych w wieku $>65$ lat w Europie w latach 2011 - 2018 (Hanquet 2022).....	30
Tab. 6 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową oraz wskaźnik śmiertelności związany z IChP w Anglii, dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w zależności od występowania określonego czynnika ryzyka (van Hoek 2012). .....	31
Tab. 7 Współczynnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w USA w latach 2007 - 2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w grupach ryzyka (Shea 2014).....	32
Tab. 8 Współczynnik zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc, bez względu na etiologię, w Hiszpanii w latach 2002 - 2005, wśród osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka (Vila-Corcoles 2009). .....	34
Tab. 9 Współczynnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc w USA w latach 2007 - 2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka (Shea 2014). .....	35
Tab. 10. Liczba dni powrotu do wyjściowego stanu zdrowia przed epizodu PZP, w zależności od choroby współistniejącej (Wyrwich 2015).....	36
Tab. 11 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2021 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2021, slajd nr 10). .....	43
Tab. 12 Zestawienie danych o liczbie pacjentów [REDACTED], hospitalizowanych w ramach grup JGP dotyczących zapalenia płuc w roku 2019 (Dane NFZ). .....	48
Tab. 13 Rozpoznanie wg ICD-10 wśród pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP D47 i D48 w 2019 roku (Dane NFZ). .....	49
Tab. 14. Choroby współistniejące wśród pacjentów [REDACTED], hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w ramach grup JGP D18, D47 i D48 (n=37 889) w 2019 roku (opracowane własne na podstawie danych NFZ). .....	50
Tab. 15. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku $\geq 65$ lat w gminie Chrzanów (na podst. Harat 2016). .....	51
Tab. 16 Rekomendacje PTWAKC dotyczące schematów szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych pacjentów w zależności od historii szczepień (PTWAKC 2022). .....	56
Tab. 17 Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku $\geq 65$ lat oraz zalecane schematy szczepień (Kobayashi 2022).....	59

Tab. 18 Wiek i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku $\geq 65$ lat oraz zalecane schematy szczepień (NACI 2016).....	60
Tab. 19 Zalecenia PTHiT oraz PALG dotyczące szczepień przeciwko <i>S. pneumoniae</i> w różnych jednostkach chorobowych (Hus 2018). ....	61
Tab. 20 Schemat podawania szczepionki przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi przygotowany przez EULAR w oparciu o rekomendacje CDC (Furer 2019). ....	63
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Apexxnar® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych.....	68
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	70
Tab. 23 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Apexxnar®.....	71
Tab. 24 Kategorie ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> stosowane w zaleceniach dotyczących finansowania szczepień osób dorosłych szczepionką PCV13 (Prevenar 13®) (Źródło: opracowanie na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer).....	76
Tab. 25 Warunki refundacji szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką PCV20 (Apexxnar®) w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na 2022 rok, Źródło: Pfizer Polska). ....	76
Tab. 26 Refundacja szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dzieci i osób dorosłych w Unii Europejskiej i w państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) (stan na 2021/2022 rok, Źródło: Pfizer Polska). ....	78
Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania. ....	86
Tab. 28 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące szczepionek przeciw pneumokokom stosowanym u pacjentów w wieku $\geq 65$ lat.....	87
Tab. 29 Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek przeciw pneumokokom PCV20 (Apexxnar®) i PCV13 (Prevenar 13®) do stosowania u dorosłych w wieku 65 lat i starszych. ....	90
Tab. 30 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytocznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	97
Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	99
Tab. 32 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród osób dorosłych, wydane w latach 2016-2022 (AOTMiT PZP).....	105
Tab. 33 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 9).....	116

## Piśmiennictwo

- Almirall 2008** Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M et al. Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008 Jun;31(6):1274-84.
- Alter 2010** Alter S. Zakażenia pneumokokowe. *Pediatrics po Dyplomie Vol. 14 Nr 5, Październik 2010.*
- Amin-Chowdhury 2021** Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 1;72(5):e65-e75.
