

**Szczepionka PCV13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce
zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej
65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka
zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i
powikłań**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] 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

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

[REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	12
2 Problem zdrowotny.....	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Etiologia i patogenezą	13
2.1.2 Rozpoznanie	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	14
2.1.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa	14
2.1.3.2 Zapalenie płuc.....	15
2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego	16
2.1.3.4 Lekooporność <i>S. pneumoniae</i>	16
2.1.3.5 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń <i>S. pneumoniae</i> w populacji dorosłych.....	17
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	19
2.1.4.1 Dane europejskie i światowe	19
2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów <i>S. pneumoniae</i> oraz częstość występowania zakażeń pneumokokowych.....	19
2.1.4.1.1.1 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród osób z grup ryzyka.....	21
2.1.4.1.2 Zapadalność na pneumokokowe zapalenie płuc wśród osób z grup ryzyka.....	24
2.1.4.2 Epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce.....	28
2.1.4.2.1 Źródła danych epidemiologicznych o zakażeniach pneumokokowych w Polsce	28
2.1.4.2.2 Zapadalność na zakażenia pneumokokowe w Polsce	31
2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce.....	32
2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN).....	33
2.1.4.2.5 Szczepy wielolekooporne (AMDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe.....	35
2.1.4.3 Pozaszpitalne zapalenia płuc w Polsce.....	37
2.1.4.3.1 Dane PZH.....	37
2.1.4.3.2 Dane NFZ	38
2.1.4.3.3 Badania epidemiologiczne	41
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	42
2.1.6 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka.....	43
2.1.6.1 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych powyżej 65 roku życia	45
2.1.6.1.1 Zalecenia Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektoratu Sanitarnego w dobie pandemii COVID-19	45

2.1.6.1.2	Wytyczne ACIP (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)	45
2.1.6.1.3	Wytyczne NACI (<i>National Advisory Committee on Immunization</i>)	48
2.1.6.2	Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń <i>S. pneumoniae</i> u dorosłych w grupach ryzyka	49
2.1.6.2.1	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Sekcja Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).....	49
2.1.6.2.2	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS	50
2.1.6.2.3	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.....	51
2.1.6.2.4	Wytyczne ESC (<i>European Society of Cardiology</i>).....	51
2.1.6.2.5	Wytyczne ESC/ERS (<i>European Society of Cardiology/European Respiratory Society</i>) ..	51
2.1.6.2.6	Wytyczne EULAR (<i>European League Against Rheumatism</i>)	51
2.1.6.2.7	Wytyczne ECIL (<i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>)	52
2.1.6.2.8	Wytyczne NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>).....	53
2.1.6.2.9	Wytyczne AST (<i>American Society of Transplantation</i>).....	53
2.1.6.2.10	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i>	53
2.2	Wybór populacji docelowej	54
3	Interwencja - Szczepionka PCV13 (Prevenar 13®)	55
3.1	Charakterystyka interwencji.....	55
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	57
3.1.2	Dawkowanie	58
3.1.3	Przeciwwskazania.....	59
3.1.4	Przedawkowanie	59
3.1.5	Działania niepożądane	59
3.1.6	Monitorowanie stosowania technologii	63
3.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	64
3.2	Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	65
3.2.1	Finansowanie szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce	65
3.2.2	Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w Europie	69
3.2.3	Warunki refundacji szczepionki Prevenar 13®.....	79
3.2.4	Uzasadnienie grupy limitowej.....	80
3.2.5	Wcześniejsze oceny przez AOTM/T	81
3.2.6	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	87
4	Komparator.....	89
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	89
5	Efekty zdrowotne	92
6	Rodzaj i jakość dowodów	93
7	Podsumowanie	94
8	Aneks	97
Spis rycin		101
Spis tabel		103

Piśmiennictwo 105

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>
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>)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</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>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration, FDA</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAP	Szpitalne zapalenie płuc (ang. <i>hospital-acquired pneumonia</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICHP	Inwazyjna choroba pneumokokowa
I	Częstość występowania (ang. <i>incidence rate</i>)
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i>)
n.d.	nie dotyczy
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OPA	Test opsonofagocytozy (ang. <i>opsonophagocytic assay</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PALG	Sekcja Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 13-valent</i>)
PCV7	7-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 7-valent</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPSV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i>)

PPV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PZH	Państwowy Zakład Higieny
PZP	Pozaszpitalne zapalenie płuc
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZOMR	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej trzynastowalennej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65 roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

Bakterie *Streptococcus pneumoniae*, potocznie nazywane pneumokokami, są najczęstszą przyczyną zachorowań na zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Kolonizują one błonę śluzową nosa i gardła, często nie wywołując przy tym żadnych objawów. Rozprzestrzenienie się kolonii *S. pneumoniae* prowadzi do zapaleń gardła, krtani, zatok, oskrzeli, czy tchawicy. Pneumokoki mogą również powodować zakażenia inwazyjne, takie jak inwazyjna choroba pneumokokowa, która u dorosłych objawia się najczęściej pneumokokowym zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji. IChP może wystąpić również w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub posocznicy.

Przenoszenie pneumokoków odbywa się drogą powietrzno-kropelkową. Podczas kaszlu, kichania, rozmowy czy zabiegów wykonywanych w obrębie górnych dróg oddechowych, powstają kropelki śliny i śluzu, zawierające liczne drobnoustroje, w tym pneumokoki. 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 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 90 typów serologicznych, wśród których wyróżnić można kilkanaście odpowiadających 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 i szczepionek. 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 także dorośli przewlekle chorzy oraz osoby z grup ryzyka, niezależnie od wieku.

Zaawansowany wiek, powyżej 65 lat, jest już czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób pneumokokowych. Według prognozy GUS wzrośnie mediana wieku społeczeństwa polskiego, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużać się będzie średnia długość życia. Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnący odsetek populacji w wieku ≥ 65 w społeczeństwie. U osób z prawidłową odpornością w wieku powyżej 65 lat, ryzyko wystąpienia zakażenia pneumokokami wzrasta dodatkowo wraz ze współistnieniem chorób serca, przewlekłych chorób płuc, cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, przewlekłymi chorobami wątroby oraz nadużywaniem alkoholu. 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.

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.

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 2019 roku w Polsce PZH odnotowało **1541 przypadków IChP**. Jednocześnie KOROUN dysponował materiałem biologicznym i był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 1088 chorych** z tego samego okresu. Wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupie wiekowej **65 i więcej lat** (6,91/100 000). 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. 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**.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w Polsce w populacji ogólnej były: **serotyp 3** (n=259), **4** (n=97) oraz **8** (n=62). Poza serotypem 8, **serotyp 3 i 4 występuje w szczepionce PCV13. W populacji w wieku 65+ serotyp 3 występuje najczęściej (n=132)**, a serotypy 8 (n=23) i 4 (n=24) występują w podobnej częstości i są jednymi z najczęściej pojawiających się w tej grupie wiekowej. W grupie w wieku 65+ **teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV13 w 2019 roku wyniosło 61,8%**. Przewidywane pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów w Polsce w 2019 roku wyniosło 54,3% (139/256 zgonów).

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

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. 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, zazwyczaj wymagającą hospitalizacji niezależnie od wieku chorego. Wystąpieniu zakażenia sprzyja podeszły wiek, palenie tytoniu, przewlekła niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz cukrzyca. Wśród osób starszych (w wieku ≥ 65 lat) współczynniki hospitalizacji PZP wynoszą od 900 do 2000/100 tys. pacjentolat. 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 jest czwartą najczęstszą przyczyną zgonów wśród dorosłych w wieku ≥ 65 lat**. 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**. Wśród osób starszych (w wieku ≥ 65 lat) współczynniki hospitalizacji PZP wynoszą od 900 do 2000/100 tys. pacjentolat. Raportowany w badaniach odsetek zgonów z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji osób starszych wynosi około 17% w populacji w wieku ≥ 50 oraz waha się w zakresie ok. 12-24% w populacji osób w wieku ≥ 85 lat. Czynnikiem predysponującymi do większego ryzyka zgonu z powodu PZP są choroby współistniejące takie jak POChP, niewydolność serca, nadużywanie alkoholu oraz palenie tytoniu.

Pozaszpitalne zapalenie płuc stanowi poważne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. PZP odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu ostrych chorób układu oddechowego w Polsce. Dane NFZ wskazują, że w 2019 roku w Polsce **w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (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.)**. 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, 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 zapaleń 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 w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc dotyczyły chorób związanych z układem krążenia - samoistnego nadciśnienia tętniczego (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.

Szczepionki przeciw pneumokokom

Szczepionki przeciw pneumokokom dzielą się na polisacharydowe oraz skoniugowane. Pierwszą skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom była szczepionka PCV7 (7-walentna), jednak w związku ze wzrostem zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe, wprowadzone zostały szczepionki 10- oraz 13-walentne. Dostępna na rynku szczepionka 10-walentna PCV10 (Synflorix[®]) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Dostępna na rynku szczepionka polisacharydowa Pneumovax 23[®] wskazana jest do stosowania w celu zapobiegania inwazyjnym chorobom pneumokokowym i zapaleniu płuc u osób starszych powyżej 65 lat oraz chorych powyżej 2 lat, którzy są szczególnie narażeni na ciężkie zakażenia pneumokokowe ze względu na stan zdrowia. Prevenar 13[®] jest wskazany do czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku. Prevenar 13[®] zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar[®] (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇.

W chwili obecnej osoby starsze nie są objęte obowiązkiem szczepienia przeciw pneumokokom. Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2021, jedynie 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 do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia, osobom dorosłym powyżej 50 roku życia, 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, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy, 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, a także dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13[®]) w marcu 2014 roku była oceniana przez AOTMiT w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, z kategorią odpłatności 30%, w ramach osobnej grupy limitowej. W sierpniu 2019 roku Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji dot. wyboru szczepionki przeciw pneumokokom, z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci - PCV13 i PCV10. Rekomendacja przygotowana została w celu weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczenia szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach Programu

Szczepień Ochronnych. Agencja nie oceniła do tej pory wniosku dotyczącego stosowania szczepionki Prevenar 13® u osób dorosłych w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*.

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.

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, ponieważ przewlekłe choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc. Wytyczne dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych przedstawiają amerykańska *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2019) oraz kanadyjska *National Advisory Committee on Immunization* (NACI 2016). ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Rekomenduje podanie zarówno PPSV23 jak i PCV13. Ponadto wskazuje, że szczepionka PCV13 powinna zostać podana przed szczepionką PPSV23. W populacji osób w wieku ≥ 65 lat, ale bez zaburzeń odporności, implantu ślimakowego, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, decyzja o szczepieniu PCV13 podejmowana jest wspólnie pomiędzy pacjentem i klinicystą (ang. *shared clinical decision-making*). W populacji osób z zaburzeniami odporności szczepienie PCV13 i PPSV23 rekomendowane jest wszystkim pacjentom. NACI, podobnie jak ACIP, rekomenduje szczepienie pacjentów w wieku 65 lat i starszych będących w grupie ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami. Rekomendowane jest podanie w pierwszej kolejności szczepionki PCV13, a następnie PPSV23. Dorośli ze schorzeniami powodującymi wysokie ryzyko zakażenia, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie komórek hematopoetycznych, powinni otrzymać dawkę szczepionki PPSV23 co najmniej 8 tygodni po podaniu PCV13.

Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób, którym towarzyszą choroby współistniejące, w tym nowotwory (PTHIT/PALG 2018, ECIL 2019, NCCN 2020), AIDS (Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS), cukrzyca (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), transplantacje (AST 2019) oraz POChP (GOLD 2021). 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 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, 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 2019 rekomendują szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, a schemat szczepienia zależny jest 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 szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* są obowiązkowe u osób z grupy ryzyka od 2. do 5. roku życia (szczepionką 10- lub 13-walentną) oraz zalecane od 6. roku życia do starości szczepionką 13-walentną. GOLD rekomenduje stosowanie szczepień przeciw pneumokokom u pacjentów w wieku 65 lat i starszych i zaleca stosowanie szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23.

W ramach analizy klinicznej komparatorem dla 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych w grupach ryzyka będzie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23[®] (PPSV23) nie stanowi komparatora, ponieważ nie jest refundowana w Polsce. Dodatkowo dotychczasowy dostęp do szczepionki na polskim rynku był bardzo ograniczony, a szczepionka nie była dostępna w aptekach do sierpnia 2020 roku.

Co więcej, aktualne wytyczne kliniczne rekomendują podawanie w pierwszej kolejności skoniugowanej szczepionki PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka, a następnie uzupełnienie szczepienia preparatem Pneumovax 23[®]. Decyzja wydana zarówno przez EMA jak i FDA, która zatwierdziła stosowanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13 w celu zapobiegania zapaleniom płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej u osób starszych, została oparta na różnicy w odpowiedzi immunologicznej występującej u pacjentów po podaniu PCV13 w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej po podaniu PPSV23. Osoby, u których w pierwszej kolejności został podany preparat Prevenar 13[®] miały większe miana przeciwciał aktywności opsonofagocytarnej w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 jako pierwszą.

Istnieje wyraźna potrzeba zwiększania świadomości, poziomu wiedzy wśród populacji 65+, szczególnie wśród osób z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej, na temat korzyści ze szczepień przeciw pneumokokom. Jest to szczególnie istotne w świetle prognozowanych zmian demograficznych w Polsce, wskazujących na zwiększającą się liczbę osób w wieku powyżej 65 lat. Jednym ze sposobów na upowszechnienie szczepień jest zwiększenie dostępności poprzez współfinansowanie szczepionki przez płatnika. W obecnej chwili w populacji osób w wieku 65 lat i starszych, całkowity koszt szczepienia preparatem Prevenar 13[®] pokrywają pacjenci z własnych środków. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, **szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13[®]) byłaby dostępna w ramach refundacji aptecznej dla pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia, 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.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65 roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

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, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) w docelowej populacji chorych:

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych 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 są bakterie *Streptococcus pneumoniae*, potocznie nazywane pneumokokami. Kolonizują one błonę śluzową nosa i gardła u człowieka, często nie wywołując przy tym żadnych objawów. Rozprzestrzenienie się kolonii *S. pneumoniae* prowadzi między innymi do zapalenia ucha środkowego, zatok przynosowych, zapalenia płuc, rozwinięcia się sepsy lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR). Szczególnie narażone na zwiększoną zachorowalność oraz umieralność z powodu ciężkiej choroby pneumokokowej są osoby starsze, zwłaszcza po 65 roku życia, u których zapalenie płuc jest jedną z najważniejszych przyczyn umieralności z powodów zakaźnych.¹

2.1.1 Etiologia i patogenezą

Zakażenie *S. pneumoniae* rozpoczyna się najczęściej od zapalenia ucha środkowego lub innej, z pozoru niegroźnej infekcji, która może nagle przerodzić się w postać inwazyjną, na rozwój której wpływają przede wszystkim właściwości bakterii. *S. pneumoniae* posiada wielocukrową otoczkę, która uznawana jest za pierwszy 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. Czynniki zjadliwości umożliwiają wniknięcie *S. pneumoniae* do organizmu oraz penetrację komórek nabłonka, wywołanie zmian patologicznych i ogólnego zakażenia.² Wykształcone przez człowieka nieswoiste mechanizmy obronne chronią organizm przed zakażeniami inwazyjnymi. Największe znaczenie ma wytwarzanie śluzu, ruch rzęsek oraz odruch kaszlowy. Dodatkowo dużą rolę w procesie obrony przed zakażeniami odgrywiają granulocyty, makrofagi oraz immunoglobuliny IgG.³

Zakażenia pneumokokowe mają cechy zakażeń oportunistycznych. Najczęściej i najciężej chorują dzieci do 2. roku życia oraz osoby powyżej 65. roku życia. Wśród najważniejszych czynników ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) wyróżnić można wiek, 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. Osoby zmagające się z przewlekłymi chorobami płuc są narażone przede wszystkim na większe ryzyko rozwoju pneumokokowego zapalenia płuc, a osoby z towarzyszącymi chorobami układu krążenia - ciężkiego zapalenie płuc i rozwoju powikłań.⁴

2.1.2 Rozpoznanie

Przenoszenie pneumokoków odbywa się drogą powietrzno-kropelkową. Podczas kaszlu, kichania, rozmowy czy zabiegów wykonywanych w obrębie górnych dróg oddechowych, powstają kropelki śliny i śluzu, zawierające liczne drobnoustroje, w tym pneumokoki, które wraz z powstałymi kropelkami są wydalone przez nos i usta.⁵

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 stanowią objawy związane z IChP. Dotyczą one przede wszystkim **pneumokokowego ZOMR**, które objawia się wysoką gorączką (do 40°C), bólami mięśni, stawów, głowy oraz wymiotami. 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.⁶ Powikłania pneumokokowego ZOMR obejmują głównie następstwa neurologiczne, takie jak stan padaczkowy, wodogłowie czy obrzęk mózgu, który może stanowić zagrożenie życia. Wśród powikłań wymienić można również niedowład/porażenie spastyczne kończyn, porażenia nerwów czaszkowych oraz zaburzenia mowy.⁷

Jednym z najcięższych objawów zakażenia pneumokokami jest **sepsa pneumokokowa** (posocznica pneumokokowa). Wskutek wniknięcia pneumokoków do krwi następuje ich namnożenie, a następnie rozproszanie po całym organizmie (bakteriemia). Objawy zakażenia pojawiają się nagle, a najczęstszym jest wysoka gorączka (do 40°C). Dodatkowo mogą pojawić się dreszcze, drgawki, senność, apatia, rozdrażnienie, światłowstręt czy przyspieszenie czynności serca oraz płytkie i szybkie oddechy. W następstwie sepsy może dojść do trwałych powikłań, a także wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej, która może doprowadzić do śmierci.⁸

Zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki jest chorobą częstą i ciężką, która wymaga hospitalizacji niezależnie od wieku chorego. Pneumokoki odpowiedzialne są nie tylko za płatowe zapalenie płuc, ale również za większość przypadków odoskrzelowego zapalenia płuc. Choroba może mieć przebieg kliniczny od łagodnego, aż po ciężkie zapalenie płuc przebiegające z bakteriemią. Klasyczne płatowe zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki rozpoczyna się nagle wysoką gorączką, dreszczami, kaszlem oraz bólem w klatce piersiowej. W ciężkich przypadkach u pacjentów pojawia się duszność, a nawet sinica.⁸

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 niedostuchem.⁸ U dorosłych, zapalenie ucha środkowego może ewoluować w przewlekłe zapalenie.⁷

Badanie bakteriologiczne jest podstawowym badaniem pozwalającym na rozpoznanie zakażenia pneumokokowego. Wykonuje się je po wystąpieniu objawów klinicznych, które wskazują na możliwą obecność infekcji bakteryjnej.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Pneumokoki mogą wywoływać inwazyjne oraz nieinwazyjne zakażenia. *S. pneumoniae* prowadzi do zapaleń gardła, krtani, zatok, oskrzeli, czy tchawicy. Pneumokoki mogą również powodować zakażenia inwazyjne, takie jak IChP, które u dorosłych objawia się najczęściej pneumokokowym zapaleniem płuc wymagającym hospitalizacji. Inwazyjna choroba pneumokokowa może wystąpić również w postaci ZOMR lub posocznicy.

