



Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 34/2011 z dnia [REDACTED]
o projekcie
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych
dla dzieci z terenu Powiatu [REDACTED]”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych dla dzieci z terenu Powiatu [REDACTED]”.

Istnieje wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko pneumokokom, również u dzieci poniżej 2 roku życia. Szczepienia te są powszechnie akceptowane, zalecane przez ekspertów polskich i zagranicznych, finansowane w wielu krajach europejskich i charakteryzują się wysokim prawdopodobieństwem osiągnięcia kosztowej efektywności w systemach opieki zdrowotnej państw rozwiniętych. W Polsce obowiązkowym szczepieniem przeciwko pneumokokom objęte są dzieci z grup ryzyka.

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) jest Gram-dodatnim ziarniakiem, występującym na błonie śluzowej części nosowej gardła, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową, a źródło zakażenia stanowi nosiciel.

Infekcje układu oddechowego są trzecią co do częstości przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie. Pneumokoki są szeroko rozpowszechnionymi w środowisku patogenami, które mogą być przyczyną zarówno zakażeń dróg oddechowych (zapalenia płuc, ropnego zapalenia ucha środkowego i zatok obocznych nosa), jak i zakażeń inwazyjnych, takich jak posocznice, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia wsierdza i masywne zapalenie otrzewnej u osób po splenektomii. Drogi oddechowe mogą być pierwotną lokalizacją zakażenia pneumokokowego, które następnie rozwija się do choroby inwazyjnej; zakażenie inwazyjne może też poprzedzać krwiopochodne zapalenie płuc. Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemię, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego lub zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemią 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Silna odpowiedź immunologiczna na szczepionkę skoniugowaną nie tylko skutecznie zabezpiecza przed inwazyjną chorobą pneumokokową, ale ma też wpływ na infekcje śluzówkowe



i powoduje redukcję nosicielstwa. Wpływa również na obniżenie zapadalności na daną chorobę w populacji nieszczepionej. Zjawisko to wynika ze zmniejszenia nosicielstwa zjadliwych serotypów pneumokoka w jamie nosowo-gardłowej dzieci, czyli ograniczenia rezerwuaru patogenu.

Obecnie na rynku dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) z białkiem, 7-walentna PCV-7, 10-walentna (PCV-10) i 13-walentna (PCV-13). Sprzężenie antygenów polisacharydowych z białkiem jest niezbędne w przypadku szczepienia dzieci poniżej 2. roku życia, gdyż nie odpowiadają one syntezą przeciwciał na antygeny węglowodanowe. Należy podkreślić, że serotypy zawarte w PPV-23 odpowiedzialne są za 85–90% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci i dorosłych w USA, natomiast serotypy reprezentowane w PCV-7 odpowiadają za 89–93% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci poniżej 2. roku życia w USA i odpowiednio za 71–86% w Europie (szczepionka została przygotowana na rynek amerykański i jest skierowana przeciwko serotypom najczęstszym w USA).

W opinii ekspertów (dotyczących szczepień dzieci >2 r.ż. szczepionką PPV 23-walentną) odwołujących się do zaleceń Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych podkreślono, że szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka. Szczepionka może być stosowana tylko u osób w wieku 2 lata lub starszych. Skuteczność szczepienia ocenia się na 50-80% u osób dorosłych.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach (wszystkie wskazują na stosowanie szczepionek skoniugowanych), w tym: Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (2010), Światowego Kongresu Szczepień w Bostonie (2008), STIKO (2009), Komitet Doradczy ds. Szczepień, Amerykańska Akademia Pediatrii, Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (2011)

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na IChP na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat wynosi 5,8/100 tys. Zagrożone są zwłaszcza dzieci przebywające w zbiorowiskach. W populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i 22% dzieci przebywających w domu.

W Programie szczepień ochronnych na rok 2011 szczepienia przeciwko pneumokokom ujęto jako obowiązkowe świadczenia gwarantowane w grupach szczególnego ryzyka medycznego:

- dzieci 2 m.ż.-5 r.ż. po urazach i z wadami OUN lub chorujące na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, asplenię wrodzoną lub po splenektomii, zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, zakażone HIV, przed planowanym przeszczepieniem lub po przeszczepieniu szpiku, narządów wewnętrznych lub wszczepieniu implantu ślimakowego,
- dzieci przedwcześnie urodzone do ukończenia 1. r.ż. chore na dysplazję oskrzelowo-płucną

oraz jako szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra właściwego ds. Zdrowia:

- w populacji ogólnej dzieci 2 m.ż.-5 r.ż. i u dzieci 2-5 lat z grup ryzyka, np. uczęszczające do żłobka, przedszkola lub z chorobami przewlekłymi, w tym zaburzeniami odporności.