- Antczak 2020** Antczak A., Tworek D., Zapalenia płuc u dorosłych, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznan 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2021** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Prevenar 13. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.8.2021. Data ukończenia: 26 maja 2021 r.
- AOTMiT PPZ** AOTMiT. Biuletyn informacji publicznej. Opinie do programów polityki zdrowotnej. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> [dostęp 15.03.2022]
- Approval Letter** Food and Drug Administration. BLA APPROVAL AND BLA ACCELERATED APPROVAL. <https://www.fda.gov/media/150021/download> [dostęp: 11.04.2022]
- Araszkiewicz 2021** Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, Budzyński A, Gajewska D. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology.* 2021;10(1):1-113. <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/2021-Guidelines-on-the-management-of-patients-with-diabetes.pdf> [dostęp: 15.03.2022]
- Atlas ECDC** European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [dostęp: 11.03.2022]
- Baden 2021** Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&tid=1457> [dostęp: 15.03.2022]
- Bahrs 2021** Bahrs C, Kesselmeier M, Kolditz M et al. (2021). Pneumococcal serotype distribution in adults with community-acquired pneumonia in Germany and coverage of an investigational 20-valent conjugate vaccine: a longitudinal analysis from the CAPNETZ cohort 2013-2018. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Virtual.*
- Bergh 2017** Bergh C, Fall K, Udumyan R, Sjöqvist H, Fröbert O, Montgomery S. Severe infections and subsequent delayed cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Dec;24(18):1958-1966.
- Biuletyny PZH** Biuletyny roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html) [dostęp 14.03.2022]
- Bonten 2015** Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
- Bornheimer 2017** Bornheimer R, Shea KM, Sato R, Weycker D, Pelton SI. Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2017 Oct 13;12(10):e0184877.
- Brandenburg 2000** Brandenburg JA, Marrie TJ, Coley CM et al. Clinical presentation, processes and outcomes of care for patients with pneumococcal pneumonia. *J Gen Intern Med.* 2000 Sep;15(9):638-46.



- Cannon 2021** Cannon K, Elder C, Young M et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults  $\geq 65$  years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;**39(51):7494-7502**.
- CDC Manual** Center for Disease Control and Prevention; Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html> [dostęp: 14.03.2022]
- CDC Pink Book** Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book. Pneumococcal Disease. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> [dostęp: 11.03.2022]
- CDC Surveillance & Reporting** Centers for Disease Control and Prevention; Pneumococcal Disease, Surveillance & Reporting <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> [dostęp: 14.03.2022]
- ChPL Apexxnar<sup>®</sup>** Charakterystyka Produktu Leczniczego Apexxnar<sup>®</sup>. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.12.2022]
- ChPL Pneumovax 23<sup>®</sup>** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumovax 23<sup>®</sup>. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-03-21\\_12\\_03\\_12\\_pneumovax\\_23\\_chpl.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-21_12_03_12_pneumovax_23_chpl.pdf) [dostęp 14.03.2022]
- ChPL Synflorix<sup>®</sup>** Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix<sup>®</sup>. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 14.03.2022]
- ChPL Vaxneuvance<sup>®</sup>** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxneuvance<sup>®</sup>. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 09.03.2022]
- Cordonnier 2019** Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S et al.; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;**19(6):e200-e212**.
- Corrales-Medina 2010** Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010;**10(2):83-92**.
- Corrales-Medina 2015** Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015 Jan 20;**313(3):264-74**.
- [REDACTED]
- Dane NFZ** Dane NFZ dot. zapaleń płuc w Polsce w 2019 roku. Przekazane w dniu 04.01.2021 przez p. Dariusza Dzielaka, Dyrektora Departamentu Analiz i Innowacji NFZ, w odpowiedzi na wniosek z dnia 17.12.2020 roku. Znak pisma: DAil.0123.105.2020; 2021.1424.BEKO.
- Danziger-Isakov 2019** Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;**33(9):e13563**.
- de Velasco 1995** de Velasco EA, Merkus D, Anderton S, et al. Synthetic peptides representing T-cell epitopes act as carriers in pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines. *Infect Immun* 1995;**63:961-8**.