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 prowadzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy pneumokokowej lub zapalenia płuc z bakteriemią.⁹

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

W wyniku przedostania się drobnoustrojów do płynu mózgowo-rdzeniowego powstaje stan zapalny, który nieleczone rozprzestrzenia się na tkankę nerwową mózgu. Pneumokokowe ZOMR może występować jako stan zapalny ograniczony do opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu lub może towarzyszyć sepsie. Do powstania zakażenia dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną. Bakterie z przestrzeni nosowo-gardłowej dostają się do krwi, i kolejno do jamy czaszki. Pneumokokowe ZOMR może wystąpić także po urazie (złamaniu kości czaszki) lub może zostać przeniesione z ogniska zakażenia, na przykład w wyniku zapalenia ucha środkowego. Główne objawy towarzyszące zakażeniu to gorączka $>39^{\circ}\text{C}$, światłowstręt, silny ból głowy, nudności, wymioty, bradykardia oraz niewydolność oddechowa. Przebieg choroby zależy od etiologii zakażenia, a badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pomaga je ustalić. Zakażenia bakteryjne związane są zazwyczaj z nagłym początkiem choroby oraz szybką progresją. Dodatkowo ryzyko i stopień występowania powikłań jest większy dla podłoża bakteryjnego. W wyniku pneumokokowego ZOMR może dojść do upośledzenia słuchu, z głuchotą włącznie, wystąpienia stanu padaczkowego, wodogłowia, obrzęku mózgu, niedowładu lub porażenia spastycznego kończyn, upośledzenia funkcji poznawczych oraz zaburzeń mowy. Rokowanie dla bakteryjnego ZOMR jest gorsze w porównaniu do wirusowego, czy gruźliczego i pogarsza się wraz z wiekiem pacjenta, upośledzeniem odporności, czy opóźnieniem leczenia.^{10,11,12}

Posocznica pneumokokowa

Posocznica pneumokokowa należy do jednej z najcięższych postaci zakażenia *S. pneumoniae*. W wyniku wniknięcia bakterii do krwi dochodzi do ich namnożenia i rozprzestrzenienia 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.^{4,8}

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.¹³

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) charakteryzuje się wysoką częstością występowania w populacji ogólnej, heterogenicznością kliniczną i zmiennym nasileniem. Zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki jest chorobą częstą i ciężką w przebiegu (zazwyczaj wymaga hospitalizacji niezależnie od wieku chorego). Wystąpieniu zakażenia sprzyja podeszły wiek, palenie tytoniu, przewlekła niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz cukrzyca. Szczególnie narażeni na pneumokokowe zapalenie płuc są pacjenci przyjmujący leczenie immunosupresyjne, chemioterapię lub będący w trakcie radioterapii. Głównymi objawami pneumokokowego zapalenia płuc jest wysoka gorączka, wynosząca $>38^{\circ}\text{C}$, dreszcze, zimne poty, odkrztuszanie rdzawej plwociny, która wraz z rozwojem zakażenia zmienia się w ropną. Dodatkowo występuje ból w klatce piersiowej, duszność oraz przyspieszenie oddechu. U pacjentów w zaawansowanym wieku (>75 lat) występujące 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. W wyniku opóźnienia włączenia terapii antybiotykami może dojść do zapalenia wsierdza, zapalenia otrzewnej oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.⁸

Pneumokokowe zapalenie płuc **jest najczęstszą i najpoważniejszą manifestacją choroby pneumokokowej u dorosłych**, charakteryzującą się nagłym wystąpieniem objawów. W kilku badaniach wykazano, że śmiertelność z powodu zapalenia płuc wzrasta wraz z wiekiem.^{14,15} Dodatkowo choroby współistniejące wpływają na zwiększone ryzyko zgonu z powodu zapalenia płuc, co potwierdzone zostało w kohortowym badaniu pacjentów w wieku 65 lat i starszych, hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc.¹⁶

2.1.3.3 Zapalenie ucha środkowego

Zapalenie ucha środkowego jest postacią choroby pneumokokowej, która dotyczy przede wszystkim dzieci. 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. Dodatkowo przebywanie w silnie zapyłonych oraz zanieczyszczonych dymem nikotynowym pomieszczeniach, sprzyja rozwinięciu zakażenia. Głównymi objawami towarzyszącymi zapaleniu jest ból. Zapalenie ucha środkowego może przejść w stan przewlekły, który jest najczęstszym powikłaniem występującym u dorosłych. Dodatkowo może dojść do zapalenia błędnika oraz porażenia nerwu twarzowego.^{4,17}

2.1.3.4 Lekooporność *S. pneumoniae*

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przygotowała w 2017 roku listę drobnoustrojów lekoopornych, które wymagają opracowania nowych antybiotyków. Jednym z wymienionych organizmów była bakteria *S. pneumoniae*.¹⁸

W Polsce, w procesie monitorowania lekooporności *S. pneumoniae* bierze udział Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), który zbiera dane dotyczące inwazyjnych oraz pozaszpitalnych zakażeń dróg oddechowych. Dane zgromadzone dla Polski przez KOROUN ukazują różnicowany wskaźnik oporności na antybiotyki w porównaniu do Europy oraz USA.

W Polsce w 2017 roku zaobserwowany został wyższy wskaźnik oporności na penicylinę i cefalosporyny III generacji, który wynosił odpowiednio 19,8% i 11,4%. Oporność na makrolidy wynosiła 28,7%. W Europie odsetek lekooporności kształtował się następująco: penicylina - 17%, cefalosporyny III generacji - 6%, makrolidy - 17%. Dane dotyczące USA określiły odsetek lekooporności na penicylinę wynoszący 4%, cefalosporyny III generacji 2,1%, makrolidy 29,3%. Niska oporność na penicylinę w USA związana jest z wczesnym wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom (w roku 2000).¹⁹ Warto również zaznaczyć, że oporność na antybiotyki różni się w poszczególnych grupach wiekowych. Dane zgromadzone przez ECDC w 2019 roku pozwoliły na określenie odsetka szczepów opornych na penicylinę i makrolidy w zależności od wieku (Tab. 1).²⁰ Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażenia lekoopornym szczepem *S. pneumoniae* jest zarówno wcześniejsza antybiotykoterapia pojedynczego chorego, jak i zużycie antybiotyków na poziomie kraju. Ponadto istotny jest wiek pacjenta: największe znaczenie stanowią skrajne grupy wiekowe - dzieci i osoby starsze (powyżej 65. roku życia).¹⁹

Tab. 1. Odsetek szczepów *S. pneumoniae* opornych na penicylinę i makrolidy w Polsce w 2019 roku w różnych grupach wiekowych.²⁰

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

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, niedostuch i głuchota, padaczka, zaburzenia koordynacji ruchowej, a także zaburzenia mowy i koncentracji. Wśród osób po 65 roku życia, ryzyko zakażenia pneumokokowego wzrasta z powodu pojawiających się wraz z wiekiem chorób przewlekłych oraz osłabienia działania układu odpornościowego. Śmiertelność związana z chorobami wywołanymi przez *S. pneumoniae* jest największa u seniorów, którym towarzyszą choroby przewlekłe.^{4,21}

Zaawansowany wiek jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób pneumokokowych, i dotyczy on populacji dorosłych w wieku powyżej 65 lat. U osób 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. 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.²² Innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej są czynniki środowiskowe, w tym kontakt z małymi dziećmi oraz przebywanie w placówkach opieki długoterminowej.^{23,24} Dorośli w wieku 65 lat i starsi, przebywający w placówkach opieki długoterminowej są ponad 4 razy bardziej narażeni na wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej niż osoby mieszkające poza placówkami opieki.²⁵ Dodatkowo palenie papierosów jest uważane za czynnik ryzyka. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród palaczy w wieku od 18 do 64 lat jest ponad dwukrotnie większe niż wśród osób niepalących, w tym samym wieku.²⁶ 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 ≥ 65 lat. Czynnikiem, które wiązały się z zwiększonym ryzykiem pozaszpitalnego zapalenia płuc była wcześniejsza hospitalizacja z powodu zapalenia płuc (HR=3,81) oraz występowanie przewlekłej choroby płuc (HR=2,91).²⁷

Tab. 2 Czynniki ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc wraz z wartościami współczynnika ryzyka HR.²⁷

Czynnik ryzyka	Wartość HR* (95% CI)
Wiek	
65-74 lata	1,00
75-84 lat	1,61 (1,32; 1,97)
≥85lat	2,87 (2,20; 3,73)
Płeć męska	1,24 (1,12; 1,37)
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)
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 badania 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). Iloraz szans wystąpienia IChP został obliczony jako porównanie pacjentów z określonym czynnikiem ryzyka względem grupy bez czynników ryzyka. W badaniu zaobserwowany został zwiększony iloraz szans (OR) hospitalizacji i zgonu z powodu IChP wśród pacjentów znajdujących się w grupach ryzyka względem osób bez żadnego czynnika. U chorych w wieku >65 lat z co najmniej jednym czynnikiem, prawdopodobieństwo wystąpienia IChP lub zgonu z powodu IChP było odpowiednio 2,7-raza i 1,2-raza większe w porównaniu z chorymi bez współistniejących czynników ryzyka. 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).²² Ponadto wykazano, że współwystępowanie kilku czynników ryzyka jednocześnie dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia IChP. Współwystępowanie 2 czynników oraz co najmniej 3 czynników ryzyka zwiększa odpowiednio 3-krotnie i 6-krotnie względem osób zdrowych częstość występowania IChP w populacji osób w wieku ≥ 65 lat.⁴⁰

Tab. 3 Prawdopodobieństwo wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej i śmiertelność wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zależności od czynnika ryzyka w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Anglii.³²

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 HIV	5,3 (1,3-21,3)	-

Według aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na 2021 rok szczepienia przeciwko pneumokokom są **zalecane**, a **więc nie są finansowane z budżetu Ministra zdrowia**, w populacji:

- dzieci do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieci i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia,
- dorosłych powyżej 50 roku życia,
- 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, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy,
- 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 HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Dane europejskie i światowe

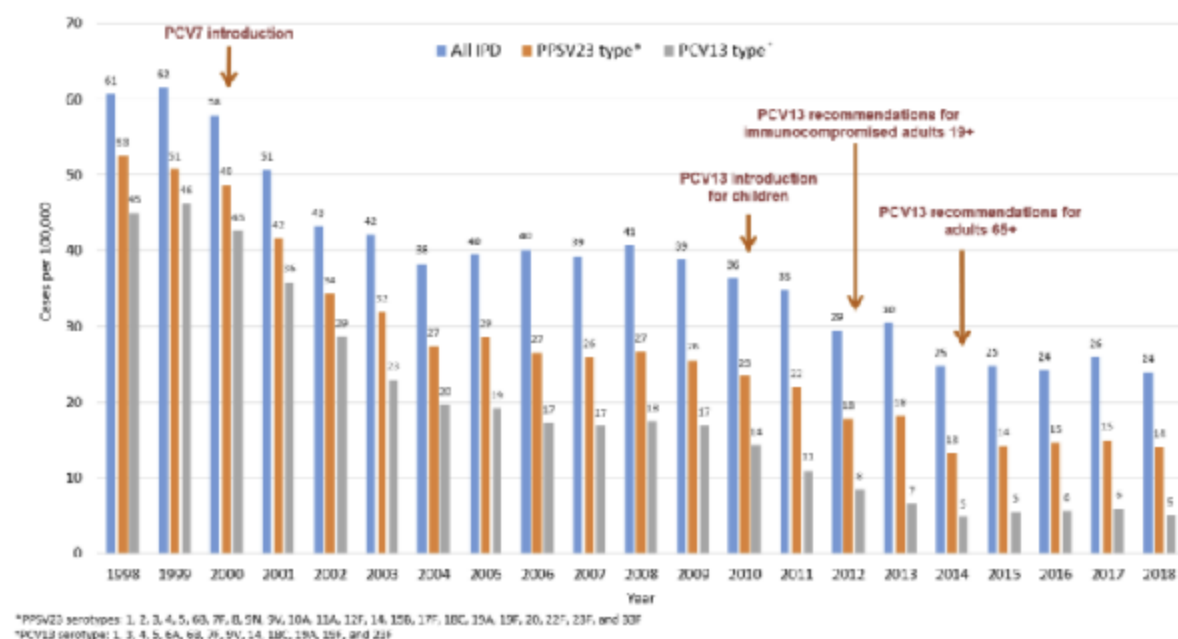
2.1.4.1.1 Dystrybucja serotypów *S. pneumoniae* oraz częstość występowania zakażeń pneumokokowych

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 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 90 typów serologicznych, wśród których wyróżnić można kilkanaście odpowiadających za ciężkie zakażenia u ludzi.⁶

Raport opublikowany przez Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (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 tys., z czego 40/100 tys. 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 tys., a w latach 2014-2015 spadła o 70% w związku z wprowadzeniem w 2010 roku szczepionki PCV13 do powszechnego szczepienia dzieci. Rekomendacje szczepienia populacji osób w wieku ≥ 19 lat z zaburzeniami odporności oraz osób w wieku ≥ 65 lat wprowadzono odpowiednio w 2012 i 2014 roku. Ostatecznie zapadalność na IChP bez względu na serotyp w populacji osób w wieku ≥ 65 lat spadała do 24/100 tys. w 2018 roku (Ryc. 1). 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 ≥ 65 lat zaczęto obserwować dopiero po wprowadzeniu powszechnych szczepień dzieci za pomocą PCV7 i następnie PCV13, oraz po wprowadzeniu szczepień PCV13 u dorosłych.^{28,29}

Ryc. 1 Zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat w zależności od serotypu pneumokoka w Stanach Zjednoczonych w okresie 1998-2018.^{28,29}



ECDC przedstawia w swoim raporcie dane dotyczące najczęściej występujących serotypów w różnych grupach wiekowych (Tab. 4.). Zebrane dane pochodzą z analizy ponad 16 tysięcy przypadków zachorowań w krajach Unii Europejskiej. ECDC wymienia 10 serotypów *S. pneumoniae* będących najczęstszą przyczyną zachorowań: 8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B i

6C (uszerzeganie według malejącej częstości występowania). U osób w wieku 65 lat i starszych, na przestrzeni lat 2014-2018, nastąpił spadek odsetka potwierdzonych przypadków IChP wywołanych przez serotypy szczepionkowe PCV13, z 35% do 29%, a odsetek potwierdzonych przypadków wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce PPSV23 wahał się pomiędzy 67%, a 73%. Dane dotyczące częstości występowania serotypów *S. pneumoniae*, powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych, pochodzą z 21 krajów europejskich i nie uwzględniają danych z Polski.³⁰

Tab. 4. Odsetek pięciu najczęściej występujących serotypów *S. pneumoniae* w potwierdzonych przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej w Europie w 2018 roku w różnych grupach wiekowych.³⁰

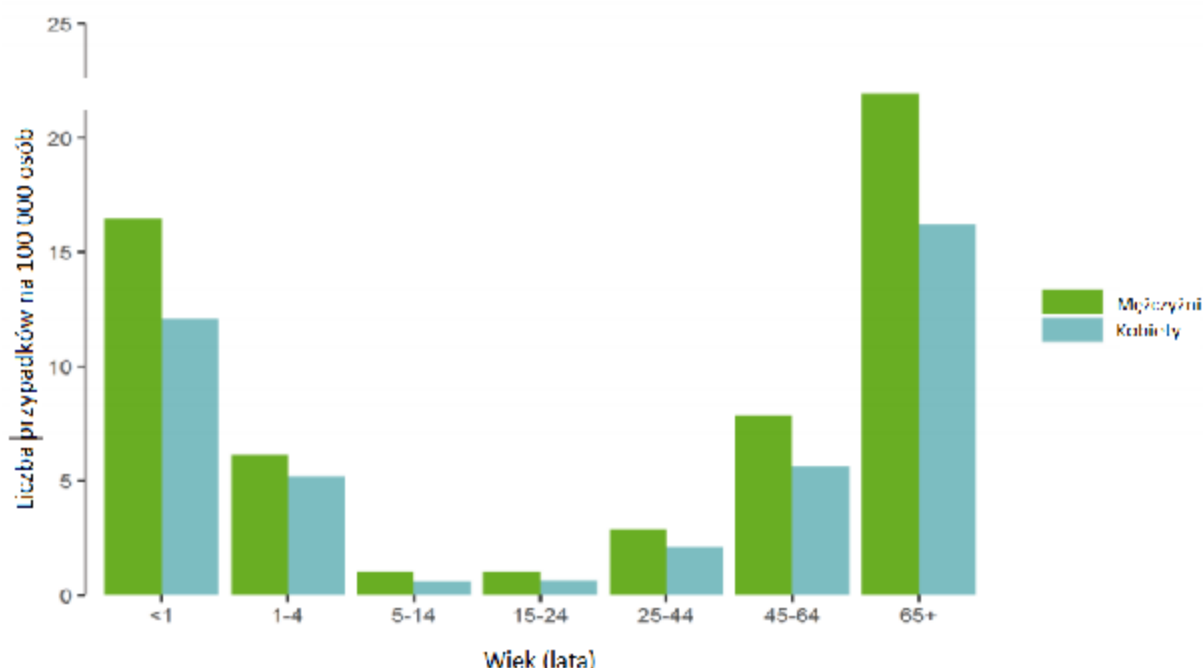
Grupa wiekowa (lata)	<1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	≥65
Serotyp (%wszystkich przypadków zakażeń w danej grupie wiekowej)	8 (11,0)	24F (12,2)	8 (10,0)	8 (32,5)	8 (28,0)	8 (21,5)	3 (14,7)
	10A (8,4)	3 (9,2)	19A (8,3)	12F (10,0)	3 (11,3)	3 (14,6)	8 (14,0)
	3 (7,6)	19A (8,4)	12F (7,5)	19A (8,7)	12F (9,5)	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)

2.1.4.1.1 Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród osób z grup ryzyka

Raport opublikowany w 2020 roku przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), wymienia ponad 24 tysiące przypadków IChP potwierdzonych w Europie. 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. (Ryc. 2).³⁰

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.³¹ Dodatkowo IChP niesie dwu- do dziesięciokrotnie większe ryzyko zgonu u dorosłych zmagających się z chorobami przewlekłymi w porównaniu do populacji zdrowej.³²

Ryc. 2 Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 tys. mieszkańców Unii Europejskiej w zależności od wieku i płci (dane ECDC dla 2018 roku).³⁰



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. Częstość występowania IChP wśród populacji 65+ wynosiła 17,9/100 000 w porównaniu z 5,2/100 000 dla osób w wieku 16-64 lat. Występowanie co najmniej jednego czynnika ryzyka wiązało się z 33% śmiertelnością osób z IChP, w porównaniu z osobami bez czynników. W tabeli poniżej (Tab. 5), przedstawiona została zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w zależności od czynnika ryzyka, a także wskaźnik śmiertelności przypadków związany z IChP.³²

Tab. 5 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.³²

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%)

Czynnik ryzyka	Zapadalność/100 000	Wartość CFR
Zakażenie 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. 6) przedstawione zostały współczynniki zapadalności na IChP w USA dla osób w wieku 65 lat i starszych. Zapadalność na IChP w populacji w wieku ≥ 65 lat wyniosła 8,3/100 tys. Najwyższa zapadalność (ponad 110 przypadków na 100 tys.) dotyczyła chorych z niedoborem odporności, brakiem śledziony i chorobami hematologicznymi.⁴⁰

Tab. 6 Współczynnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w USA w latach 2007-2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w grupach ryzyka.⁴⁰

Grupa ryzyka	Inwazyjna choroba pneumokokowa
	Współczynnik zapadalności (/100 000 osób na rok)
Brak czynników ryzyka	8,3
Wrodzony niedobór odporności	118,1
Brak śledziony	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.

2.1.4.1.2 Zapadalność na pneumokokowe zapalenie płuc wśród osób z grup ryzyka

Pozaszpitalne zapalenie płuc jest wśród najczęstszych przyczyn hospitalizacji. 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**. Wśród osób starszych (w wieku ≥ 65 lat) współczynniki hospitalizacji PZP wynoszą od 900 do 2000/100 tys. pacjentolat.^{40,33,34,35} Według Map Potrzeb Zdrowotnych PZP odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu ostrych chorób układu oddechowego w Polsce.³⁶

Odsetek przypadków PZP spowodowanych przez *S. pneumoniae* raportowany w badaniach jest zróżnicowany i waha się od kilku do kilkudziesięciu procent. Mandell i wsp. (2000³⁷) przeprowadzili metaanalizę badań obserwacyjnych dotyczących hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wśród dorosłych, przeprowadzanych w latach 1981-1992 na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady, Francji, Finlandii, Szwecji, Izraelu i Holandii. **Odsetek pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych, spowodowanych przez *S. pneumoniae*** wahał się pomiędzy badaniami od 5% do 55% i **średnio wyniósł 17,3%**. Z kolei 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%).³⁸

W porównaniu do populacji ogólnej, wskaźnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc jest wyższy w grupie osób z chorobami współistniejącymi. W przeprowadzonym w latach 2002-2005 badaniu kohortowym w Hiszpanii, 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 pozaszpitalne zapalenie płuc 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. 7) przedstawione zostały współczynniki zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc u osób dorosłych powyżej 65. roku życia, którym towarzyszą choroby współistniejące.²⁷ 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, z określonymi schorzeniami podstawowymi lub bez, dla których został oceniony wpływ na ryzyko rozwoju zapalenia płuc. Wskaźnik zachorowalności (IR) na pneumokokowe zapalenie 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).³⁹

Tab. 7 Współczynnik zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc, bez względu na etiologię, w Hiszpanii w latach 2002-2005, wśród osób dorostych w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka.²⁷

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
Niedobór odporności	11,6

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. Dodatkowo 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 rosła wraz z wiekiem oraz profilem ryzyka. W poniższej tabeli (Tab. 8) przedstawione zostały współczynniki zapadalności na pneumokokowe zapalenia płuc w USA dla osób w wieku 65 lat i starszych.⁴⁰

Tab. 8 Współczynnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc w USA w latach 2007-2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka.⁴⁰

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. (2018⁴¹), pozwolił zidentyfikować częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc wśród dorosłych w Europie. Częstość występowania zapalenia 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). 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).⁴¹

Pozaszpitalne zapalenie płuc wpływa na wystąpienie pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego. W wielu 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.⁴² Ponadto 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 od HR=2,59 (95% CI: 2,13; 3,13) w 2. roku do HR=1,96 (95% CI: 1,54; 2,49) w 5. roku.⁴³

Zarówno w USA, jak i w Europie, **PZP jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu infekcji**.^{13,44} Według danych GUS w 2018 roku w Polsce zapalenia płuc w populacji w wieku ≥65

lat były czwartą przyczyną zgonu w tej populacji (ok. 5% wszystkich zgonów).⁴⁵ Współczynnik śmiertelności z powodu PZP waha się w zakresie 1-48% i zależy od wieku, występowania chorób współistniejących oraz ich nasilenia choroby.^{46,48} Raportowany w badaniach odsetek zgonów z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji osób starszych wynosi około 17% w populacji w wieku ≥ 50 oraz waha się w zakresie ok. 12-24% w populacji osób w wieku ≥ 85 lat.^{47,48} Czynniki predysponującymi do większego ryzyka zgonu z powodu PZP są choroby współistniejące takie jak POChP, niewydolność serca, nadużywanie alkoholu oraz palenie.⁴⁶

Pozaszpitalne zapalenie płuc stanowi poważne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Wg retrospektywnego badania przeprowadzonego w 10 krajach, w tym 9 europejskich, średni czas hospitalizacji osób w wieku ≥ 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, 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.⁴⁹

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.⁵⁰ Wystąpienie PZP zwiększa także ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej.⁵¹ Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że czas powrotu do stanu zdrowia sprzed wystąpienia PZP jest najdłuższy w przypadku pacjentów z przewlekłą rozedmą płuc (60 dni) i POChP (52 dni), a najkrótszy w przypadku pacjentów z cukrzycą (18 dni) (Tab. 9).⁵²

Tab. 9. Liczba dni powrotu do wyjściowego stanu zdrowia sprzed epizodu PZP, w zależności od choroby współistniejącej.⁵²

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

Zapalenia 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.^{52,53}

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/2019/index_mp.html oraz http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html). W poniższym raporcie wykorzystano informacje ze zbiorczych biuletynów rocznych z tytułowanych „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”.⁵⁴ Na stronach PZH dostępne są biuletyny z lat 1999 - 2019 (Wstępne dane dla 2019), przy czym informacje o zakażeniach pneumokokami zbierane są od 2005 roku. Ostatni z dostępnych biuletynów obejmuje **wstępne dane** z roku 2019 (n=1544 przypadków IChP).⁵⁵

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) został powołany decyzją Ministra Zdrowia 1 lutego 1997 roku.^{56,57} 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:⁵⁸

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

Monitorowanie to odbywa się poprzez:

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

- typowanie molekularne szczepów bakteryjnych i materiałów klinicznych dla celów epidemiologicznych,
- oznaczanie wrażliwości izolatów na antybiotyki i chemioterapeutyki mające znaczenie w leczeniu zakażeń oraz w eradykacji nosicielstwa,
- identyfikację mechanizmów oporności na leki,
- tworzenie i utrzymywanie kolekcji drobnoustrojów izolowanych z zakażeń.⁵⁹

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.⁵⁹

Ponadto, KOROUN prowadzi:

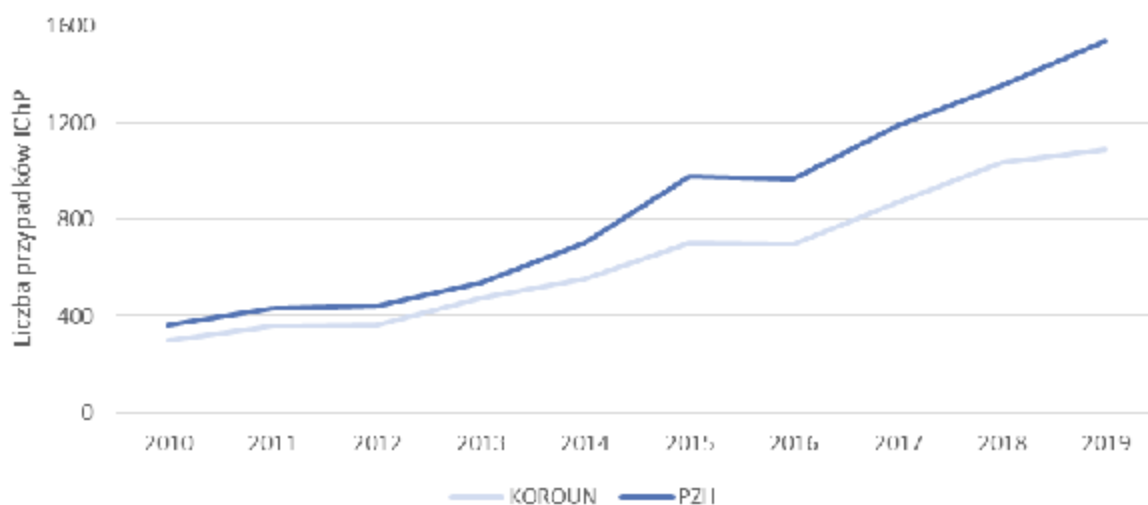
- wszechstronne szkolenie mikrobiologów, lekarzy i epidemiologów,
- współpracę ze Światową Organizacją Zdrowia i jej agendami,

konsultacje na temat metod diagnostycznych, terapeutycznych i profilaktycznych w zakresie bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego i innych inwazyjnych zakażeń bakteryjnych.⁵⁹

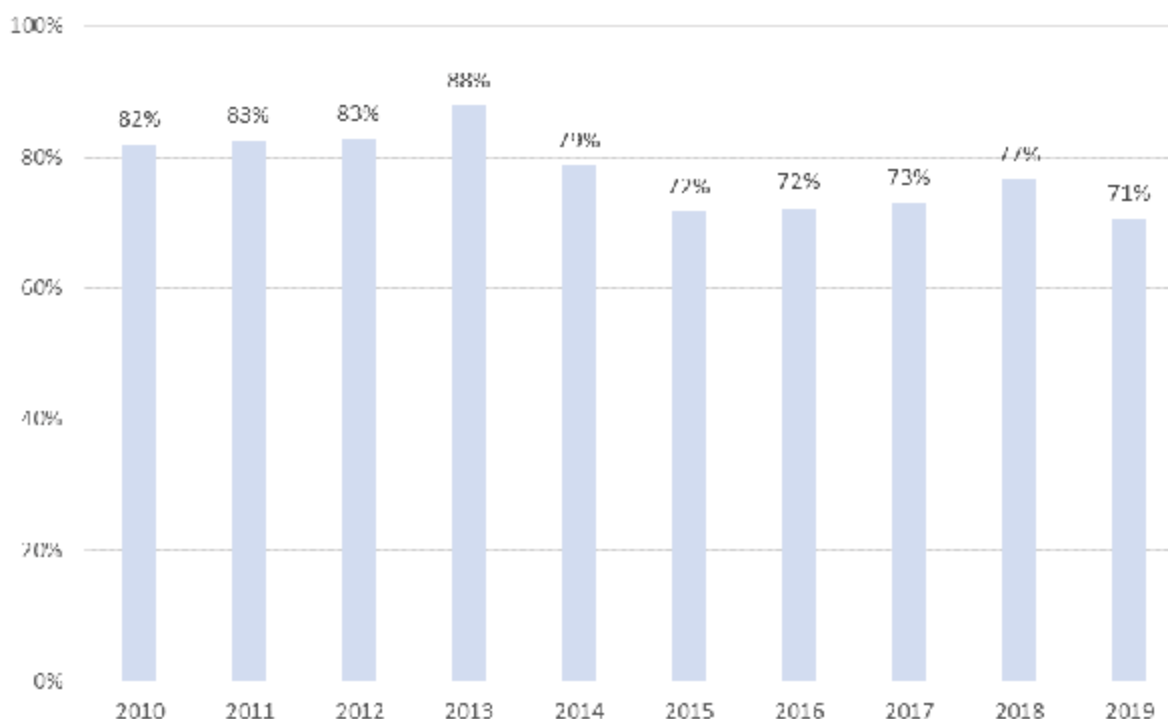
Na stronach KOROUN (<https://koroun.nil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/>) można odnaleźć raporty podsumowujące dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń pneumokokowych w Polsce i wyizolowanych serotypów od 2006 roku.^{60,61,62,63,64,65,66} Ostatni dostępny raport został opublikowany 30.06.2020 i dotyczy przypadków IChP odnotowanych przez KOROUN w 2019 roku (N=1088).^{67,68} Ogółem od 2010 roku KOROUN potwierdziło hodowlą i metodą niehodowlaną (PCR) 6442 przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej.

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. 3). 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. 4).

Ryc. 3 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010-2019 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).



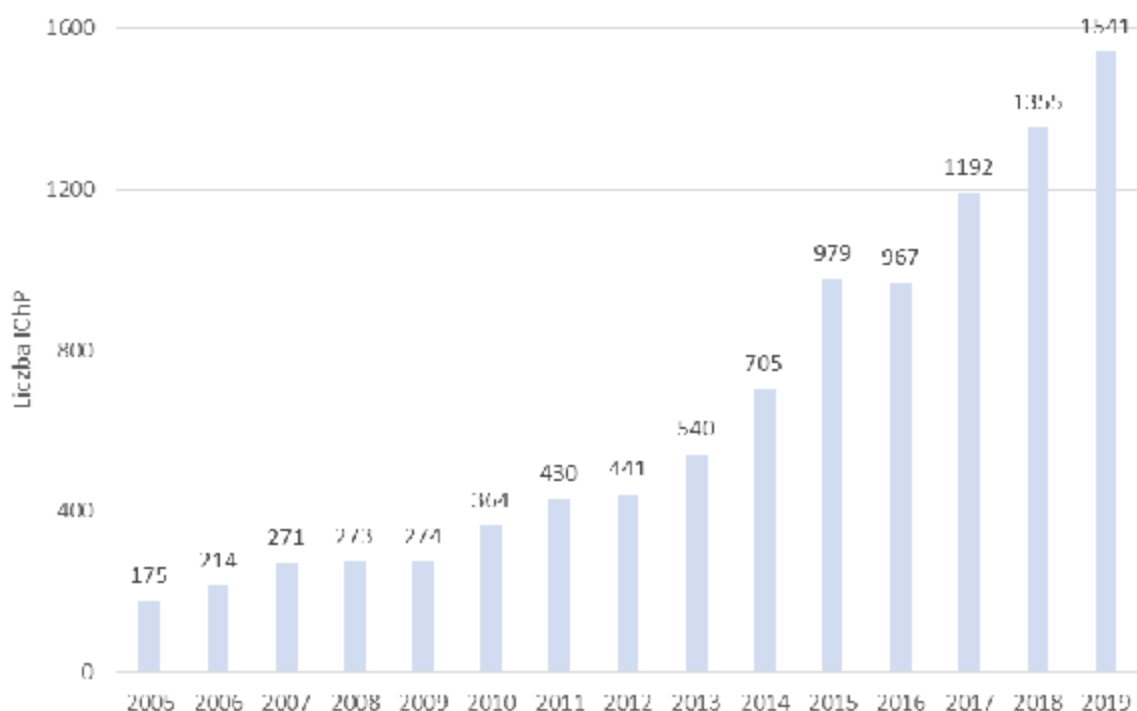
Ryc. 4 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010-2019 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).



2.1.4.2.2 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. 5).⁵⁵

Ryc. 5 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”).

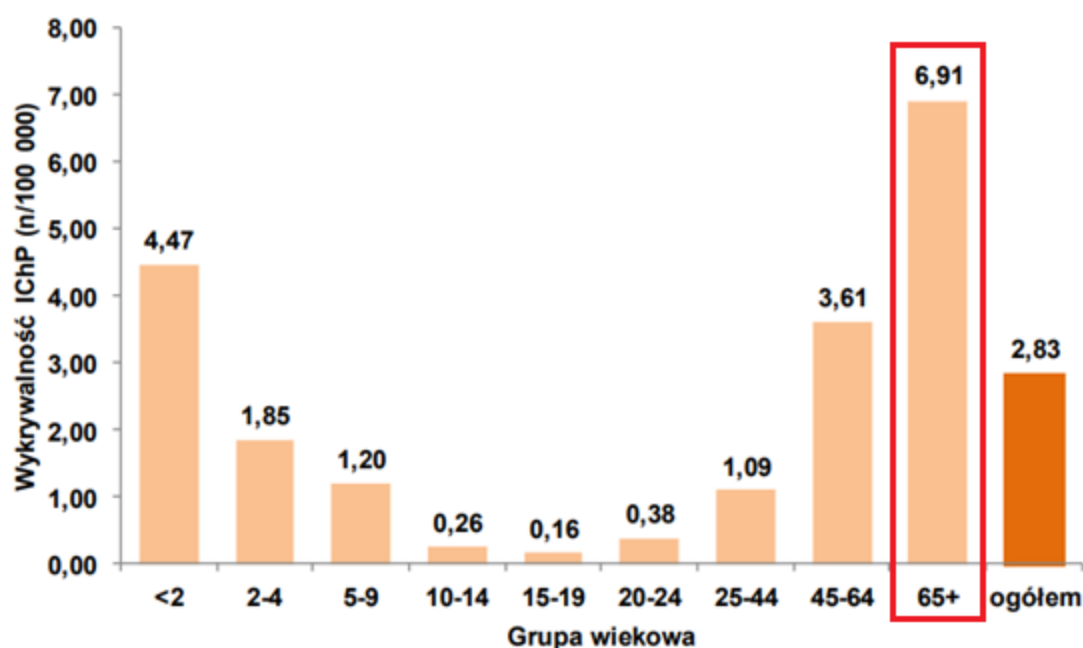


Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 1088 chorych** z tego samego okresu (Ryc. 3).⁶⁶

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

Wykrywalność IChP przez KOROUN w grupie wiekowej 65+ rosła 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.^{65,66,67} W grupie w wieku 65+ **teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV13 - 61,8%** (278/450 odnotowanych przypadków IChP o określonych serotypach *S. pneumoniae*).

Ryc. 6 Wykrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2019 roku (n=1088, dla 35 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 4).

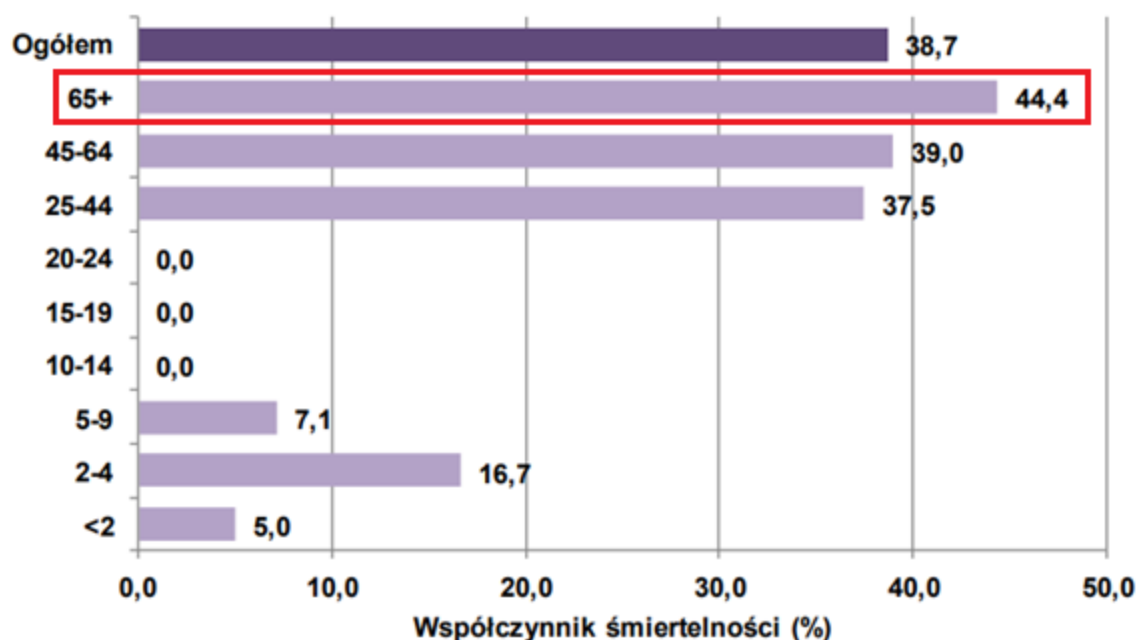


2.1.4.2.3 Zgony z powodu zakażeń pneumokokowych w Polsce

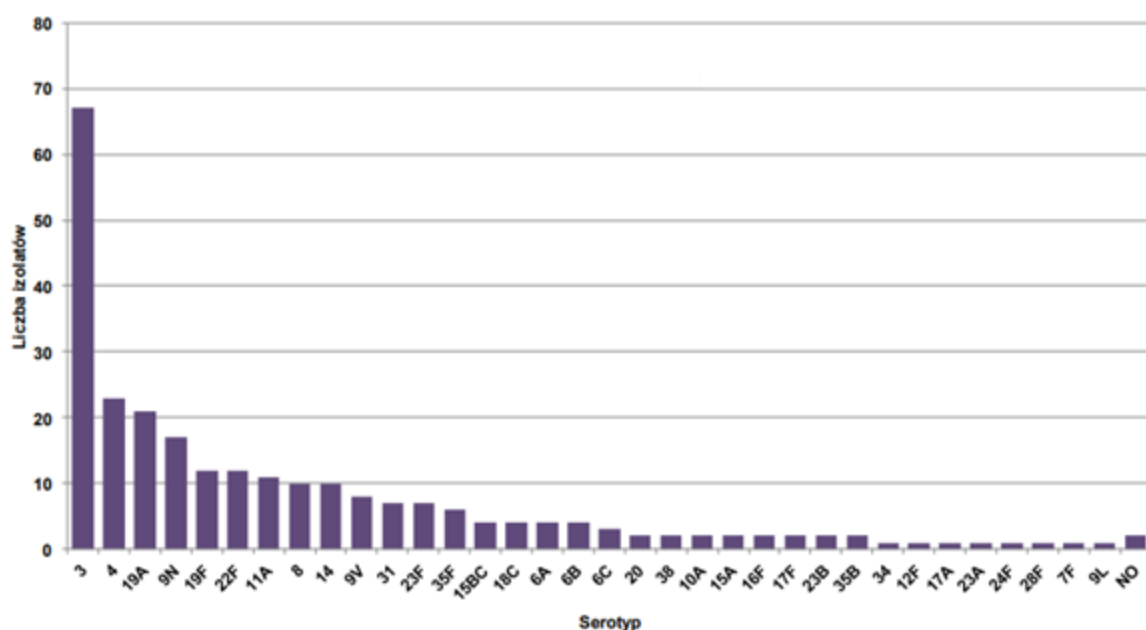
Według danych KOROUN, w 2019 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n=662/1088, 60,8%), **zmarło 38,7% pacjentów** (czyli 256 osób). Najwyższą śmiertelność, na poziomie **44,4%**, odnotowano u pacjentów **w wieku 65 i więcej lat** (Ryc. 7).

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. 8.

Ryc. 7 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2019 (zakażenia ze znanym zejściem, n=662/10 88; 60,8%) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 18).



Ryc. 8 Serotypy izolatów *S. pneumoniae* odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2019 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=256) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 19).



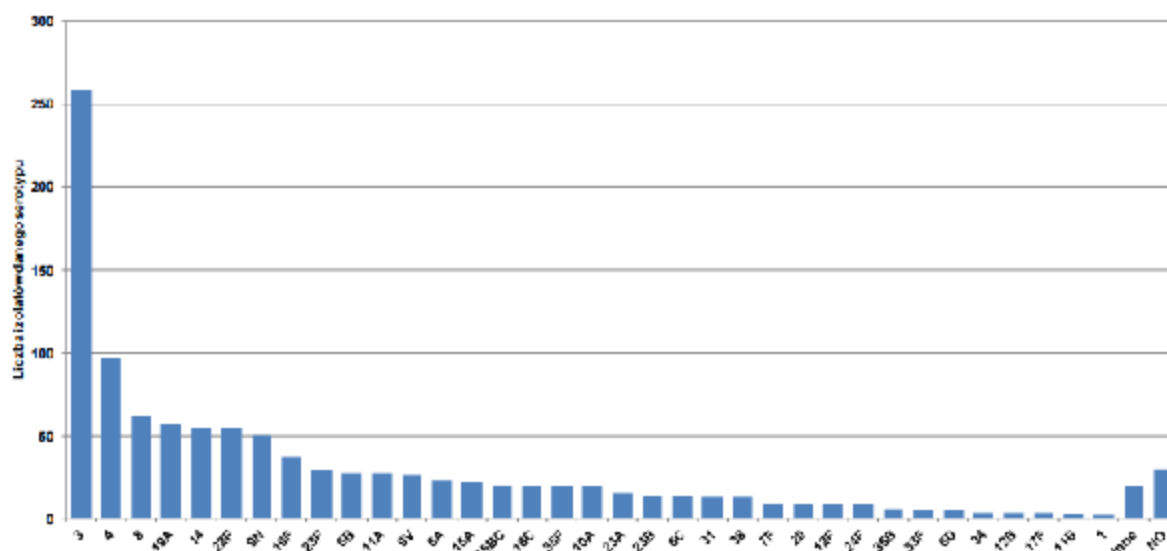
2.1.4.2.4 Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN)

Rozkład serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za IChP we wszystkich grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku został przedstawiony na Ryc. 9 oraz w Tab. 10.