- ECDC 2020** European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. Annual epidemiological report for 2018. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2018\\_IPD.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf) [dostęp 18.03.2022]
- EMA 2007** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf) [dostęp: 09.03.2022]

- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 09.03.2022]
- Essink 2021** Essink B, Sabharwal C, Cannon K et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 18 Years and Older. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021
- Eurostat 2021** Eurostat. Ageing Europe - statistics on population developments. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing\\_Europe\\_-\\_statistics\\_on\\_population\\_developments](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Ageing_Europe_-_statistics_on_population_developments) [dostęp 18.03.2022]
- Fry 2005** Fry, A.M., Shay, D.K., Holman, R.C., Curns, A.T., & Anderson, L.J. (2005). Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA*, 294, (21) 2712-2719
- Furer 2019** Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52.
- Galie 2015** Galie N. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1127-1206; DOI: 10.5603/KP.2015.0242. [https://ptkardio.pl/wytyczne/16-wytyczne\\_escers\\_dotyczące\\_rozpoznawania\\_i\\_leczenia\\_nadciśnienia\\_płucnego](https://ptkardio.pl/wytyczne/16-wytyczne_escers_dotyczące_rozpoznawania_i_leczenia_nadciśnienia_płucnego) [dostęp: 15.03.2022]
- Gibson 2013** Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3):559-63.
- Gil-Prieto 2011** Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):412-6.
- GOLD 2022** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> [dostęp 15.03.2022]
- Gouveia 2019** Gouveia M, Jesus G, Inês M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus “no vaccination” and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(4):850-858.
- Griffin 2013** Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013(2);369:155-163.
- GUS 2021** GUS. Rocznik Demograficzny 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html> [dostęp: 14.03.2022]
- Hanquet 2022** Hanquet G, Krizova P, Dalby T et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022 Jan;28(1):137-138.
- Harat 2016** Harat R, Alexander R, Gray S, et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanów County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(2):95-103.
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. 5 juin 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16267\\_PREVE-NAR\\_13\\_PIC\\_EI\\_pneumonieAD\\_Avis3\\_CT16267.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16267_PREVE-NAR_13_PIC_EI_pneumonieAD_Avis3_CT16267.pdf) [dostęp 15.03.2022]
- Henriksen 1997** Henriksen JL, Preheim LC, Gentry MJ. Vaccination with protein-conjugated and native type 3 capsular polysaccharide in an ethanol-fed rat model of pneumococcal pneumonia. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1630-7.
- HPSC** Health Protection Surveillance Centre. <https://www.hpsc.ie/a-z/otherlanguages/hpscfactsheetsinpolish/File,2743,en.pdf> [dostęp 14.03.2022]

- Hryniewicz 2000** Hryniewicz W, Skoczyńska A, Klarowicz A, Grzesiowski P. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. Raport z działalności za lata 1997-99. Centralne Laboratorium Surowic i Szczepionek, Warszawa 2000.
- Hryniewicz 2017** Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A. (red.), Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, Warszawa, Narodowy Instytut Leków 2017, 1-244.
- Huang 2011** Huang SS, Johnson KM, Ray GT et al. Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. *Vaccine*. 2011 Apr 18;29(18):3398-412.
- Hus 2018** Hus I. i inni. Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią - zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematologica Polonica* 2018. [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/75125](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75125) [dostęp: 15.03.2022]
- Infection Disease Advisor** Infection Disease Advisor. Streptococcus pneumoniae, 2017. <https://www.infectiousdiseasadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/streptococcus-pneumoniae/> [dostęp 14.03.2022]
- Isturiz 2010** Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010 Oct;14(10):e852-6.
- Jackson 2004** Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1642-1650.
- Jain 2015** Jain S, Self WH, Wunderlink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-427.
- Jiang 2015** Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2188-97.
- Karyński 2010** Karyński M, Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw Streptococcus pneumoniae. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2010;13(5).
- Kobayashi 2022** Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 28;71(4):109-117.
- Kolditz 2019** Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, Tesch F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Incidence of All-cause Pneumonia in Adults Aged ≥60 Years: A Population-based, Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):2117-2119.