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. W populacji w wieku 65+ serotyp 3 występuje najczęściej (n=132), a serotypy 8 (n=23) i 4 (n=24) występują w podobnej częstotliwości i są jednymi z najczęściej pojawiających się w tej grupie wiekowej.

Ryc. 9 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2019 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=10 88; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 10).



Tab. 10 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 9).

Serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	NPW*	Ogółem
1								2			2
4	2				1	2	27	36	24	5	97
5					1						1
6B	1	1				1	3	10	10	2	28
7F							3	4	2		9
9V							3	9	12	2	26
14	2	3	1			1	8	21	17	2	55
18C			1	2			1	9	6		19
19F	3	2	1				3	9	19		37
23F	1	1	1	1			2	9	13	1	29
3	2	1	2				25	88	132	9	259
6A	1	1					2	6	12	1	23
19A	2	1					3	20	31		57
8			1	1		1	8	26	23	2	62
22F	2		3		1		5	12	30	1	54
9N						1	6	11	30	2	50
11A	1		1				5	12	9		28
15A		1					2	6	11	2	22
15BC	3	2	1				3	2	9		20
35F			2				2	9	6		19
10A	4	1	1			1		7	5		19

Serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	NPW*	Ogółem
23A		1	1				1	3	8	1	15
23B	2						1	5	6		14
6C	1							7	6		14
31							3	5	5		13
38	3	3	2				1	1	3		13
20				1				4	2	1	8
12F			1				3	2		2	8
24F		1	1					4	2		8
35B								2	4		6
33F						1		1	2	1	5
6D							2	2	1		5
34			1					1	2		4
12B								4			4
17F							2	1	1		4
11B								2	1		3
Inne	4						3	5	6		18
Nie określono	1	2	3				2	6	15	1	30
Ogółem	35	21	24	5	3	8	129	363	465	35	1088

*NPW - nie podano wieku pacjenta

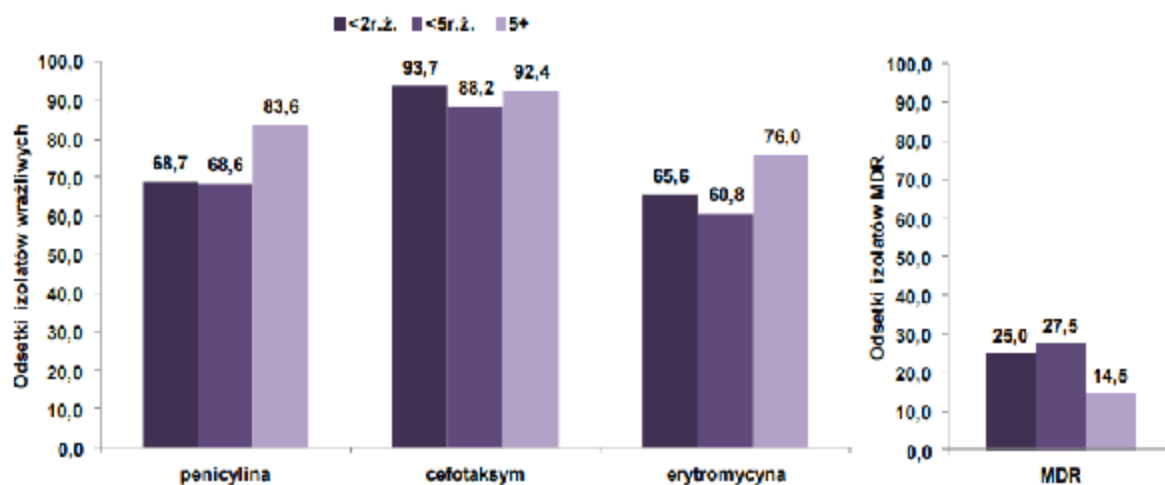
2.1.4.2.5 Szczepy wielolekooporne (MDR): dystrybucja i pokrycie szczepionkowe

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

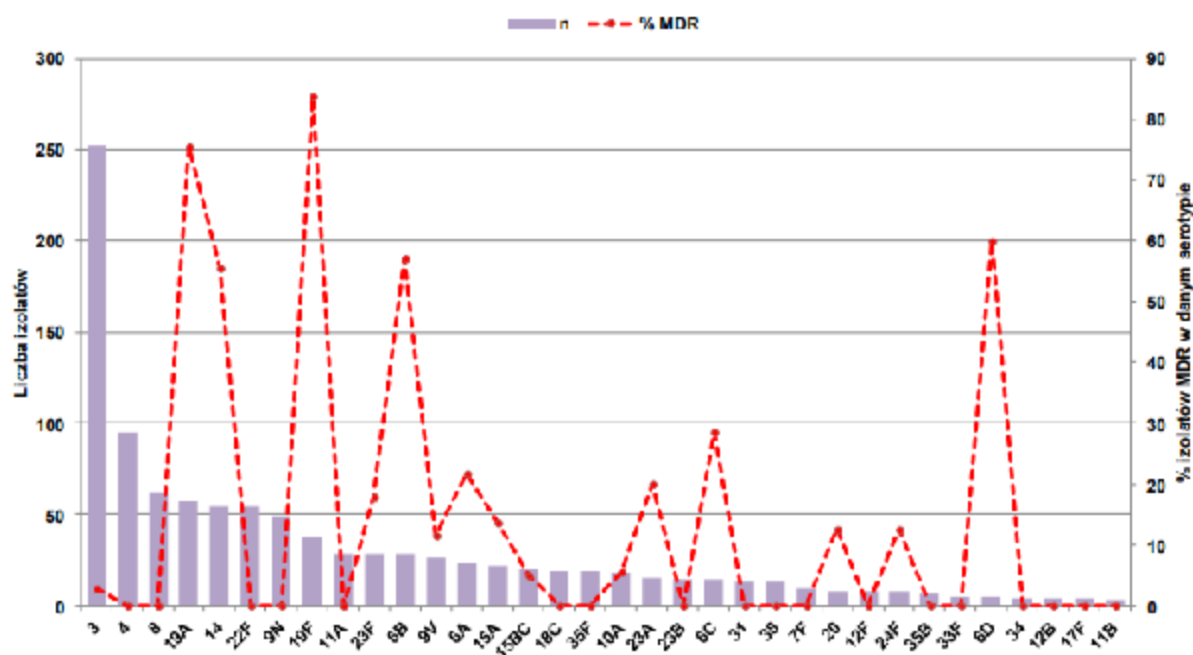
- 25,0% izolatów u dzieci do 2. r.ż.
- 27,5% izolatów u dzieci do 5. r.ż.
- 14,5% izolatów w pozostałej populacji (Ryc. 10).

Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **19F** (ponad 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków, Ryc. 11). Kolejnym serotypem o równie 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. 10 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 2020, slajd nr 20).

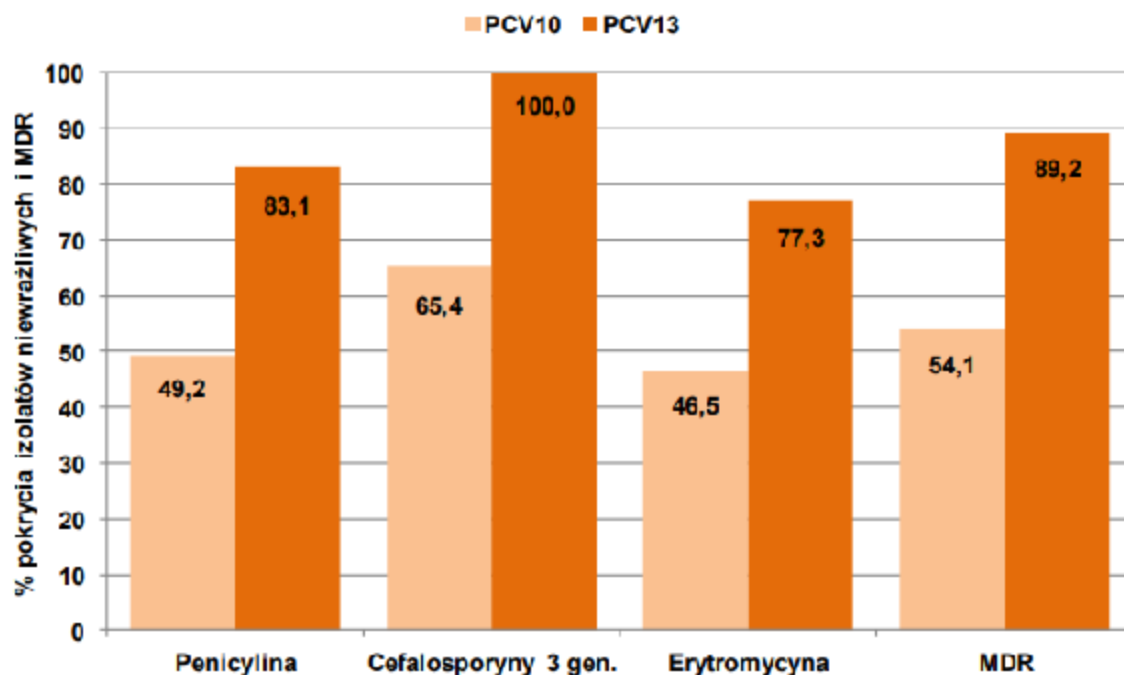


Ryc. 11 Liczba i odsetek wielolekoopornych, niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków (MDR) izolatów danego serotypu *S. pneumoniae* w Polsce w 2019 roku (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 21).



Przewidywane **pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae*** we wszystkich grupach wiekowych wyniosło w 2019 roku w Polsce **89,2% dla PCV13** (Ryc. 12).

Ryc. 12 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 2020, slajd nr 22).

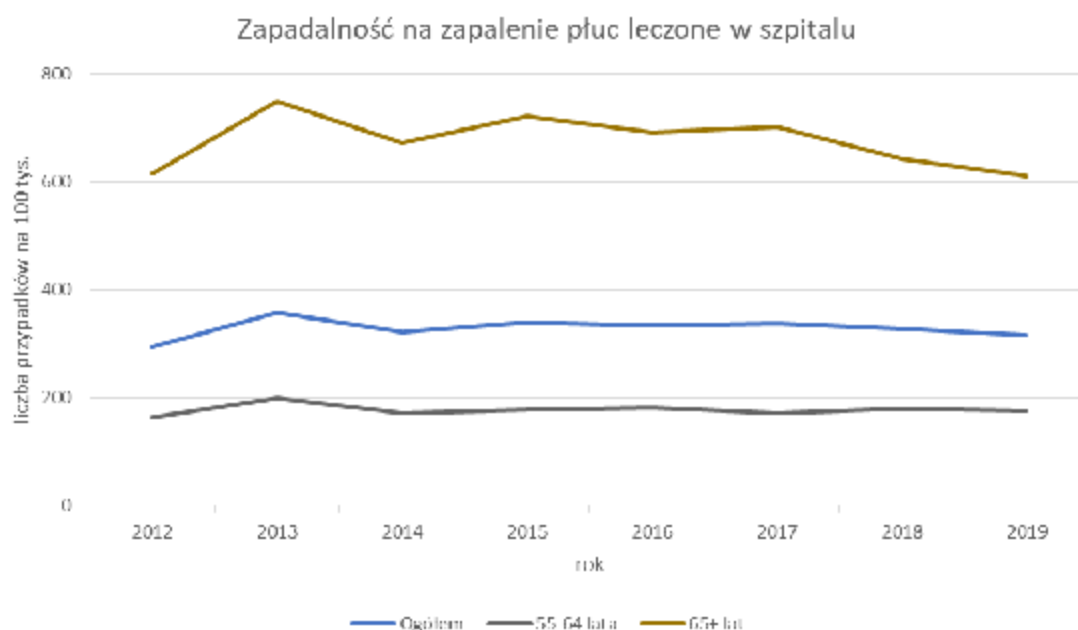


2.1.4.3 Pozaszpitalne zapalenia płuc w Polsce

2.1.4.3.1 Dane PZH

Według danych NIZP-PZH, dotyczących chorobowości szpitalnej, liczba hospitalizacji w grupie osób w wieku ≥ 65 lat w roku 2019 z rozpoznaniami dotyczącymi zapalenia płuc (kody ICD-10: J12-J18) wyniosła około 42 tys. Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (kody ICD-10: J12-J18) w populacji dorosłych była najwyższa w grupie w wieku ≥ 65 lat na przestrzeni lat 2012-2019 znajdowała się na poziomie ponad 600 przypadków/100 tys.⁶⁹

Ryc. 13 Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (opracowanie własne na podstawie danych PZH i danych GUS).⁶⁹



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.⁷⁰ Prośbę o udostępnienie ww. danych, przestaną do NFZ, przedstawiono w Aneksie.

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 w wieku ≥ 65 lat 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.⁷¹

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 grup JGP w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat przedstawiono w Tab. 11. W obrębie grupy D47 - Zapalenia płuc z powikłaniami - 77,2% pacjentów stanowiły osoby w wieku 65 i więcej lat.

Tab. 11 Zestawienie danych o liczbie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych w ramach grup JGP dotyczących zapalenia płuc w roku 2019 (Dane NFZ).⁷⁰

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%

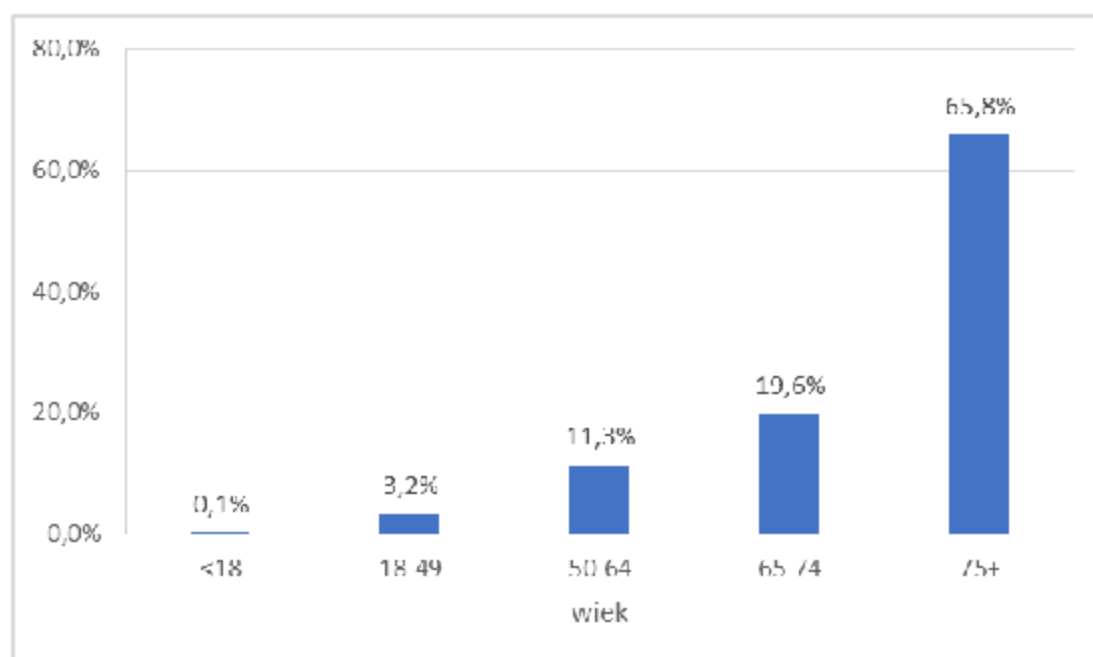
Zgony wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc

Ogółem odnotowano 7 684 zgony wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc. **Aż 85,5% (6 567/7 684) zgonów u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc odnotowano w starszych grupach wiekowych (65+)** (Ryc. 14).

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. 14. Udział poszczególnych grup wiekowych w zgonach wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapaleń płuc w roku 2019 (kody JGP D17, D18, D47, D48) (Dane NFZ).⁷⁰



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. 12). 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. 12 Rozpoznania wg ICD-10 wśród pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP D47 i D48 w 2019 roku (Dane NFZ).⁷⁰

Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Odełek hospitalizacji
Grupa JGP: D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW			
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%
SUMA	8 236	8 369	100,0%
Grupa JGP: D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW			
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%
SUMA	23 685	24 100	100,0%

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 w wieku ≥ 65 lat. 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. 13.

Tab. 13. Choroby współistniejące wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat, 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).⁷⁰

Choroba współistniejąca	Liczba pacjentów	Odsetek
Samostne (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 niedokrwienności 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)⁷² w badaniu przeprowadzonym w gminie Chrzanów w latach 2010-2012 określono zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji dorosłych w wieku ≥ 50 lat na podstawie danych pochodzących z POZ i ośrodka szpitalnego. Badaniem objęto obszar zamieszkały przez ok. 47 tys. osób w wieku ≥ 50 lat, a do badania włączono około 5 tys. pacjentów z PZP. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku ≥ 65 lat oszacowano na około 19 na 1000 mieszkańców, z czego w populacji w wieku ≥ 80 lat na 23 na 1000 mieszk. Zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej dotyczyły około 11-12% przypadków w populacji w wieku ≥ 65 lat. Jak wskazują autorzy badania odsetek przypadków o etiologii pneumokokowej może być zaniżony ze względu na stosowanie antybiotyków u 25% pacjentów na krótko przed włączeniem do badania. Zgon wystąpił u ok. 2,0 % chorych w populacji w wieku ≥ 65 lat.⁷²

Tab. 14. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku ≥ 65 lat w gminie Chrzanów (na podst. Harat 2016).⁷²

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>
≥ 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%
≥ 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. 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.⁷³

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. Otrzymany wynik badania 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 przeciwpalne, przeciwgorączkowe, regulujące procesy krzepnięcia krwi oraz tlen.⁷⁴

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 i cefalosporyny III generacji, 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.¹⁹

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 otrzymuje antybiotyk. W przypadku ciężkiej postaci zapalenia płuc, leczenie odbywa się w szpitalu, początkowo antybiotykami dożylnymi. Wykonywane są również badania bakteriologiczne, a czas trwania kuracji wynosi minimum 10 dni. Pneumokokowe zapalenie płuc może wiązać się z wystąpieniem powikłań, dlatego w trakcie kuracji lub po

jej zakończeniu należy zgłaszać pojawienie się kaszlu, duszności czy gorączki, a w ciągu 6 tygodni po zakończonym leczeniu zalecana jest kontrola radiologiczna.⁷⁵

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.⁷⁶

2.1.6 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych powyżej 65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka

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 oraz skoniugowane. Pierwszą skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom była szczepionka PCV7 (7-walentna), jednak w związku ze wzrostem zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe, wprowadzone zostały szczepionki 10- oraz 13-walentne. Dostępna na rynku szczepionka 10-walentna PCV10 (Synflorix[®]) nie jest wskazana do stosowania u dorosłych. Polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (PPSV23) Pneumovax 23[®] 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.⁷⁷

Szczepionka 13-walentna

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13[®]) zawiera takie same antygeny jak szczepionka PCV7 oraz dodatkowo antygeny pneumokoka typu 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Prevenar 13[®] został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2009 roku, a przez FDA w 2010 roku⁷⁸ i tym samym zastąpił starszą szczepionkę 7-walentną Prevenar.

Wskazania do stosowania Prevenar 13[®] obejmują: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia oraz czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.⁷⁸ Połączenie polisacharydu pneumokoka z białkiem nośnikowym jest kluczowym czynnikiem różnicującym szczepionkę PCV13 od szczepionki PPSV23. W wyniku tego szczepionka skoniugowana wywołuje silniejszą odpowiedź immunologiczną w porównaniu do szczepionki polisacharydowej.⁷⁹ Dodatkowo u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13[®].⁷⁸ Ponadto w przeciwieństwie do szczepionek polisacharydowych, szczepionka

skoniugowana przeciwko pneumokokom wywołuje „pamięć” poprzez zależną od komórek T odpowiedź immunologiczną, która promuje pamięć komórek B.^{80,81}

Szczepionka 23-walentna

Polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (PPSV23) Pneumovax 23® 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® i Synflorix®. 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).⁸²

Szczepionka 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 *Streptococcus pneumoniae*.⁸²

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.

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, ponieważ przewlekłe choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc. Wytyczne dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych przedstawiają *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2019) oraz *National Advisory Committee on Immunization* (NACI 2016). ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych w wieku 65 lat i starszych. Rekomenduje podanie zarówno PPSV23 jak i PCV13. Ponadto wskazuje, że szczepionka PCV13 powinna zostać podana przed szczepionką PPSV23. W populacji osób w wieku ≥ 65 lat ale bez zaburzeń odporności, implantu ślimakowego, wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, decyzja o szczepieniu PCV13 podejmowana jest wspólnie pomiędzy pacjentem i klinicystą (ang. *shared clinical decision-making*). W populacji osób z zaburzeniami odporności szczepienie PCV13 i PPSV23 rekomendowane jest wszystkim pacjentom. NACI, podobnie jak ACIP, rekomenduje szczepienie pacjentów w wieku 65 lat i starszych będących w grupie ryzyka wystąpienia zakażenia pneumokokami. Rekomendowane jest podanie w pierwszej kolejności szczepionki PCV13, a następnie PPSV23. Dorośli ze schorzeniami powodującymi wysokie ryzyko zakażenia, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie komórek hematopoetycznych, powinni otrzymać dawkę szczepionki PPSV23 co najmniej 8 tygodni po podaniu PCV13.

Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób, którym towarzyszą choroby współistniejące, w tym nowotwory (PTHIT/PALG 2018, ECIL 2019, NCCN 2020), AIDS (Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS), cukrzyca (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), transplantacje (AST

2019) oraz POChP (GOLD 2021). 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, 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 2019 rekomendują szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, a schemat szczepienia zależny jest 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 szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* są obowiązkowe u osób z grupy ryzyka od 2. do 5. roku życia (szczepionką 10- lub 13-walentną) oraz zalecane od 6. roku życia do starości szczepionką 13-walentną. GOLD rekomenduje stosowanie szczepień przeciw pneumokokom u pacjentów w wieku 65 lat i starszych i zaleca stosowanie szczepionki skoniugowanej PCV13, jak i polisacharydowej PPSV23.

2.1.6.1 Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń *S. pneumoniae* u dorosłych powyżej 65 roku życia

2.1.6.1.1 Zalecenia Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektoratu Sanitarnego w dobie pandemii COVID-19

Ministerstwo Zdrowia wraz z Głównym Inspektorem 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 przewlekle choroby płuc, układu krążenia, nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek i zaburzenia odporności sprzyjają zachorowaniom na zapalenie płuc.⁸³

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.⁸⁴

2.1.6.1.2 Wytyczne ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)⁸⁵

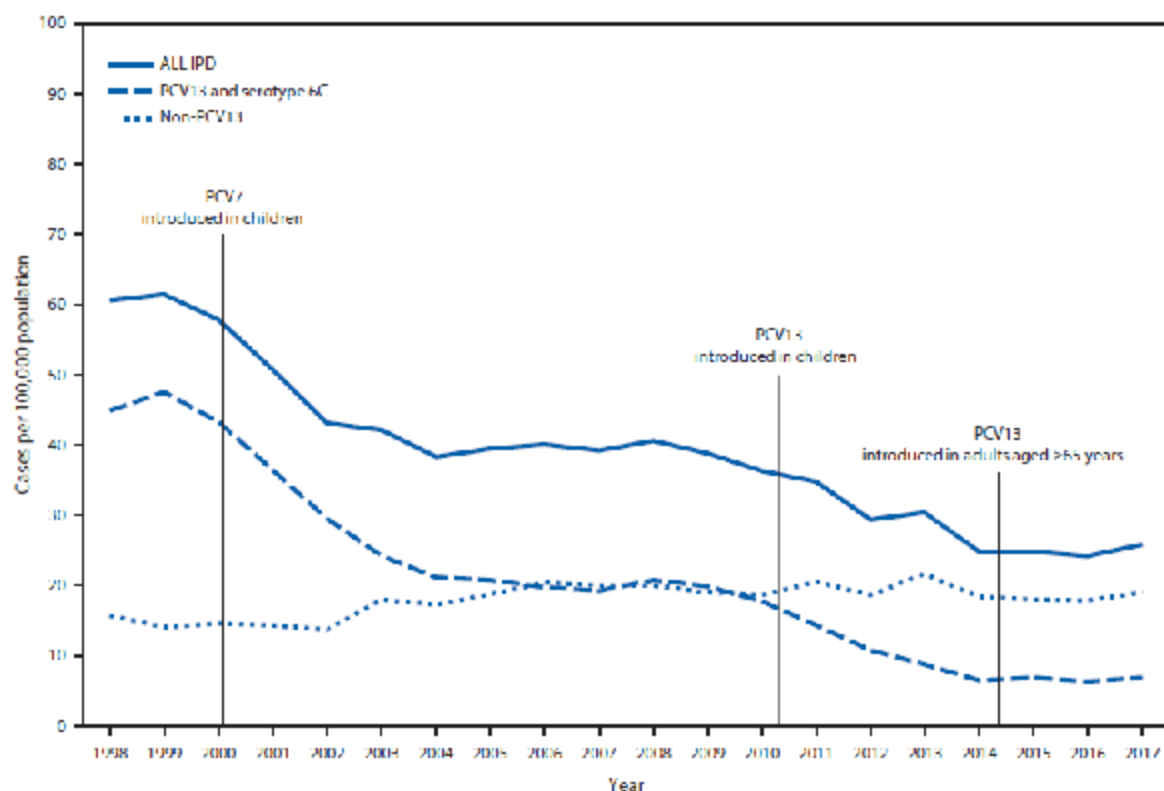
W 2019 roku *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) opublikował aktualizację zaleceń dotyczących stosowania skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom PCV13

oraz polisacharydowej szczepionki PPSV23. ACIP zaleca szczepienie wszystkich dorosłych w wieku 19-64 lata w grupie wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* oraz w grupie 65 lat..

W tabeli Tab. 15 zestawiono szczegółowe wytyczne dotyczące poszczególnych grup ryzyka w populacji w wieku ≥ 65 lat. ACIP rekomenduje podanie zarówno PPSV23 jak i PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat niezależnie od chorób współistniejących i stanów obniżających odporność. W populacji osób z czynnikami ryzyka ale bez zaburzenia odporności (ang. *immunocompetent persons*) oraz implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, decyzja o szczepieniu PCV13 podejmowana jest wspólnie pomiędzy pacjentem i klinicystą (ang. *shared clinical decision-making*).⁸⁵

ACIP wskazuje, że szczepionka PCV13 jest bezpieczna i skuteczna dla osób starszych. Ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej u osób powyżej 65. roku życia uległo zmniejszeniu, w porównaniu do ryzyka przed wdrożeniem powszechnego programu szczepień przeciw pneumokokom u dzieci na terenie Stanów Zjednoczonych. Zapadalność na IChP spowodowaną serotypami zawartymi w PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat spadła 9-krotnie w okresie 2000-2014, zanim wdrożono program szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych. Po 2014 roku zapadalność na IChP spowodowaną serotypami szczepionkowymi PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat utrzymuje się na historycznie niskim poziomie około 5/100 tys. W aktualnej sytuacji ryzyko zakażenia *S. pneumoniae* w populacji w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych związane jest z indywidualnym narażeniem na serotypy pneumokoka zawarte w szczepionce PCV13 oraz z chorobami współistniejącymi. Chociaż udokumentowano pośredni efekt szczepienia populacji dzieci na dorosłych bez zaburzeń odporności ale z czynnikami ryzyka, rezydualne obciążenie chorobą pneumokokową pozostaje wyższe w tej populacji. W związku z powyższym ACIP wydał rekomendację, że szczepienie PCV13 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat bez zaburzenia odporności, implantu ślimakowego lub wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego powinno być podejmowane wg. indywidualnej oceny ryzyka zakażenia pomiędzy pacjentem a klinicystą. W populacji osób z zaburzeniami odporności (ang. *immunocompromised persons*), wymienionymi w Tab. 15, szczepienie PCV13 i PPSV23 rekomendowane jest wszystkim pacjentom.⁸⁵

W przypadku podjęcia decyzji o podaniu szczepionki PCV13, należy pamiętać o podaniu jej przed szczepionką PPSV23. Zalecane odstępy między podaniem szczepionek dla osób bez obniżonej odporności wynoszą powyżej roku, a dla osób z niedoborem odporności, brakiem śledziona, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego czy posiadających implant ślimakowy - powyżej 8 tygodni.

Ryc. 15. Zapadalność na IChP w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od serotypu *S. pneumoniae* na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1998-2017.⁸⁵Tab. 15 Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku ≥ 65 lat oraz zalecane schematy szczepień (wytyczne ACIP 2019).⁸⁵

Grupa ryzyka	Choroba	Schemat szczepień
Brak	Żadna z poniższych	Na podstawie wspólnych decyzji klinicznych. Jeśli podana została szczepionka PCV13, pojedyncza dawka szczepionki PPSV23 powinna zostać podana ≥ 1 rok po PCV13.
Osoby bez niedoboru odporności	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholizm • Przewlekła choroba serca • Przewlekła choroba wątroby • Palenie papierosów • Cukrzyca • Implant ślimakowy • Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego 	<p>Na podstawie wspólnych decyzji klinicznych. Jeśli podana została szczepionka PCV13, pojedyncza dawka szczepionki PPSV23 powinna zostać podana ≥ 1 rok po PCV13 i ≥ 5 lat po szczepieniu PPSV23 w wieku < 65 lat.</p> <p>1 dawka szczepionki PCV13, jeśli wcześniej pacjent nie był szczepiony. 1 dawka PPSV23 ≥ 8 tygodni po PCV13 i ≥ 5 lat po szczepieniu PPSV23 w wieku < 65 lat.</p>

Grupa ryzyka	Choroba	Schemat szczepień
Osoby z niedoborem odporności	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzona lub nabyta asplenia • Anemia sierpowata lub inne hemoglobinopatie • Przewlekła niewydolność nerek • Wrodzone lub nabyte niedobory odporności • Nowotwory złośliwe w stadium uogólnienia • Zakażenia HIV • Choroba Hodgkina • Jatrogena immunosupresja • Białaczki • Chtoniaki • Szpiczak mnogi • Przewlekła niewydolność nerek • Zespół nerzycowy • Przeszczepienie narządu litego 	1 dawka szczepionki PCV13, jeśli wcześniej pacjent nie był szczepiony. 1 dawka PPSV23 \geq 8 tygodni po PCV13 i \geq 5 lat po szczepieniu PPSV23 w wieku $<$ 65 lat.

2.1.6.1.3 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. 16) przedstawiony został zalecany harmonogram szczepień osób dorosłych szczepionką przeciwko pneumokokom.⁸⁶

Tab. 16 Wiek i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku \geq 65 lat oraz zalecane schematy szczepień (wytyczne NACI 2016).⁸⁶

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

Wiek, czynniki ryzyka	Typ szczepionki	Schemat szczepień
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 wywołanej 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"> • 1 dawka szczepionki PCV13 (podawana co najmniej 1 rok później, jeśli pacjent był szczepiony wcześniej PPSV23) • 1 dawka szczepionki PPSV23 co najmniej 8 tygodni po podaniu PCV13 • uzupełnienie szczepienia preparatem PPSV23 co najmniej 5 lat później
Dorośli po przeszczepie komórek hematopoetycznych	PCV13, PPSV23	<ul style="list-style-type: none"> • 3 dawki szczepionki PCV13 zaczynając od 3-9 miesięcy po przeszczepie, podawane w odstępie co najmniej 4 tygodni • 1 dawka szczepionki PPSV23 podawana 12-18 miesięcy po przeszczepie (6-12 miesięcy po ostatnim szczepieniu PCV13) • Uzupełnienie szczepienia 1 dawką PPSV23 już rok później

*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

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

2.1.6.2.1 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. 17).⁸⁷

Tab. 17 Zalecenia PTHiT oraz PALG dotyczące szczepień przeciwko *S. pneumoniae* w różnych jednostkach chorobowych.⁸⁷

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 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). U wszystkich pacjentów zalecane jest szczepienie przed pneumokokom PCV13 i ewentualnie PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13).
Pacjenci po splenektomii i z czynnościową asplenią	Brak śledziona 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.

2.1.6.2.2 Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS

W opublikowanych w 2019 roku zaleceniach, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca szczepienia przeciw pneumokokom u osób dorosłych zakażonych HIV. Zalecane jest szczepienie dwudawkowe z wykorzystaniem szczepionki skoniugowanej PCV13 i polisacharydowej PPSV23. Schemat szczepień zależny jest 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 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.⁸⁸

2.1.6.2.3 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich zaleceniach wskazuje, że szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* są obowiązkowe u osób z grupy ryzyka od 2. do 5. roku życia (szczepionką 10- lub 13-walentną) oraz zalecane od 6. roku życia do starości szczepionką 13-walentną.⁸⁹

2.1.6.2.4 Wytyczne ESC (European Society of Cardiology)

W dokumencie *European Society of Cardiology* (ESC), przygotowanym w 2016 roku przy szczególnym udziale *Heart Failure Association* (HFA), przedstawiono wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i 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. Wśród najważniejszych zagadnień wymieniono konieczność przeprowadzenia szczepienia przeciwko chorobom pneumokokowym (obok szczepień przeciwko grypie), zgodnie z lokalnymi wytycznymi i praktyką szczepień.⁹⁰

2.1.6.2.5 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.⁹¹

2.1.6.2.6 Wytyczne EULAR (European League Against Rheumatism)

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. 18).⁹²

Tab. 18 Schemat podawania szczepionki przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi przygotowany przez EULAR w oparciu o rekomendacje CDC.⁹²

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.
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.

2.1.6.2.7 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 dla drugiej i kolejnej dawki dopuszcza się użycie szczepionki o szerszym spektrum działania. 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 PCV13.⁹³

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 PCV13, a następnie po upływie ≥ 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 ≥ 8 tygodni. Chorym na chłoniaki należy podawać szczepionkę przeciwko pneumokokom (PCV13, a następnie PPSV23 w odstępie ≥ 8 tyg.), optymalnie przed rozpoczęciem leczenia lub w czasie leczenia podtrzymującego remisję. Zalecenia dotyczące szczepień u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) są podobne 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: PCV13 i ewentualnie PPSV23 (co najmniej 8 tygodni po PCV13).³⁴

2.1.6.2.8 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 2020 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. Zaleca się także 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.³⁵

2.1.6.2.9 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.³⁶

2.1.6.2.10 *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 2021 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 wpływa na zmniejszenie częstości zachorowania na pozaszpitalne zapalenia płuc wśród pacjentów z POChP poniżej

65. roku życia oraz wśród osób z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi, głównie serca. W ogólnej populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat szczepionka PCV13 wykazuje istotną skuteczność w zapobieganiu bakteriemii i inwazyjnej chorobie pneumokokowej, co wykazano w dużym randomizowanym badaniu klinicznym. Wykazano, że szczepionka PCV13 powoduje taką samą lub wyższą odpowiedź immunologiczną w porównaniu z PPSV23 trwającą do dwóch lat po szczepieniu osób z POChP.³⁷

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową w ramach niniejszego raportu HTA stanowią osoby dorosłe w wieku 65 lat i starsze, które znajdują się w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań zakażeń pneumokokowych.

Grupy ryzyka dotyczą w szczególności pacjentów powyżej 65. roku życia 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest w dużym stopniu tożsame z zapisem w Programie Szczepień Ochronnych dotyczącym zalecanych szczepień przeciw inwazyjnym zakażeniom *S. pneumoniae* u osób dorosłych. Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - Szczepionka PCV13 (Prevenar 13[®])

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Prevenar 13[®].³⁸

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

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13[®]) została zarejestrowana przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* 26.02.2010 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

W

Tab. 19 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13[®]. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.³⁸

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13[®] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Prevenar 13 [®] , zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:	
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 3 ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6A ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ¹	4,4 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19A ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ¹	2,2 µg
	Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ¹	2,2 µg
¹ skoniugowany z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ , adsorbowany na fosforanie glinu		
EAN: 5909990737420		

Kod ATC i nazwa grupy	J07AL02 szczepionki, szczepionki pneumokokowe
Substancja czynna	Prevenar 13® zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇ .
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65 roku życia w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.
Dawkowanie	<p><u>Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat</u> Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13® dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13®.</p> <p><u>Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy</u> <i>Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia</i> Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.</p> <p><i>Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia</i> Alternatywnie, jeżeli Prevenar 13 jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki trzeciej (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)</u> U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.</p> <p><u>Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy</u> <i>Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy</i> Dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia.</p> <p><i>Dzieci w wieku 12-23 miesięcy</i> Dwie dawki, każda po 0,5 ml, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat</i> Jedna dawka 0,5 ml.</p> <p><u>Schemat szczepienia produktem Prevenar 13® u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar® (7-walentnym) (Streptococcus pneumoniae serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)</u> Prevenar 13® zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar®, przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇. U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar®, można zmienić szczepionkę na Prevenar 13® na każdym etapie schematu szczepienia.</p> <p><i>Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar® (7-walentną)</i> Młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13 w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej).</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat</i> Dzieci w wieku od 5 do 17 lat mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13, jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13 należy</p>

	<p>podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar (7-walentnej).</p> <p><u>Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Jedna dawka.</p> <p>Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13.</p> <p>Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13 jako pierwszy.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13®.</p> <p>W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13®, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.</p>
Droga podania	Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.
Mechanizm działania	Podanie szczepionki prowadzi do wytworzenia aktywnych biologicznie przeciwciał przeciw wszystkim zawartym w niej 13 serotypom.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 20 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	09.12.2009, EMA 26.02.2010, FDA
Przedłużenie pozwolenia do obrotu	18.09.2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt, dzieci i młodzieży od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia.</p> <p>Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie szczepionki Prevenar 13® powinno być ustalone zgodnie z oficjalnymi zaleceniami z uwzględnieniem ryzyka występowania choroby inwazyjnej i zapalenia płuc w różnych grupach wiekowych, chorób współistniejących, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów w różnych obszarach geograficznych.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe - po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles, Belgia

3.1.2 Dawkowanie

Schematy szczepienia szczepionką przeciw pneumokokom polisacharydową, skoniugowaną, trzynastowalentną - PCV13 (Prevenar 13[®]) powinny być oparte na oficjalnych zaleceniach.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

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

Niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy

Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia

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

Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia

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

Wcześnieiki (< 37 tygodnia ciąży)

U wcześniaków zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia niemowląt obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 2. miesiącu życia, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. a 15. miesiącem życia.

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

Niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy

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

Dzieci w wieku 12-23 miesięcy

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

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat

Jedna dawka 0,5 ml.

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowata lub zakażenie wirusem HIV), w tym osoby wcześniej szczepione jedną lub kilkoma dawkami 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom, mogą otrzymać co najmniej jedną dawkę produktu Prevenar 13[®].

W przypadku osób po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki Prevenar 13[®], każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl obejmuje trzy dawki, przy czym pierwszą dawkę podaje się od 3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, a odstępy między kolejnymi dawkami powinny wynosić co najmniej miesiąc. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się 6 miesięcy po trzeciej dawce.

3.1.3 Przeciwwskazania

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

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

3.1.4 Przedawkowanie

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

3.1.5 Działania niepożądane

Analiza częstości zgłoszonych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazuje na zwiększone ryzyko występowania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych w przypadku grup zgłaszających stosowanie szczepionki Prevenar 13[®] wraz ze szczepionką Infanrix hexa w porównaniu z grupami zgłaszającymi stosowanie samej szczepionki Prevenar 13[®].

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu we wszystkich grupach wiekowych zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, ze zmniejszającą się częstością i nasileniem. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14267 dawek szczepionki 4429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6 tygodni i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. We wszystkich badaniach z udziałem niemowląt Prevenar 13® podawano równocześnie ze szczepionkami zalecanymi w okresie dziecięcym.

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

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i (lub) bezsenność.

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

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

Działania niepożądane z badań klinicznych

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

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: drgawki (w tym drgawki gorączkowe).