- Komunikat MZ 2020** Ministerstwo Zdrowia. Komunikat w sprawie wykonywania szczepień ochronnych w czasie pandemii COVID-19. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-sprawie-wykonywania-szczepien-ochronnych-w-czasie-pandemii-covid-19> [dostęp 14.03.2022]
- Komunikat MZ 2021** Powiatowa Stacja Sanitarno - Epidemiologiczna w Wąbrzeźnie. Szczepienia ochronne w trakcie pandemii COVID-19. <https://www.gov.pl/web/psse-wabrzezno/komunikat-w-sprawie-wykonywania-szczepien-ochronnych-w-czasie-pandemii-covid-19> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). <http://koroun.edu.pl/koroun/czym-sie-zajmujemy/> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN 2016** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2016 roku. Dane KOROUN, uzupełnione. Warszawa, 26.09.2017. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICH2016.pdf> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN 2017** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2017 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 25.04.2018. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/ICH2017.pdf> [dostęp 14.03.2022]



- KOROUN 2018** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 22.07.2019. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2019/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2018-roku-22.07.2019.pdf> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN 2019** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2019 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 30.06.2020. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN 2020** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2020 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 24.03.2021. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2020-roku.pdf> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN 2021** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2021 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 18.02.2022. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/02/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2021.pdf> [dostęp 14.03.2022]
- KOROUN dane archiwalne** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce. <http://koroun.nil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/> [dostęp 14.03.2022]
- Krone 2015** Krone CL, Wyllie AL, van Beek J et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in aged adults with influenza-like-illness. *PLoS One*. 2015 Mar 19;10(3):e0119875.
- ktomalek.pl** KtoMaLek.pl. Platforma OSOZ. <https://ktomalek.pl/> [dostęp: 25.03.2022]
- Kuchar 2017** *Medycyna Praktyczna*. Zapytaj eksperta - pytania i odpowiedzi. Jaki jest obraz kliniczny i powikłania zakażeń pneumokokowych? Jakie jest rokowanie w inwazyjnych zakażeniach *S. pneumoniae*? Aktualizacja 09.04.2019. [https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki\\_ekspert/pneumo-objawy/161609,jaki-jest-obraz-kliniczny-i-powiklania-zakazen-pneumokokowych](https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/161609,jaki-jest-obraz-kliniczny-i-powiklania-zakazen-pneumokokowych) [dostęp: 11.03.2022]
- Kuchenbecker 2018** Kuchenbecker U, Chase D, Reichert A, Schiffner-Rohe J, Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. *PLoS One*. 2018 May 24;13(5):e0197905.
- Kyaw 2005** Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1;192(3):377-86.
- Landewé 2022** Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb 23;anrheumdis-2021-222006.
- Liapikou 2021** Liapikou A, Kossyvaki V, Skiadas J et al. (2021). The most prevalent pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in adults in Greece using urinary antigen detection test: the EGNATIA study, 2017-2019. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*. Virtual.
- Liapikou 2021a** Liapikou A, Mendez C, Torres A et al. (2021). Differences in pneumococcal serotype distribution in hospitalized adults with community-acquired pneumonia between Spain & Greece (CAPA & EGNATIA studies), 2017-2019. Could different PCV13 vaccination policies account? *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*. Virtual.
- Ma 2011** Ma HM, Tang WH, Woo J, Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia, *Age and Ageing*, Volume 40, Issue 6, November 2011, Pages 736-741

- Mandell 2000** Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):383-421.
- Mangen 2015** Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, van Deursen AM, van der Ende A, Grobbee DE, Sanders EA, Sato R, Verheij TJ, Vissink CE, Bonten MJ, de Wit GA. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1407-16.
- Marbaix 2018** Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV20 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0199427.
- Marston 1997** Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Arch Intern Med*. 1997;157:1709-1718.