Rzadko: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka; drażliwość; rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość; senność; niespokojny sen; rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])

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

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

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia)

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych:

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

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

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

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

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Często: wymioty; biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka; pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

Często: gorączka

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

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

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

Dorośli w wieku ≥ 18 lat i osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki oceniono w 7 badaniach klinicznych obejmujących 91593 osób dorosłych w wieku od 18 do 101 lat. Prevenar 13[®] podano 48806 osobom dorosłym; 2616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Jedno z 7 badań obejmowało grupę dorosłych ($n = 899$) w wieku od 18 do 49 lat, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 13[®] oraz nie byli wcześniej szczepieni 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom. Spośród osób, które otrzymały Prevenar 13[®], 1916 osób dorosłych było wcześniej zaszczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom, co najmniej 3 lata przed badaniem, a 46890 nie było szczepionych 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

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

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

Działania niepożądane z badań klinicznych

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często: zmniejszenie apetytu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: bóle głowy

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

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

Niezbyt często: nudności

Zaburzenia układu immunologicznego:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

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

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

Niezbyt często: powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często: ból stawów; ból mięśni

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

Dodatkowa informacja dotycząca szczególnych grup pacjentów

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

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

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

3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13 nie wolno podawać donaczyniowo.

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

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

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

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

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności obejmujące ograniczoną liczbę osób cierpiących na niedokrwistość sierpowatą, zakażonych wirusem HIV lub po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności produktu Prevenar 13[®] u osób w innych określonych grupach o obniżonej odporności (np. pacjenci z chorobą nowotworową lub zespołem nerczycowym); decyzję o szczepieniu należy podejmować indywidualnie.

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

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

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

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

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

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

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

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

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

Podczas jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13[®] z Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), częstość występowania gorączki była podobna do tej, obserwowanej po jednoczesnym podaniu szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej) ze szczepionką Infanrix hexa (patrz punkt 4.8). W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Prevenar 13[®] i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotonicznohiporeaktywnych.

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Finansowanie szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce

Powszechne szczepienie przeciw pneumokokom (PSO)

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021 w Polsce, powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom znajdują się w **wykazie szczepień obowiązkowych** wyłącznie dla **dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku** oraz **osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi, które są finansowane z budżetu Ministra Zdrowia.**⁹⁹

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

- dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, zakażonych HIV, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego,
- dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujących na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, przewlekłe choroby płuc, w tym astmę,
- dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2021, szczepionka przeciw pneumokokom do stosowania u dorosłych należy **do szczepień zalecanych, które nie są finansowane z budżetu Ministra Zdrowia**. Stosowanie szczepionki zaleca się:

- dzieciom do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia,
- osobom dorosłym powyżej 50 roku życia,
- 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, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy,
- 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 HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.⁹⁹

Zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 21 kwietnia 2021 r. produkt Prevenar 13® nie był refundowany w ramach refundacji aptecznej.¹⁰⁵

Ministerstwo Zdrowia (MZ) decyduje, która ze szczepionek będzie finansowana w danym roku w ramach przetargów organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W przetargach do realizacji szczepień obowiązkowych dzieci wg kalendarza szczepień za 40% punktów odpowiada jakość, a za 60% cena, natomiast w przetargach do realizacji szczepień obowiązkowych dzieci w grupach ryzyka za 40% punktów odpowiada kryterium „wymiana szczepionki” a za 60% - cena. Wybierana jest oferta, która uzyskała najwięcej punktów.^{100,101} Zgodnie z wynikami przetargu z 2020 roku do realizacji szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci do ukończenia 2. roku życia wybrana została szczepionka 10-walentna, natomiast do szczepienia dzieci w grupach ryzyka - PCV13.^{100,101} Poniżej przedstawiono ceny produktu Prevenar 13® uzyskiwanych w 2020 roku w ostatnich przetargach publicznych dotyczących realizacji szczepień obowiązkowych w ramach PSO dzieci w wieku do ukończenia 2. roku życia dzieci w wieku do ukończenia 5. roku życia z grup ryzyka (Tab. 21).

Tab. 21. Ceny produktu Prevenar 13® uzyskiwane w przetargach publicznych w roku 2020.

Nazwa przedmiotu zamówienia	Rok	Znak przetargu	Liczba dawek	Cena oferty brutto [PLN]	Cena brutto za dawkę [PLN]
Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci	2020	ZZP-138/20	435 000	46 510 200,00	106,92
Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 - do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. życia.	2020	ZZP-176/20	8 541	1 281 150	150,00

Potencjalne finansowanie produktu Prevenar 13® w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu nie wpłynie na finansowanie szczepień dzieci w ramach PSO. Wnioskodawca we wniosku deklaruje wysokość dostaw na potrzeby refundacji aptecznej, a odrębnie składając oferty w przetargach publicznych do realizacji szczepień dzieci w ramach PSO.

Szczepienia w ramach programów polityki zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego

Szczepienia przeciwko pneumokokom realizowane są przez jednostki samorządu terytorialnego większości województw w Polsce. Od wprowadzenia pierwszego programu w 2016 roku, do dnia dzisiejszego powstały 22 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.

Jeden z pierwszych partnerskich programów szczepień przeciw pneumokokom dla osób 65+ z grup ryzyka został zrealizowany przez samorząd województwa pomorskiego, we współpracy z Wojewódzką Stacją Sanitarno-Epidemiologiczną w Gdańsku. Została podjęta decyzja o utworzeniu Regionalnego Programu Polityki Zdrowotnej - Szczepienia przeciwko pneumokokom dla osób 65+ z grupy ryzyka. Co więcej, program uzyskał pozytywną ocenę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Celem programu jest zmniejszenie zapadalności na zakażenia pneumokokowe i ograniczenie powikłań po zakażeniu, a szczepienie realizowano przy użyciu skoniugowanej szczepionki 13-walentnej PCV13. W programie mogły wziąć udział osoby w wieku powyżej 65 lat, które nie były szczepione przeciwko pneumokokom oraz znajdujące się w grupie ryzyka - zmagają się z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, w tym z astmą czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Program pilotażowy został wprowadzony w 2018 roku, w trakcie którego zaszczepione zostały 2102 osoby z 2226 planowanych seniorów z 11 powiatów województwa pomorskiego. W 2019 roku liczba zaszczepionych osób wzrosła do 2153 z 2220 zaplanowanych szczepień na ten rok. W 2020 roku planowane było włączenie do programu 2318 seniorów.¹⁰²

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.¹⁰³

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.

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, przewlekła 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.

W ramach programu co najmniej 5 400 osób będzie mogło otrzymać 13-walentną szczepionkę przeciwko pneumokokom, która daje szeroką ochronę przed występującymi w Polsce serotypami pneumokoka. Użycie tej szczepionki ma uzasadnienie zarówno w rejestracji leku,

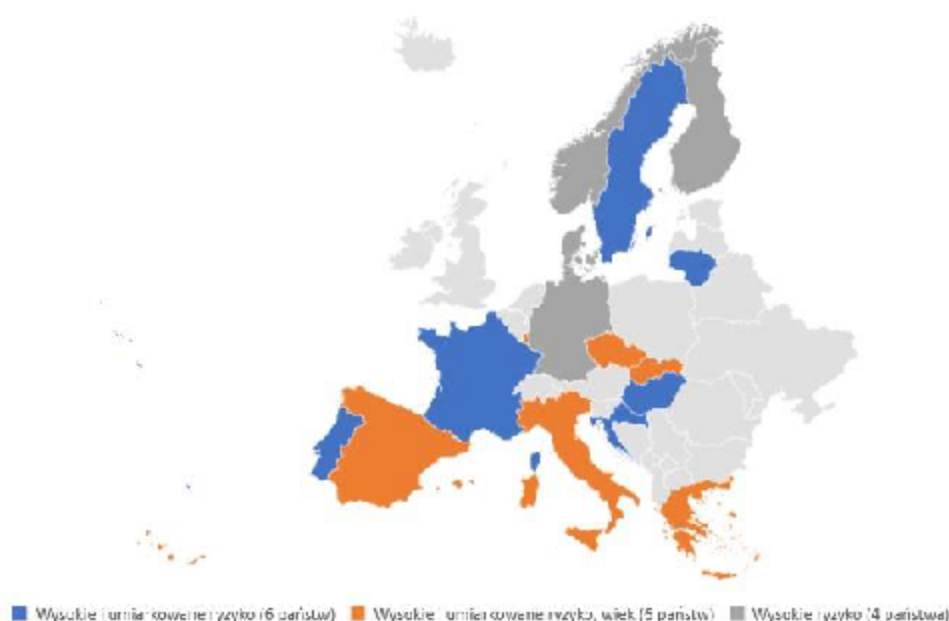
dostępności na polskim rynku oraz rekomendacjach ekspertów (CDC 2017, NACI 2016, IDSA 2013, ACIP 2012, ESMO 2015, ASCO 2015).¹⁰³

Ponadto w ramach projektu co najmniej 7 200 osób zostanie objętych wsparciem w postaci działań informacyjno-edukacyjnych.

3.2.2 Status refundacyjny szczepień przeciwko pneumokokom w Europie

Na rycinie (Ryc. 16) oraz w Tab. 23 podsumowano informacje dotyczące refundacji szczepień w Europie preparatem PCV13 (Prevenar 13®).¹⁰⁴ W Europie szczepienia w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia pneumokokami refundowane są w 16 państwach (Chorwacji, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Litwie, Luksemburgu, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Norwegii, Portugalii i Węgrzech). Sześć państw (Czechy, Grecja, Włochy, Luksemburg, Słowacja, Hiszpania) refundują szczepienia PCV13 dla trzech kategorii grup ryzyka, zestawionych poniżej w Tab. 22. Sześć państw (Chorwacja, Francja, Litwa, Portugalia, Szwecja, Węgry) refundują szczepienia dla grupy wysokiego i umiarkowanego ryzyka. Cztery pozostałe państwa (Dania, Finlandia, Niemcy, Norwegia) refundują stosowanie szczepień PCV13 tylko w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażenia pneumokokami.

Ryc. 16 Refundacja w Europie szczepień preparatem PCV13 (Prevenar 13®) w poszczególnych grupach ryzyka (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer; stan na 2021¹⁰⁴).



Tab. 22 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 Pfizer¹⁰⁴).

Grupa ryzyka	Podsumowanie*
Zależna od wieku	Dorośli ≥ 65 lat
Umiarkowanego ryzyka (ang. <i>at-risk</i>)	Przewlekłe choroby serca, płuc i wątroby, cukrzyca, alkoholizm

Grupa ryzyka	Podsumowanie*
Wysokiego ryzyka (ang. <i>high-risk</i>)	Zakażenie 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. 23 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 rok, Źródło: Pfizer Polska¹⁰⁴).

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 (SHC)</i> 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 z obniżoną odpornością w wieku ≥ 2 lat (niedobór odporności, nowotwory), osoby bez niedoborów odporności w wieku >50 lat (cukrzyca, przewlekła choroba płuc, nerek lub wątroby). PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Obowiązkowego Programu Szczepień i Narodowego Programu Szczepień dla grupy osób o podwyższonym ryzyku określonym przez Ministerstwo Zdrowia
Cypr	-	-	-

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Czechy	✓	✓	<p>W ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej refundowana jest szczepionka PCV13. Pełna refundacja najtańszej szczepionki (Synflorix[®]), dopłata pacjenta do szczepienia Prevenar13[®] - 23 USD.</p> <p>Szczepionka Prevenar13[®] jest refundowana/ finansowana dla poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż., osoby bez zaburzeń odporności (PCV13 jest obowiązkowe i refundowane dorosłym mieszkającym w domach dla seniorów, w szpitalach z powodu długotrwałej choroby oraz u pacjentów z chorobami przewlekłymi (np. nieswoistą chorobą układu oddechowego, przewlekłą chorobą serca, krwi lub nerek, cukrzycą leczoną insulinią), umieszczone w domach dla osób niepełnosprawnych); osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną; osoby z obniżoną odpornością (w stanach chorobowych: pierwotny lub wtórny niedobór odporności lub przewidywany niedobór odporności - NIKO (Krajowy Komitet ds. Immunizacji) omawia szczególne warunki); Pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, inwazyjnej chorobie meningokokowej lub pneumokokowej w historii choroby.</p>
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: osoby immunokompetentne: (w stanach chorobowych: splenektomia, przeszczep narządu lub wszczepienie implantu ślimakowego, dysfunkcja śledziony, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, ICHP w historii choroby, immunosupresja; Osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną w wieku ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: asplenia lub dysfunkcja śledziony); Osoby z obniżoną odpornością: (w stanach: po przeszczepie narządu lub komórek macierzystych; ICHP w historii choroby; immunosupresji (np. zakażenie HIV lub chłoniak). Szczepionka jest też finansowana dla specjalnych grup ryzyka poniżej 18 r.ż.</p>
Estonia	-	-	-
Finlandia	✓	✓	<p>PCV13 jest refundowane w ramach poniższej grupy ryzyka: osoby z obniżoną odpornością w wieku 2 miesiące i starsze, po przeszczepie szpiku kostnego (HSCT) bez względu na wcześniejszą historię szczepień. W ramach Narodowego Programu Szczepień dla tej populacji 3 darmowe dawki w 6, 8 i 14 miesiącu po przeszczepie komórek macierzystych.</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Francja	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień w populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z obniżoną odpornością powyżej 2 lat, w tym pacjenci z: asplenią lub hiposplenią (w tym ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową); dziedzicznymi niedoborami odporności; HIV; guzami litymi lub nowotworami krwi; przeszczepione lub oczekujące na przeszczep narządu litego; biorcy HSCT; leczeni lekami immunosupresyjnymi, terapią biologiczną i / lub kortykosteroidami w leczeniu przewlekłej choroby autoimmunologicznej lub zapalnej, zespołu nerczycowego. - Stany bez obniżonej odporności predysponujące do wystąpienia zakażenia pneumokokami, w tym: refundowane dla pacjentów powyżej 2 lat: pacjenci ze złamaniem / uszkodzeniem kostno- oponowym, implantem ślimakowym lub kandydaci do implantacji ślimakowej; pacjenci od 2 do 5 r.ż. oraz powyżej 18 r.ż.: z wrodzoną cyjanogenną wadą serca, niewydolnością serca; przewlekłą niewydolnością oddechową, obturacyjnym odoskrzelowym zapaleniem płuc, rozdemą płuc; ciężką astmą wymagającą ciągłego leczenia; zaburzeniami czynności nerek; przewlekłą chorobą wątroby pochodzenia alkoholowego lub innego; cukrzycą nie kontrolowaną samą dietą.
Grecja	✓	✓	<p>W populacji pediatrycznej w ramach Narodowego Programu Szczepień finansowana jest szczepionka PCV13.</p> <p>PCV13 jest refundowane/finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥ 65 r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat ze stanami chorobowymi: cukrzyca, przewlekła choroba metaboliczna, alkoholizm, przewlekłe choroby wątroby, choroby serca, przewlekła choroba płuc (np. astma, mukowiscydoza), palenie tytoniu; Pracownicy służby zdrowia; Pacjenci po wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego; z implantem ślimakowym; Osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku 19-64 lat; Osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone niedobory odporności; dziedziczna lub nabyta immunosupresja spowodowana terapiami; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek; zakażenie wirusem HIV).</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Hiszpania	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku \geq 60-65 r.ż. (w zależności od regionu); osoby z prawidłową odpornością \geq 18 r.ż. (w stanach chorobowych: wcześniej przebyta inwazyjna choroba pneumokokowa; marskość wątroby; przewlekła choroba sercowo-naczyniowa; cukrzyca; przewlekła choroba płuc lub wątroby; alkoholizm- w zależności od regionu, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku \geq18 r.ż.; Osoby z upośledzeniem odporności \geq18 r.ż. (w stanach chorobowych: niedobory humoralne lub komórkowe; uzupełnienie niedoborów; zaburzenia fagocytozy; białaczka; chłoniak; szpiczak mnogi; choroba Hodgkina; nowotwory; zakażenie HIV; przewlekła niewydolność nerek; zespół nerczycowy; terapie immunosupresyjne; przeszczepienie szpiku kostnego; przeszczep narządów litych).</p>
Holandia	-	-	-
Irlandia	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.
Litwa	-	✓	<p>PCV13 jest refundowane/finansowane tylko w ramach poniższych grup ryzyka w populacji dorosłych: osoby z prawidłową odpornością powyżej 18 r.ż. z m.in. POChP, niewydolnością serca, cukrzycą typu 1 oraz osoby powyżej 65 r.ż. z cukrzycą typu 2, z dodatkową chorobą przewlekłą; osoby z obniżoną odpornością w wieku powyżej 18 r.ż. z przewlekłą chorobą nerek, zespołem nerczycowym, przeszczepem narządu mięsznego, pacjenci onkologiczni, chorzy na reumatyzm, leczeni immunosupresyjnie, zakażeni wirusem HIV, biorcy HSCT, z asplenią, implantem ślimakowym, marskością wątroby.</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Luksemburg	✓	✓	<p>PCV13 jest refundowane 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 ≥ 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).</p>
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	✓	✓	<p>PCV13 refundowane dla dzieci, młodzień i dorosłych narażonych na zwiększone większe ryzyko zdrowotne w wyniku choroby podstawowej:</p> <p>1. Wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub immunosupresja, takie jak: niedobór limfocytów T lub wadliwa funkcja limfocytów T; niedobór limfocytów B lub przeciwciał; niedobór lub dysfunkcja komórek szpikowych; niedobór properdyny; funkcjonalny hiposplenizm; choroby nowotworowe; zakażenie wirusem HIV; stan po przeszczepie szpiku; Leczenie immunosupresyjne (np. z powodu przeszczepu narządu lub choroby autoimmunologicznej); niedobór odporności w kontekście przewlekłej niewydolności nerek, zespołu nerczycowego lub przewlekłej niewydolności wątroby.</p> <p>2. Ryzyko anatomiczne lub inne związane z pneumokokowym zapaleniem opon mózgowych, takie jak wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego czy implant ślimakowy.</p>
Norwegia	✓	✓	<p>PCV13 jest refundowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach poniższych grup ryzyka: osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną ≥ 2 r.ż.; osoby z obniżoną odpornością ≥ 2 r.ż. (w stanach chorobowych: przeszczepienie szpiku kostnego; HIV / AIDS).</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Polska	✓	-	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla poniższych grup ryzyka: dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, zakażonych HIV, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego, dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia chorujących na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytosę wrodzoną, asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, przewlekłe choroby płuc, w tym astmę, dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.</p> <p>PCV13 jest zalecane, ale nie jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień: dzieciom do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia, osobom dorosłym powyżej 50 roku życia, 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, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy, dzieciom i osobom dorosłym z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, implantem ślimakowym, dzieciom i osobom dorosłym z anatomiczną lub czynnościową asplenią; sferocytosą i innymi hemoglobinopatiami, z wrodzoną i nabytą asplenią, a także dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Portugalia	✓	✓	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p> <p>Poziom refundacji 37% dla wszystkich osób, które nie kwalifikują się do szczepień w ramach Narodowego Programu Szczepień.</p> <p>PCV13 jest refundowane/ finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby immunokompetentne ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba serca; przewlekła choroba wątroby; przewlekła choroba nerek; przewlekła choroba układu oddechowego (POCHP, rozedma płuc; astma; niewydolność oddechowa, rozstrzenie oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza, pylica płuc), choroby nerwowo-mięśniowe); przed przeszczepem narządu; dawca szpiku kostnego; osoby z cukrzycą, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; implantem ślimakowy, osoby z asplenią czynnościową lub anatomiczną w wieku ≥ 18 lat (wrodzona lub nabyta); Osoby z obniżoną odpornością w wieku ≥ 18 lat (w stanach chorobowych: pierwotny niedobór odporności; HIV; biorca przeszczepu (przeszczepienie szpiku kostnego lub narząd stały); aktywna choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogiej; inne nowotwory złośliwe); jatrogena immunosupresja (leki biologiczne lub leki modyfikujące przebieg choroby; ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami; chemioterapia, radioterapia; zespół Downa; zespół nerczycowy).</p>
Rumunia*	✓	-	<p>PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej.</p>
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 ≥ 59 r.ż.; osoby z prawidłową odpornością w wieku ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekła choroba dróg oddechowych (astma, rozstrzenie oskrzeli, wrodzona tchawica, choroba oskrzeli i płuc); przewlekłe zaburzenia sercowo-naczyniowe, metaboliczne i nerkowe (zespół nerczycowy, nerka niewydolność), wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy), osoby z asplenią funkcjonalną lub anatomiczną w wieku ≥ 18 lat; Osoby z upośledzeniem odporności ≥ 18 r.ż. (w stanach chorobowych: przewlekłe zaburzenia immunologiczne (zapalenie opon mózgowych, posocznica, HIV, nowotwory złośliwe, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, zaburzenia leukocytów wielojądrazstych, zaburzenia białej krwi i inne niedobory odporności)).</p>

Kraj	Refundacja szczepionki PCV13		Szczegółowe informacje dotyczące warunków refundacji
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych	
Słowenia	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień (NIP) dla dzieci poniżej 5 r.ż. Narodowy Program Szczepień dla określonych kategorii i osób o podwyższonym ryzyku zdefiniowany przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego.
Szwajcaria	✓	-	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej do 5 r.ż.
Szwecja	✓	✓	PCV13 finansowane w ramach grup ryzyka. Poziom refundacji - 100% dla pacjentów z deficytami układu odpornościowego, którzy są w grupie wysokiego ryzyka oraz pacjentom w wieku powyżej 65 lat z ciężkimi chorobami przewlekłymi z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem zachorowania na ciężką chorobę wywołaną pneumokokami.
Węgry	✓	✓	PCV13 jest finansowane w ramach Narodowego Programu Szczepień dla populacji pediatrycznej. PCV 13 jest refundowane na 100% dla osób (bez ograniczeń wiekowych) cierpiących na poważne i przewlekłe choroby, których dochód nie pokryłby kosztów miesięcznego leczenia. Ten poziom refundacji jest ograniczony i wymaga uzyskania specjalnych zgód.
Włochy	✓	✓	PCV13 jest finansowane w ramach programów szczepień dla populacji pediatrycznej. Refundacja/finansowanie szczepienia PCV13 odbywa się na poziomie regionalnym. PCV13 jest refundowane / finansowane w ramach grup ryzyka w populacji dorosłych: wszystkie osoby w wieku ≥65 r.ż., osoby z prawidłową odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: przewlekłe choroby serca lub płuc; cukrzyca; przewlekłe choroby wątroby (w tym marskość wątroby i choroby spowodowane alkoholem); przewlekły alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego; implant ślimakowy); osoby z czynnościową lub anatomiczną asplenią w wieku 19-64 lat; osoby z upośledzoną odpornością w wieku 19-64 lat (w stanach chorobowych: wrodzone lub nabyte niedobory odporności; zakażenie wirusem HIV; zaburzenia onkologiczno-hematologiczne (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi); nowotwory złośliwe w stadium uogólnienia; przeszczep narządu lub szpiku kostnego; terapie immunosupresyjne; zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek).

* refundacją objęte są jedynie opakowania zawierające 10 dawek Prevenar13[®]

3.2.3 Warunki refundacji szczepionki Prevenar 13®

Wnioskowane jest objęcie szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w ramach refundacji aptecznej [REDACTED] [REDACTED] we wskazaniu profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia 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,
- jatrogeną immunosupresją,
- białaczką,
- szpiczakiem mnogim,
- przeszczepem narządu litego.

Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach refundacji aptecznej zgodnie z ustawą refundacyjną, [REDACTED] własnej grupy limitowej.

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania szczepionki Prevenar 13® przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena dawki netto	227,13 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	■ ■ ■

3.2.4 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) ze środków publicznych u dorosłych w wieku ≥ 65 lat w określonych grupach ryzyka, w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

W związku z tym, że w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. nie zawarto żadnego produktu leczniczego zawierającego szczepionkę przeciwko pneumokokom, jako substancję czynną, wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej dla szczepionki Prevenar 13[®].¹⁰⁵

Szczegółowe uzasadnienie grupy limitowej szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) zostanie zamieszczone w analizie wpływu na budżet.

3.2.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, trzynastowalentna - PCV13 (Prevenar 13[®]) w marcu 2014 roku była oceniana przez AOTMiT w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, z kategorią odpłatności 30%, w ramach osobnej grupy limitowej.^{106,107} W sierpniu 2019 roku Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji wyboru do stosowania szczepionki przeciw pneumokokom, z uwzględnieniem porównania skuteczności dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci - PCV13 i PCV10. Rekomendacja przygotowana została w celu weryfikacji aktualnego sposobu zabezpieczenia szczepionki do szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych.^{108,109} Prezes Agencji rekomendował stosowanie w powszechnym szczepieniu dzieci realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom, przy jednoczesnym wskazaniu, że ze względu na ograniczone dane badań o dużej wiarygodności i brak możliwości wskazania preparatu o większej skuteczności, decydującym czynnikiem przy wyborze szczepionki powinien być koszt.

Agencja nie oceniała do tej pory wniosku dotyczącego stosowania szczepionki Prevenar 13[®] u osób dorosłych w grupach ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Szczegóły dotyczące dotychczasowej oceny preparatu Prevenar 13[®] przedstawiono w Tab. 25.

AOTMiT dotychczas oceniła 23 programy polityki zdrowotnej realizowane przez jednostki samorządu terytorialnego, dotyczące profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dorosłych lub w grupach ryzyka.¹¹⁰ 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 AOTMiT (odpowiednio Opinie nr 112/2018 i 79/2019). Pozostałe programy oceniono pozytywnie. Niemal wszystkie programy zrealizowano w oparciu o szczepionkę Prevenar 13[®], z wyjątkiem jednego programu, w którym decyzję dotyczącą podawanego preparatu podjęto po przeprowadzonych konsultacjach z ekspertami. Spośród 22 programów, 10 odnosi się do ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 55 lat, przy czym jeden z programów rozszerzono o osoby młodsze, znajdujące się w grupach ryzyka, zgodnych z ówczesnymi zapisami PSO. Dodatkowo wyróżnić można 4 programy traktujące o profilaktyce zakażeń pneumokokowych u pacjentów onkologicznych. Jeden program dotyczy pacjentów zmagających się wyłącznie z nowotworami hematologicznymi, w tym z przewlekłą białaczką limfocytową, szpiczakiem plazmocytowym i chłoniakiem nieziarniczym. Dwa programy odnoszą się do pacjentów z rakiem płuca, sutka, trzonu macicy, szyjki macicy, jelita grubego, odbytnicy, pęcherza moczowego oraz przewlekłą białaczką limfocytową. Jeden program dotyczy pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe, będących przed rozpoczęciem chemioterapii. Pozostałe programy dotyczą pacjentów zmagających się z chorobami układu oddechowego, chorobami krążeniowo-naczyniowymi oraz cukrzycą. Z powodu braku refundacji szczepień przeciwko pneumokokom u osób dorosłych, część samorządów wciąż planuje programy zdrowotne, które mają być realizowane nawet do 2025 roku.¹¹⁰ Listę programów ocenionych przez AOTMiT wraz z opinią i dokładnymi informacjami dotyczącymi wieku populacji oraz dodatkowymi warunkami realizacji, przedstawiono w tabeli (Tab. 26).

Tab. 25 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13[®]).

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 154 z dnia 26 maja 2014 r.¹⁰⁷</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r.¹⁰⁶</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, 13-walentna, adsorbowana, we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, gdyż uważa za zasadne finansowanie szczepień przeciw pneumokokom w ramach programu szczepień obowiązkowych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 13[®] we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych, porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Prevenar 13[®] do szczepionki PCV7, dla wszystkich wspólnych serotypów obu szczepionek wskazywały porównywalny odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej. Rada Przejrzystości jest przekonana o zasadności wprowadzenia szczepionek pneumokokowych do kalendarza szczepień gwarantowanych. Uwzględnienie szczepionki w programie szczepień obowiązkowych pozwoliłoby na uzyskanie efektu populacyjnego - redukcji zachorowań na IChP we wszystkich grupach wiekowych.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13[®] we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia, z kategorią odpłatności 30%, w ramach osobnej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe dla Prevenar 7[®] przy założeniu porównywalnej skuteczności ze szczepionką 13-walentną oraz rekomendacje kliniczne dla Prevenar 13[®] wskazują na efektywność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce Prevenar 13[®] jest właściwą i zalecaną technologią. Ma szerszy zakres ochronny od szczepionki 10-walentnej i coraz rzadziej stosowanej szczepionki 7-walentnej. Szczepionka 13-walentna pokrywa 81,3% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w grupie wiekowej poniżej 2. roku życia oraz 95% szczepów pneumokoków niewrażliwych na penicylinę u dzieci poniżej 5 roku życia.</p>
<p>Stanowisko RP nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 r.¹⁰⁹</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2020 z dnia 11 lutego 2020 r.¹⁰⁸</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne stosowanie szczepionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenar 13, szczepionka przedw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM197, adsorbowana na fosforanie glinu, 13-walentna, zawieszona do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml, ▪ Synflorix, szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów Haemophilus influenzae), z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym, z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym, adsorbowana na fosforanie glinu, 10-walentna, zawieszona do wstrzykiwań, dawka 0,5 ml, w ramach Programu Szczepień Ochronnych. <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Obie analizowane szczepionki tj. zarówno Synflorix (PCV10) jak i Prevenar (PCV13) są skuteczne w zapobieganiu występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej IChP u dzieci. Nie odnaleziono badań eksperymentalnych, oceniających ewentualne różnice w skuteczności kliniczną pomiędzy szczepion-</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom, przy jednoczesnym wskazaniu, że ze względu na ograniczone dane badań o dużej wiarygodności i brak możliwości wskazania preparatu o większej skuteczności, decydującym czynnikiem przy wyborze szczepionki powinien być koszt.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne, uważa za zasadne stosowanie w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom. Wyniki przedstawionych w analizach badań wskazują, że stosowanie szczepień (bez różnicowania preparatów) w populacji pediatrycznej jest skuteczne w redukcji ryzyka wystąpienia IChP. Ocenił preparaty charakteryzują się ko-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kami PCV10 i PCV13 w odniesieniu do występowanie IChP i innych chorób wywołanych przez pneumokoki, ani też w odniesieniu do zgonów powodowanych tymi infekcjami. Dostępne próby kliniczne z randomizacją porównujące PCV10 i PCV13 ograniczyły się jedynie do porównań odpowiedzi immunologicznej na poszczególne serotypy. Brak jest jednak przekonujących dowodów, iż wpływ na surogaty jakim są poziomy przeciwciał koreluje z wpływem na istotne punkty końcowe takie jak zgony lub zachorowania.</p>	<p>rzystnym profilem bezpieczeństwa. Zasadność szczepień dzieci potwierdzają również wytyczne kliniczne oraz eksperci.</p>

Tab. 26 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród osób dorosłych, wydane w latach 2016-2020.

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+ mieszkańców Częstochowy na lata 2019-2023”.	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
„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, przewłektą 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 Wiedziana Góra, w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom”.	Wiedziana 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 Grębocice”.	Grębocice	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 przewlektymi chorobami płuc”.	Żary	65+	Przewlekle 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, przewłektą białaczką limfocytową).	Prevenar 13 [®]	POZYTYWNA	152/2019

Nazwa programu	Miejsce realizacji	Wiek populacji docelowej	Warunki dodatkowe	Rodzaj szczepionki	Opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	Numer Opinii
„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

* 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)

3.2.6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, 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 - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]), odnalezione zostały trzy rekomendacje. Dwie z nich wskazują na zasadność refundacji szczepień przeciwko pneumokokom. 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 uodparniania 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. PBAC, podobnie jak HAS, wskazuje na istnienie korzyści płynących ze szczepienia osób w wieku powyżej 65 lat, którzy wcześniej nie byli szczepieni przeciwko pneumokokom, w zapobieganiu chorobom inwazyjnym oraz zapaleniu płuc wywołanemu przez *S. pneumoniae*. Jedynie *Zorginstituut Nederland* 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. 27 Rekomendacje refundacyjne dla 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13®) do stosowania u dorosłych w wieku 65 lat i starszych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019 ¹¹¹	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> .	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.
PBAC 2016 ¹¹²	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 ¹¹³	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.

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.¹¹⁴

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.”¹¹⁵

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

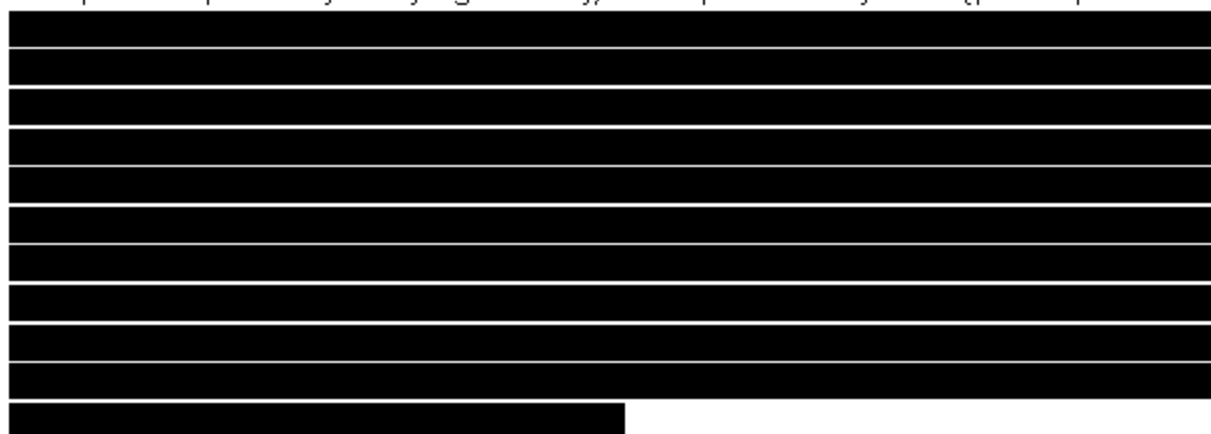
Rozważanym wskazaniem refundacyjnym szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) jest profilaktyka zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia z grup podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

W chwili obecnej osoby starsze nie są objęte obowiązkiem szczepienia przeciw pneumokokom. Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2021, jedynie 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 do ukończenia 5 roku życia, które nie były wcześniej szczepione, oraz dzieciom i młodzieży należącym do grup ryzyka do ukończenia 19 roku życia, osobom dorosłym powyżej 50 roku życia, 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, osobom uzależnionym od alkoholu, palącym papierosy, 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, a także dzieciom i osobom dorosłym z zaburzeniami odporności: wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności, zakażeniem HIV, białaczką, chorobą Hodgkina, uogólnioną chorobą nowotworową związaną z leczeniem immunosupresyjnym, w tym przewlekłą steroidoterapią i radioterapią, szpiczakiem mnogim.⁹⁹

Obecnie dostępne w Polsce są dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom: skoniugowane i polisacharydowe. Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe 13 serotypów (PCV13; Prevenar 13[®]) lub 10 serotypów (PCV10; Synflorix[®]) pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym.¹¹⁶ Prevenar 13[®] jest immunogenny u dzieci od 6. tygodnia oraz u dorosłych, również tych w wieku podeszłym. Synflorix[®] jest zarejestrowany tylko u dzieci od 6. tygodnia do ukończenia 5 lat, nie stanowi więc komparatora dla ocenianej technologii. Szczepionki polisacharydowe zawierają w swoim składzie oczyszczone polisacharydy otoczkowe. Dostępna na rynku szczepionka Pneumovax 23[®] chroni przeciw 23 serotypom pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Wskazana jest do stosowania w celu zapobiegania inwazyjnym chorobom pneumokokowym i zapaleniu płuc u osób starszych powyżej 65 lat oraz chorych powyżej 2 lat, którzy są szczególnie narażeni na ciężkie zakażenia pneumokokowe ze względu na stan zdrowia.¹¹⁶

Polisacharydowa szczepionka Pneumovax 23[®] (PPSV23) nie jest refundowana w Polsce. Cena szczepionki Pneumovax 23[®], wg portalu Medycyna Praktyczna wynosi 154 zł za jedną dawkę.

Kwota ta jest całkowicie pokrywana przez pacjenta.¹¹⁷ Dodatkowo dotychczas dostęp do szczepionki na polskim rynku był ograniczony, a szczepionka nie była dostępna w aptekach.¹¹⁸



Program Szczepień Ochronnych nie definiuje jaka szczepionka powinna być zastosowana w szczepieniach zalecanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Streptococcus Pneumoniae* u pacjentów powyżej 65 r.ż. nie precyzuje jaka powinna być sekwencja szczepień dostępnymi preparatami.⁹⁹ Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują podawanie skoniugowanej szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności u osób w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka, a następnie uzupełnienie szczepienia preparatem Pneumovax 23®. Decyzja wydana zarówno przez EMA jak i FDA, która zatwierdziła stosowanie pojedynczej dawki szczepionki PCV13 w celu zapobiegania zapaleniom płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej u osób starszych, została oparta na różnicy w odpowiedzi immunologicznej występującej u pacjentów po podaniu PCV13 w porównaniu do odpowiedzi immunologicznej po podaniu PPSV23. Osoby, u których w pierwszej kolejności został podany preparat Prevenar 13® miały większe miana przeciwciał aktywności opsonofagocytarnej w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 jako pierwszą.^{98,120} Podanie szczepionki PCV13 w pierwszej kolejności gwarantuje wysoką odpowiedź immunologiczną na serotypy w niej zawarte.¹²¹ Z wytycznych praktyki klinicznej wynika więc, że szczepionki PCV13 i PPSV23 uzupełniają się.

W związku z powyższym komparatorem dla 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych w grupach ryzyka jest placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.¹⁵ W ramach analizy klinicznej szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku 65 lat i starszych, w grupach podwyższonego ryzyka, zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

- śmiertelność,
- zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem *S. pneumoniae*),
- potwierdzone niebakteryjne i 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 PCV13 zostanie ocenione na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu podania szczepionki oraz niepożądanych zdarzeń ogólnoustrojowych zgłaszanych przez uczestników badania.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 28) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5.¹⁵ Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 28 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 grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych powyżej 65. roku życia 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.

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie finansowaniem szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13[®]) u dorosłych w określonych grupach ryzyka, w ramach refundacji aptecznej [REDACTED]

Zapalenie płuc odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego w Polsce i stanowi istotny czynnik obciążający system opieki zdrowotnej.³⁶ Niektóre populacje są bardziej narażone na PZP, takie jak osoby powyżej 65 roku życia oraz osoby z przewlekłymi schorzeniami.⁴⁰ W 2019 roku ok. 50% hospitalizacji osób dorosłych z powodu PZP wystąpiło w grupie w wieku ≥ 65 lat.⁷⁰ Wśród przypadków o zidentyfikowanym czynniku zakaźnym, wiodącą przyczyną jest *Streptococcus pneumoniae*.^{37,38} Ogólny współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w Polsce, wyliczony dla zakażeń ze znanym przebiegiem, był najwyższy u pacjentów powyżej 65 r.ż. Czynnikiem, który może utrudniać leczenie jest fakt, że pneumokoki są oporne na działanie antybiotyków.⁶⁸ Pozaszpitalne zapalenie płuc istotnie i długoterminowo oddziałuje na jakość życia chorych, jest

przyczyną zaostrzenia choroby podstawowej i zgonu. Biorąc pod uwagę powyższe szczepienia to najskuteczniejszy sposób zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki.

Szczepienia dorosłych to obecnie niedostatecznie wykorzystywaną strategią zdrowia publicznego w profilaktyce zakażeń u osób dorosłych, mimo zaleceń w tym zakresie ze strony instytucji takich jak Rada Europy i Światowa Koalicja na Rzecz Szczepienia Dorosłych.^{122,123} Szczepienie osób dorosłych przeciw pneumokokom nie jest refundowane w Polsce. Obecnie wyszczepialność w grupie docelowej nie jest wysoka mimo, że szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane w Programie Szczepień Ochronnych osobom już od 50 r.ż. oraz dzieciom i dorosłym ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej (porównaj rozdział 3.2.1).

Populacja Polski będzie się zmniejszać i starzeć. Przewidywany przez GUS spadek liczby mieszkańców Polski w ciągu najbliższych 25 lat wyniesie 2,8 miliona, przez co populacja Polski zmniejszy się do 36 milionów. Zgodnie z prognozą wzrośnie mediana wieku, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużać się będzie średnia długość życia.¹²⁴ Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnącą rolę populacji 65+ w społeczeństwie. Starzejąca się populacja stawia społeczne, gospodarcze i kulturowe wyzwania jednostkom, rodzinom, społeczeństwom i społeczności globalnej.¹²⁵ W tym kontekście koncepcja zdrowego starzenia się - rozwijanie i podtrzymywanie sprawności, która pozwala cieszyć się dobrym zdrowiem w starszym wieku, staje się coraz ważniejsza, a strategię zdrowia coraz częściej mają na celu prewencję zamiast leczenia. Wprowadzenie szczepień przeciw pneumokokom [obok grypy] dla osób starszych jest jednym z priorytetów zmian w obszarze polityki zdrowotnej kształtowanej w odpowiedzi na wyzwania starzejącego się społeczeństwa. Refundacja szczepionki umożliwi większy dostęp do szczepień wśród osób starszych, które są w szczególności narażone na zakażenia pneumokokowe nie tylko ze względu na podeszły wiek, ale również towarzyszące choroby przewlekłe, które wpływają na większe ryzyko wystąpienia zakażenia *S. pneumoniae* oraz zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań, zwłaszcza w przebiegu pneumokokowego zapalenia płuc, które mogą zakończyć się zgonem.