- McDonagh 2021** McDonagh T, Metra M, Adamo M et al. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. [https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne\\_esc\\_2021\\_dotyczace\\_diagnostyki\\_i\\_leczenia\\_ostrej\\_i\\_przewleklej\\_niewydolnosc\\_serca](https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosc_serca) [dostęp: 10.06.2022]
- McLaughlin 2018** McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
- McLaughlin 2020** McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020 Jan 22;38(4):741-751.
- Medycyna Praktyczna** Medycyna Praktyczna. Czy szczepionka Pneumovax 23 jest dostępna na polskim rynku? <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/174300,czy-szczepionka-pneumovax-23-jest-dostepna-na-polskim-ryнку> [dostęp 16.03.2022]
- Mikulska 2019** Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H et al.; Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). published correction appears in *Lancet Infectious Diseases* 2019 Apr;19(4):e109]. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199.
- NACI 2016** Pneumococcal vaccine: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a10> [dostęp 15.03.2022]
- NCCN 2022** Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3.2022. October 28, 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf) [dostęp: 01.12.2022]
- NIZP 2020** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Komunikat w sprawie wykonywania szczepień ochronnych w czasie pandemii COVID-19. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/komunikat-w-sprawie-wykonywania-szczepien-ochronnych-w-czasie-pandemii-covid-19/> [dostęp 14.03.2022]
- NIZP-PZH** Szczepionka przeciw pneumokokom. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> [dostęp: 11.03.2022]
- NIZP-PZH 2019** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2019 ROKU. [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2019/Ch\\_2019.pdf](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2019/Ch_2019.pdf) [dostęp 11.04.2022]

- NIZP-PZH 2020** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny. Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2020 ROKU. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2020/Ch\\_2020.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2020/Ch_2020.pdf) [dostęp 14.03.2022]
- NIZP-PZH ta-bele wynikowe** NIZP-PZH, Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2019szac.htm> [dostęp 14.03.2022]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> [dostęp: 01.12.2022]
- Ostermann 2014** Ostermann H, Garau J, Medina J, Pascual E, McBride K, Blasi F; REACH study group. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med.* 2014 Mar 5;14:36.
- Parczewski 2021** Parczewski M, Jabłonowska E, Witak-Jędra M. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2021. [http://www.ptna-ids.pl/images/pliki/wytyczne\\_AIDS\\_2021.pdf](http://www.ptna-ids.pl/images/pliki/wytyczne_AIDS_2021.pdf) [dostęp: 15.03.2022]
- Pasquale 2019** Pasquale CB, Vietri J, Choate R, et al. Patient-reported consequences of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;6(2):132-144.
- Pawlik 2019** Pawlik K; Lekooporność *Streptococcus pneumoniae*: częstość występowania, mechanizmy, znaczenie kliniczne; Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków; Numer 2/2019
- PBAC 2016** Australian Government Department of Health (PBS, Australia). Public Summary Document. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/pneumococcal-vaccine-psd-july-2016.pdf> [dostęp 15.03.2022]
- PBAC 2019** Australian Government Department of Health (PBS, Australia). Public Summary Document. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cer-pneumococcal-psd-july-2019.pdf> [dostęp 16.03.2022]
- Perniciaro 2022** Stephanie Perniciaro, Mark van der Linden, Daniel M Weinberger, Reemergence of Invasive Pneumococcal Disease in Germany During the Spring and Summer of 2021, *Clinical Infectious Diseases*, 2022
- Ponikowski 2016** Ponikowski P. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037-1147; DOI: 10.5603/KP.2016.0141. [https://ptkardio.pl/wytyczne/13-wytyczne\\_esc\\_dotyczace\\_diagnostyki\\_i\\_leczenia\\_ostrej\\_i\\_przewleklej\\_niewydolnosci\\_serca](https://ptkardio.pl/wytyczne/13-wytyczne_esc_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosci_serca) [dostęp: 15.03.2022]
- Poolman 2010** Poolman JT, Frasch CE, Kayhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:134-42.
- Prato 2018** Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ Open* 2018; 8:e019034.
- Przyjałkowski 2020** Przyjałkowski W.; Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR); *Medycyna Praktyczna* <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.6.1>. [dostęp: 11.03.2022]
- PSO 2021** Główny Inspektorat Sanitarny. Program Szczepień Ochronnych na rok 2021. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2020/117/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf) [dostęp: 13.06.2022]
- PSO 2022** Główny Inspektorat Sanitarny. Program Szczepień Ochronnych na rok 2022. <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2022> [dostęp: 09.03.2022]



- PTWAKC 2022** Kuchar E, Antczak A, Skoczyńska A et al. Pneumococcal vaccination among adults - updated Polish recommendations. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2022; 24 (3):285-291. <https://www.termedia.pl/Pneumococcal-vaccination-among-adults-updated-Polish-recommendations,95,47780,1,1.html> [dostęp: 01.12.2022]
- Quinton 2018** Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev*. 2018 Jul 1;98(3):1417-1464.
- Ramirez 2017** Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13;65(11):1806-1812.
- Ramirez 2017a** Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-1812.
- Rekomendacja 69/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 69/2021 z dnia 9 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/054/REK/2021\\_06\\_09\\_BP\\_rekomendacja\\_nr\\_69\\_2021\\_Prevenar\\_egz\\_do\\_wysylki\\_RTM\\_zaczerniona\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/054/REK/2021_06_09_BP_rekomendacja_nr_69_2021_Prevenar_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf) [dostęp 15.03.2022]
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Said 2013** Said MA, Johnson, HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
- Scelfo 2021** Scelfo C, Menzella F, Fontana M, Ghidoni G, Galeone C, Facciolongo NC. Pneumonia and Invasive Pneumococcal Diseases: The Role of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Era of Multi-Drug Resistance. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 22;9(5):420.
- Schnappauf 2014** Schnappauf C, Rodloff A, Siekmeyer W, Hirsch W, Sorge I, Schuster V, Kiess W. Invasive pneumococcal diseases in children and adolescents—a single centre experience. *BMC Res Notes*. 2014 Mar 13;7:145.
- Shea 2014** Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024.
- Sherpa 2005** Sherpa TY, Lea HL. Pneumococcal Vaccination in Adults. *Curr Infect Dis Rep*. 2005;7(3):211-17.
- Shoar 2020** Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2020;12:11. Published 2020 Oct 5. doi:10.1186/s41479-020-00074-3
- Skoczyńska 1999** Skoczyńska A, Hryniewicz W. Raport z działalności Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego za lata 1997-98. *Mikrobiologia Medycyna* 1999; 19: 45-48.
- Stanowisko RP 69/2021** Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Prevenar 13 (szczepionka przeciw pneumokokom) w profilaktyce osób powyżej 65 r.ż. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/054/SRP/U\\_24\\_141\\_07062021\\_s\\_69\\_Prevenar\\_13\\_szczepionka\\_przeciw\\_pneumokokom\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/054/SRP/U_24_141_07062021_s_69_Prevenar_13_szczepionka_przeciw_pneumokokom_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) [dostęp 15.03.2022]

- Stockmann 2013** Stockmann C, Ampofo K, Byington CL et al. Pneumococcal meningitis in children: epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997-2010 in Utah. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):421-8.
- Szczeklik 2021** Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik. Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP). <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.11.1>. [dostęp: 11.03.2022]
- Szczeklik 2021a** Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.6.1>. [dostęp: 09.06.2022]
- Szczepienia.info** Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia.info. PZH, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/?strona=4#jakie-rodzaje-szczepionek-przeciw-pneumokokm-sa-dostepne-w-pol-sce> [dostęp 16.03.2022]
- Szczepienia.info o chorobie** Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia.info. PZH, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. O chorobie. Czym jest zakażenie pneumokokowe? <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/?strona=2#czym-jest-zakazenie-pneumokowe> [dostęp: 13.06.2022]
- Szczepienia.pzh.gov.pl** Szczepionka przeciw pneumokokom. Jakie są objawy zakażenia pneumokokami? <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/?strona=2#jakie-sa-objawy-zakazenia-pneumokokami> [dostęp: 09.06.2022]
- Szczepienie.pl** Szczepienie.pl. Metody leczenia chorób. <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/leczenie/metody-leczenia-chorob/> [dostęp 14.03.2022]
- ŚCO** Świętokrzyskie Centrum Onkologii. Szczepienia dla Chorych Onkologicznie. <https://www.onkol.kielce.pl/pl/dla-pacjenta/szczepienia-dla-chorych-onkologicznie> [dostęp: 10.03.2022]
- Tacconelli 2018** Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327.