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

Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Dorośli powyżej 65. roku życia ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • jatrogeną immunosupresją, • białaczką, • szpiczakiem mnogim, • przeszczepem narządu łitego.
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV13 (Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), • potwierdzone niebakteryjne i nieinwazyjne zapalenia płuc, • inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

8 Aneks

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) lub papierowej.

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

Z wyrazami szacunku,

Spis rycin

Ryc. 1 Zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat w zależności od serotypu pneumokoka w Stanach Zjednoczonych w okresie 1998-2018.	20
Ryc. 2 Rozkład potwierdzonych przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 tys. mieszkańców Unii Europejskiej w zależności od wieku i płci (dane ECDC dla 2018 roku).	22
Ryc. 3 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych PZH oraz KOROUN w latach 2010-2019 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).	30
Ryc. 4 Liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w danych KOROUN w porównaniu do liczby przypadków IChP w danych PZH (wyrażona w %) w latach 2010-2019 (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych PZH - Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce oraz raportów KOROUN).	30
Ryc. 5 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”).	31
Ryc. 6 Wskrywalność inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w 2019 roku (n=1088, dla 35 pacjentów nie podano wieku) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 4).	32
Ryc. 7 Współczynnik śmiertelności związany z inwazyjną chorobą pneumokokową w grupach wiekowych, 2019 (zakażenia ze znanym zejściem, n=662/1088; 60,8%) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 18).	33
Ryc. 8 Serotypy izolatów <i>S. pneumoniae</i> odpowiedzialne za zgony w Polsce w 2019 roku, wszystkie grupy wiekowe (n=256) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 19).	33
Ryc. 9 Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP w Polsce w 2019 roku, we wszystkich grupach wiekowych (n=1088; NO - serotyp nieokreślony) (Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 10).	34
Ryc. 10 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 2020, slajd nr 20).	36
Ryc. 11 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 2020, slajd nr 21).	36
Ryc. 12 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 2020, slajd nr 22).	37
Ryc. 13 Zapadalność na zapalenie płuc leczone w szpitalu (opracowanie własne na podstawie danych PZH i danych GUS).	38
Ryc. 14. Udział poszczególnych grup wiekowych w zgonach wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w roku 2019 (kody JGP D17, D18, D47, D48) (Dane NFZ).	39
Ryc. 15. Zapadalność na IChP w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od serotypu <i>S. pneumoniae</i> na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1998-2017.	47

Ryc. 16 Refundacja w Europie szczepień preparatem PCV13 (Prevenar 13®) w poszczególnych grupach ryzyka (Źródło: opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez firmę Pfizer; stan na 2021)..... 69



Spis tabel

Tab. 1. Odsetek szczepów <i>S. pneumoniae</i> opornych na penicylinę i makrolidy w Polsce w 2019 roku w różnych grupach wiekowych.	17
Tab. 2 Czynniki ryzyka wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc wraz z wartościami współczynnika ryzyka HR.	18
Tab. 3 Prawdopodobieństwo wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej i śmiertelność wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zależności od czynnika ryzyka w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Anglii.	19
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.	21
Tab. 5 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.	22
Tab. 6 Współczynnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową w USA w latach 2007-2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w grupach ryzyka.	23
Tab. 7 Współczynnik zapadalności na pozaszpitalne zapalenie płuc, bez względu na etiologię, w Hiszpanii w latach 2002-2005, wśród osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka.	25
Tab. 8 Współczynnik zapadalności na pneumokokowe zapalenie płuc w USA w latach 2007-2010, u osób w wieku powyżej 65 lat w zależności od grupy ryzyka.	26
Tab. 9. Liczba dni powrotu do wyjściowego stanu zdrowia sprzed epizodu PZP, w zależności od choroby współistniejącej.	27
Tab. 10 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2019 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2020, slajd nr 9).	34
Tab. 11 Zestawienie danych o liczbie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych w ramach grup JGP dotyczących zapalenia płuc w roku 2019 (Dane NFZ).	39
Tab. 12 Rozpoznanie wg ICD-10 wśród pacjentów hospitalizowanych w ramach grup JGP D47 i D48 w 2019 roku (Dane NFZ)	40
Tab. 13. Choroby współistniejące wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat, 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).	41
Tab. 14. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc w populacji w wieku ≥ 65 lat w gminie Chrzanów (na podst. Harat 2016).	42
Tab. 15 Choroby przewlekłe i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku ≥ 65 lat oraz zalecane schematy szczepień (wytyczne ACIP 2019).	47
Tab. 16 Wiek i inne czynniki ryzyka będące wskazaniem do szczepienia przeciwko pneumokokom u dorosłych w wieku ≥ 65 lat oraz zalecane schematy szczepień (wytyczne NACI 2016).	48
Tab. 17 Zalecenia PTHIT oraz PALG dotyczące szczepień przeciwko <i>S. pneumoniae</i> w różnych jednostkach chorobowych.	50

Tab. 18 Schemat podawania szczepionki przeciwko pneumokokom u pacjentów z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi przygotowany przez EULAR w oparciu o rekomendacje CDC.....	52
Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Prevenar 13® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.	55
Tab. 20. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	57
Tab. 21. Ceny produktu Prevenar 13® uzyskiwane w przetargach publicznych w roku 2020.....	67
Tab. 22 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).....	69
Tab. 23 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 rok, Źródło: Pfizer Polska).....	71
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	80
Tab. 25 Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ opinie/ rekomendacje AOTMiT dotyczące 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13®).	82
Tab. 26 Opinie AOTMiT dotyczące finansowania samorządowych programów zdrowotnych profilaktyki zakażeń wywołanych pneumokokami wśród osób dorosłych, wydane w latach 2016-2020.	84
Tab. 27 Rekomendacje refundacyjne dla 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom (Prevenar 13®) do stosowania u dorosłych w wieku 65 lat i starszych.	88
Tab. 28 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytocznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	93
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	95

Piśmiennictwo

- ¹ 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
- ² Czajka H., Wysocki J.; Szczepienia w profilaktyce chorób zakaźnych. Wydawnictwo HELP-MED. Kraków 2012
- ³ Talarek E., Duszczyk E.; Prophylaxis of pneumococcal infections in elderly people. strona internetowa: zakazenie.org.pl
- ⁴ Kuchar E. Jaki jest obraz kliniczny i powikłania zakażeń pneumokokowych? Jakie jest rokowanie w inwazyjnych zakażeniach *S. pneumoniae*? Medycyna Praktyczna, Pneumokoki, Objawy kliniczne zakażenia i epidemiologia. https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/161609,jaki-jest-obraz-kliniczny-i-powiklania-zakazen-pneumokokowych [dostęp: 10.12.2020]
- ⁵ Szczepienia.pl, Pneumokoki - jak dochodzi do zakażenia? <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/podstawowe-informacje-o-zakazeniach/jak-dochodzi-do-zakazenia/> [dostęp: 10.12.2020]
- ⁶ Szczepionka przeciw pneumokokom. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> [dostęp: 10.12.2020]
- ⁷ Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Dec;26(6):563-74. doi: 10.1055/s-2005-925523. PMID: 16388428.
- ⁸ Szczepienia.pl, Choroby powodowane przez pneumokoki. <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/choroby-powodowane-przez-pneumokoki/posocznica/> [dostęp: 10.12.2020]
- ⁹ Medycyna Praktyczna; Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych i zasady stosowania 23-walentnej szczepionki polisacharydowej w grupach ryzyka. Aktualne wytyczne Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/70663,zapobieganie-inwazyjnej-chorobie-pneumokokowej-u-doroslych-i-zasady-stosowania-23-walentnej-szczepionki-polisacharydowej-w-grupach-ryzyka-aktualne-wytyczne-amerykanskiego-komitetu-doradczego-ds-szczepien-acip> [dostęp: 11.12.2020]
- ¹⁰ Przyjałkowski W.; Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR); Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.6.1.> [dostęp: 11.12.2020]
- ¹¹ Szczepienia.pl, Choroby powodowane przez pneumokoki. <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/choroby-powodowane-przez-pneumokoki/zapalenie-opon-rdzeniowo-mozgowych/> [dostęp: 11.12.2020]
- ¹² Kuchar E.; Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/157185,bakteryjne-zapalenie-opon-mozgowo-rdzeniowych> [dostęp: 11.12.2020]
- ¹³ Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013;42(3):213-223. <https://www.erswhite-book.org/chapters/acute-lower-respiratory-infections/pneumonia/> [dostęp: 22.04.2020]
- ¹⁴ Gil-Prieto, R., Garcia-Garcia, L., Alvaro-Meca, A., Mendez, C., Garcia, A., & de Miguel, A.G. (2011). The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*, 29, (3) 412-416.
- ¹⁵ Isturiz, R.E., Luna, C.M., & Ramirez, J. (2010). Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int.J.Infect.Dis.*, 14, (10) e852-e856.

- ¹⁶ Ma, H.M., Tang, W.H., & Woo, J. (2011). Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age Ageing*, 40, (6) 736-741.
- ¹⁷ Szczepienia.pl, Choroby powodowane przez pneumokoki.
<https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/choroby-powodowane-przez-pneumokoki/zapalenie-ucha-srodkowego/> [dostęp: 11.12.2020]
- ¹⁸ Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; 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. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
- ¹⁹ Pawlik K; Lekooporność *Streptococcus pneumoniae*: częstość występowania, mechanizmy, znaczenie kliniczne; Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków; Numer 2/2019
http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2020/02/Biuletyn-NPOA-_2_2019.pdf [dostęp: 11.12.2020]
- ²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control; Surveillance Atlas of Infectious Diseases
<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [dostęp: 11.12.2020]
- ²¹ Duszczyk E., Talarek, E., Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób starszych, *Zakażenia* 2008
- ²² 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
- ²³ Hammitt, L.L., Bruden, D.L., Butler, J.C., Baggett, H.C., Hurlburt, D.A., Reasonover, A., & Hennessey, T.W. (2006). Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect. Dis.*, 193, (11) 1487-1494
- ²⁴ Kupronis, B.A., Richards, C.L., & Whitney, C.G. (2003). Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am. Geriatr. Soc.*, 51, (11) 1520-1525.
- ²⁵ Loeb, M.B. (2005). Pneumonia in nursing homes and long-term care facilities. *Semin. Respir. Crit Care Med.*, 26, (6) 650-655.
- ²⁶ Greene, C.M., Kyaw, M.H., Ray, S.M., Schaffner, W., Lynfield, R., Barrett, N.L., Long, C., Gershman, K., Pilishvili, T., Roberson, A., Zell, E.R., Whitney, C.G., & Bennett, N.M. (2006). Preventability of invasive pneumococcal disease and assessment of current polysaccharide vaccine recommendations for adults: United States, 2001-2003. *Clin. Infect. Dis.*, 43, (2) 141-150.
- ²⁷ 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
- ²⁸ 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: 11.12.2020]
- ²⁹ Centers for Disease Control and Prevention; Pneumococcal Disease, Surveillance & Reporting <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> [dostęp: 11.12.2020]
- ³⁰ 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 [dostęp: 28.12.2020]
- ³¹ 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. doi: 10.1086/431521. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15995950.
- ³² 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. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.017. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22394683.

- ³³ Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Arch Intern Med.* 1997;157:1709-1718.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Ministerstwo Zdrowia. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Mapy dla 30 grup chorób w 2018 roku; Choroby układu oddechowego (ostre). <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob/#tab-2018> [dostęp: 2021.03.08]
- ³⁷ 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. Epub 2000 Sep 7.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Vila-Rovira A, Aragon M, Esteban-Julvez L, Chamorro N, Hospital I, Satue E, Blade J, de Diego C, Gomez-Bertomeu F, Raga X. Incidence and Risk of Pneumococcal Pneumonia in Adults with Distinct Underlying Medical Conditions: A Population-Based Study. *Lung.* 2020 Jun;198(3):481-489. doi: 10.1007/s00408-020-00349-y. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253492.
- ⁴⁰ Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Stratton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014 May 27;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024. PMID: 25734097; PMCID: PMC4324183.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324183/>
- ⁴¹ 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. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.007. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29605214.
- ⁴² Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):83-92.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ Sherpa TY, Lea HL. Pneumococcal Vaccination in Adults. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7(3):211-17.
- ⁴⁵ GUS. Rocznik Demograficzny 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html>
- ⁴⁶ Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71-79.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-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;29(3):412-416.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ 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.

⁵² 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.

⁵³ 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.

⁵⁴ Biuletyny roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html [dostęp 14.12.2020]

⁵⁵ 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. Podstawowe tablice robocze - wstępne dane. Stan w dniu 15.04.2020.
http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019_Wstepne_dane.pdf [dostęp 14.12.2020]

⁵⁶ 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.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). <http://koroun.edu.pl/koroun/czym-sie-zajmujemy/> [dostęp 14.12.2020]

⁵⁹ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). <http://koroun.edu.pl/koroun/czym-sie-zajmujemy/> [dostęp 14.12.2020]

⁶⁰ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce w latach 2006-2011. Warszawa, 05.07.2012. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP-17-07-2012.pdf> [dostęp 14.12.2020]

⁶¹ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w latach 2008-2012. Wybrane dane KOROUN. Warszawa, 16.11.2013. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHPdlaM216-11-2013.pdf> [dostęp 14.12.2020]

⁶² Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2013 roku. Wybrane dane KOROUN. Warszawa, 31.03.2014. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP1203.pdf> [dostęp 14.12.2020]

⁶³ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2014 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 24.03.2016. http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP_2014.pdf [dostęp 14.12.2020]

⁶⁴ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2015 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 29.07.2016. http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/ICHP_2015.pdf [dostęp 14.12.2020]

⁶⁵ 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/ICHP2016.pdf> [dostęp 14.12.2020]

⁶⁶ 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/ICHP-2017.pdf> [dostęp 14.12.2020]

- ⁶⁷ 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 14.12.2020]
- ⁶⁸ 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 14.12.2020]
- ⁶⁹ NIZP-PZH, Tabele wyników Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2019szac.htm> [dostęp: 20.01.2021]
- ⁷⁰ Dane NFZ dot. zapaleń płuc w Polsce w 2019 roku. Przekazane w dniu 04.01.2021 przez p. Dariusza Dziełaka, 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.
- ⁷¹ Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- ⁷² 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.
- ⁷³ Health Protection Surveillance Centre. <https://www.hpsc.ie/a-z/otherlanguages/hpscfactsheetsinpolish/File,2743,en.pdf> [dostęp: 15.12.2020]
- ⁷⁴ Szczepienie.pl. Metody leczenia chorób. <https://www.szczepienia.pl/pneumokoki/leczenie/metody-leczenia-chorob/> [dostęp: 15.12.2020]
- ⁷⁵ Witkiewicz I.; Pneumokokowe zapalenie płuc. *Medycyna Praktyczna.* <https://www.mp.pl/pacjent/pulmonologia/choroby/150599,pneumokokowe-zapalenie-pluc> [dostęp: 15.12.2020]
- ⁷⁶ Infection Disease Advisor. *Streptococcus pneumoniae*, 2017. <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/streptococcus-pneumoniae/> [dostęp: 15.12.2020]
- ⁷⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.12.2020]
- ⁷⁸ <http://wayback.archiveit.org/7993/20170723031322/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201741.htm> [dostęp 15.12.2020]
- ⁷⁹ Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9(3):213-20. doi: 10.1038/nri2494. PMID: 19214194.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Charakterystyka Produktu Leczniczego Pneumovax 23®. http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-21_12_03_12_pneumovax_23_chpl.pdf [dostęp: 15.12.2020]
- ⁸³ 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: 29.12.2020]
- ⁸⁴ 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: 15.12.2020]

- ⁸⁵ Matanock A. et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Listopad 2019. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6846a5-H.pdf> [dostęp: 15.12.2020]
- ⁸⁶ 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: 19.01.2021]
- ⁸⁷ 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://content.sciendo.com/view/journals/ahp/49/3/article-p93.xml?product=sciendo> [dostęp: 29.12.2020]
- ⁸⁸ Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2019. <http://www.ptnaids.pl/images/AIDS-2019-final.pdf> [dostęp: 30.12.2020]
- ⁸⁹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2020 [dostęp: 30.12.2020]
- ⁹⁰ 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_niewydolnosc_serca [dostęp 17.02.2021]
- ⁹¹ 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_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadcisnienia_plucnego [dostęp 17.02.2021]
- ⁹² Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413005.
- ⁹³ Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehrnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; 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. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30744963.
- ⁹⁴ Mikulska M. 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). *Lancet Infectious Diseases* 2019
- ⁹⁵ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections 2020
- ⁹⁶ 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. doi: 10.1111/ctr.13563. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: *Clin Transplant*. 2020 Mar;34(3):e13806. PMID: 31002409.
- ⁹⁷ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WWW.pdf [dostęp: 30.12.2020]
- ⁹⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13®. https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/chpl_prevenar13_annexes_approved_28.02.2020.pdf [dostęp: 09.12.2020]

- ⁹⁹ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 z dnia 22 grudnia 2020 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf [dostęp: 10.02.2021]
- ¹⁰⁰ Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dzieci. Część 1-2. ZZP-138/20 <https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/14222/details> [dostęp: 19.04.2021]
- ¹⁰¹ Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 - do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. życia. <https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/17375/details> [dostęp: 19.04.2021]
- ¹⁰² Pomorskie.eu. Portal Samorządu Województwa Pomorskiego. Bezpłatne szczepionki przeciwko pneumokokom dla osób powyżej 65 lat. <https://pomorskie.eu/bezpлатne-szczepionki-przeciwko-pneumokokom-dla-osob-powyzej-65-lat/> [dostęp: 17.12.2020]
- ¹⁰³ Świętokrzyskie Centrum Onkologii. Szczepienia dla Chorych Onkologicznie. <https://www.onkol.kielce.pl/pl/dla-pacienta/szczepienia-dla-chorych-onkologicznie> [dostęp: 15.01.2021]
- ¹⁰⁴ Dane firmy Pfizer Polska. Refundacja w krajach EU i EFTA w 2021 roku.
- ¹⁰⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
- ¹⁰⁶ Rekomendacja nr 133/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevenar 13®.
- ¹⁰⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prevenar 13 - Szczepionka przeciw pneumokokom (kod EAN: 5909990737420) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia.
- ¹⁰⁸ Stanowisko Rady przejrzystości nr 12/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie zasadności stosowania dostępnych szczepionek przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV13 i PCV10 w ramach Programu Szczepień Ochronnych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/SRP/U_5_34_200203_s_12_pneumok_oko_PSO_zacz.pdf [dostęp: 17.12.2020]
- ¹⁰⁹ Rekomendacja nr 12/2020 z dnia 11 lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności stosowania w powszechnym szczepieniu realizowanym w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepionki przeciwko pneumokokom. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/191/REK/RP_12_2020_pneumo_KW_ost_czarna.pdf [dostęp: 17.12.2020]
- ¹¹⁰ 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-ist> [dostęp: 10.02.2021]
- ¹¹¹ Haute Autorité de Santé (HAS, Francja). PREVENAR 13. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16267_PREVENAR_13_PIC_EI_pneumonieAD_Avis3_CT16267.pdf. [dostęp: 17.12.2020]
- ¹¹² 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: 17.12.2020]
- ¹¹³ 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: 04.01.2021]
- ¹¹⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

¹¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016

¹¹⁶ Szczepionka przeciw pneumokokom. Szczepienia.info. PZH, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/4/#jakie-rodzaje-szczepionek-przeciw-pneumokokom-sa-dostepne-w-polsce> [dostęp: 16.12.2020]

¹¹⁷ Medycyna Praktyczna. Baza leków. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/99141,Pneumovax-23-roztwor-do-wstrzykiwan> [dostęp: 19.04.2021]

¹¹⁸ Medycyna Praktyczna. Czy szczepionka Pneumovax 23 jest dostępna na polskim rynku? <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/174300,czy-szczepionka-pneumovax-23-je-dostepna-na-polskim-rynku> [dostęp: 30.12.2020]

¹¹⁹ Dane firmy Pfizer Polska. Okres: styczeń 2017 - marzec 2021.

¹²⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 17: Pneumococcal Disease.

¹²¹ Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW i wsp. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014; 32: 2364-74.

¹²² Council of the European Union. Employment, social policy, health and consumer affairs council meeting: Council conclusions on vaccinations as an effective tool in public health [Online]. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XG1206(01)&from=EN) [dostęp: 17.10.2017]

¹²³ World Coalition on Adult Vaccination website. 2017. <https://www.ifa-fiv.org/project/adult-immunization-advocacy-2/> [dostęp: 17.10.2017]

¹²⁴ GUS. Sytuacja demograficzna Polski do 2017 r. Urodzenia i dzietność. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/33/1/1/sytuacja_demograficzna_polski_do_2017_r.pdf [dostęp: 09.03.2021.]

¹²⁵ Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and a Challenge. United Nations Population Fund. 2012. <http://www.helpage.org/resources/ageing-in-the-21st-century-a-celebration-and-a-challenge/> [dostęp: 2017.08.10.]