- Termedia.pl** LEKARZ POZ. Diagnostyka i leczenie wybranych infekcji oraz stanów zapalnych dróg oddechowych. Wytyczne dla lekarzy POZ. <https://www.termedia.pl/poz/Diagnostyka-i-leczenie-wybranych-infekcji-oraz-stanow-zapalnych-drog-oddechowych-Wytyczne-dla-lekarzy-POZ,44492.html> [dostęp: 13.06.2022]
- Torres 2018** Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, Schmitt HJ, Welte T. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med*. 2018 Apr;137:6-13.
- van der Linden 2019** van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. *PLoS One*. 2019 Aug 1;14(8):e0220453.
- van Hoek 2012** van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):17-24.
- Vila-Corcoles 2009** Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009 Feb;103(2):309-16
- Weiser 2018** Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jun;16(6):355-367.
- Weiskopf 2009** Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009 Nov;22(11):1041-50.
- Welte 2012** Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79.
- WHO 2018** WHO: Vaccine-preventable diseases surveillance standards. Pneumococcus (last update September 5, 2018). [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_17\\_Pneumococcus\\_R2.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1) [dostęp: 10.03.2022]

- WHO 2020** WHO. World Health organization statement on the second meeting of the International health regulations (2005) emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [dostęp 14.03.2022]
- WHO/ECDC 2022** WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf> [dostęp 18.03.2022]
- Widmer 2014** Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams JV, Talbot HK. Respiratory syncytial virus- and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 May;8(3):347-52.
- Witkiewicz** Witkiewicz I.; Pneumokokowe zapalenie płuc. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/pulmonologia/choroby/150599,pneumokokowe-zapalenie-pluc> [dostęp 14.03.2022]
- Wu 2020** Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
- Wyrwich 2015** Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Powers JH. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015 Jul 30;6:215-23.
- ZN 2016** Zorginstituut Nederland. 13-valent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (Prevenar 13) bij vaccinatie van ouderen vanaf 65 tot en met 74 jaar (GVS-advies). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/01/19/13-valent-geconjugueerd-pneumokokkenvaccin-prevenar-13-bij-vaccinatie-van-ouderen-vanaf-65-tot-en-met-74-jaar> [dostęp: 15.03.2022]
- ZN 2021** Zorginstituut Nederland. GVS-advies 13-valent pneumokokkenconjugaat vaccin (Prevenar13®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/03/03/gvs-advies-13-valent-pneumokokkenconjugaat-vaccin-prevenar13> [dostęp 16.03.2022]
- ZZP 2021** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 10 - do kontynuacji szczepień. <http://www.zzpprzyzmz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-10-do-kontynuacji-szczepien-postepowanie-znak-zzp-183-21/> [dostęp: 09.03.2022]
- ZZP 2022** Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką pcv 13 - do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 roku życia. <http://www.zzpprzyzmz.pl/przetargi/szczepionka-skoniugowana-przeciwko-pneumokokom-dla-dzieci-kompatybilna-ze-szczepionka-pcv-13-do-szczepienia-dzieci-z-grup-ryzyka-do-5-roku-zycia-zzp-zp-411-03-2022/> [dostęp: 09.03.2022]
- Żabicka 2019** Żabicka D. Oporność na antybiotyki w Polsce i Europie w 2019 roku - dane sieci EARS-Net. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków; Numer 3/2020
- Żukowska 2020** Żukowska A, Hryniewicz W, Ozorowski T i wsp. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu - 2020. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. [http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/01/rekomendacje-diagnostyki-terapii\\_2020.01.07.pdf](http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/01/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2020.01.07.pdf) [dostęp: 13.06.2022]