Zalecany sposób dawkowania zależy od wyjściowego wieku dziecka: dzieci do 2. r.ż.: a) początek szczepienia w pierwszych 6 m.ż.: 3 dawki w 2., 4., 6. m.ż., 4. dawka w 12.–15. m.ż., b) początek szczepienia w 7.–11. m.ż.: 2 dawki szczepienia podstawowego w odstępie co najmniej miesiąca, 3. dawka w 2. r.ż., c) początek szczepienia w 12.–23. m.ż.: 2 dawki

w odstępie przynajmniej 2 mies.; d) dzieci w wieku 24.–59. m.ż.: 1 dawka, u dzieci z grup podwyższonego ryzyka 2 dawki w odstępie przynajmniej 2 miesięcy.

Podsumowując, w opinii ekspertów:

- Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień szczepionkami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 r.ż.) są nieliczne i słabej jakości, istnieje natomiast wiele wtórnych dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 10- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci do 5 r.ż.).
- Efektywność PCV w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce oszacowano na 80% (95% CI 58-90%, $p < 0,0001$), w zapobieganiu IChP wywołanej przez wszystkie serotypy – 58% (95% CI 29-75%, $p = 0,001$). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa i w stosunku do klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc wynosi 6% (95% CI 2-9%, $p = 0,0006$). Zapobieganie umieralności ze wszystkich przyczyn oszacowano na 11% (95% CI -1% do 21%, $p = 0,08$) – brak istotności statystycznej. PCV jest szczepionką ogólnie bezpieczną, choć kwestia bezpieczeństwa u osób z reaktywnymi chorobami układu oddechowego wymaga dalszych badań.
- Mimo dużej różnorodności założeń analiz ekonomicznych, można przyjąć, że – przy utrzymywaniu się przez dłuższy czas korzystnych efektów szczepienia, (zależnych od: indukowania odporności zbiorowej, wypierania serotypów zawartych w szczepionce przez pozostałe, narastania antybiotykooporności i indukowania odporności krzyżowej) oraz przy założeniu, że stosowanie 3 (2+1) dawek PCV zapewnia podobną odporność szczepionych co przy 4 (3+1) dawkach – programy rutynowych szczepień PCV7 w krajach rozwiniętych można uznać za kosztowo-efektywne.

Celem głównym omawianego projektu jest poprawa stanu zdrowia dzieci zamieszkałych na terenie powiatu [REDAKTOWANE] poprzez prowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, a celami szczegółowymi: objęcie programem możliwie wysokiej liczby dzieci, uzyskanie możliwie najwyższej frekwencji, obniżenie liczby zakażeń pneumokokowych u dzieci w grupie podwyższonego ryzyka, zmniejszenie zapadalności i umieralności na inwazyjne choroby pneumokokowe wśród dzieci, zmniejszenie zapadalności na nieinwazyjne choroby pneumokokowe wśród dzieci, zmniejszenie chorobowości populacji ogólnej dzięki podniesieniu odporności populacyjnej, zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem zakażeń pneumokokowych. Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych będzie realizowany w latach 2011-2014 (wariant A) lub w latach 2012-2014 (wariant B) wśród dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 5 r.ż., zameldowane na terenie powiatu [REDAKTOWANE], które nie były szczepione szczepionką przeciwko pneumokokom według określonego wariantu: wariant A - grupa dzieci od 6 miesiąca życia do 2 r.ż. (podanie 3 dawek skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom) – około 2000 dzieci. Wariant B - grupa dzieci od 2 r.ż. do 5 r.ż. (podanie 1 dawki szczepionki) - około 2 000 dzieci. Zaplanowano następujące etapy: wstępna kwalifikacja dziecka do szczepienia przez lekarza sprawującego opiekę nad dzieckiem w danym ośrodku zdrowia, informacja dla rodziców o zakwalifikowaniu dziecka do szczepienia, rejestracja dziecka przez rodzica w celu realizacji świadczenia, ustalanie przez lekarzy pediatrów indywidualnych schematów szczepień dla poszczególnych beneficjentów programu w zależności od wieku i stopnia realizacji obowiązkowego schematu szczepień, przeprowadzanie szczepień dzieci pod nadzorem lekarza pediatry i przy udziale rodzica. W programie będą użyte szczepionki przeciwko pneumokokom, zarejestrowane i dopuszczone do obrotu. Program obejmuje schemat szczepień skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom.

Komentarz analityczny: choroby pneumokokowe są jedną z głównych przyczyn groźnych zachorowań i zgonów wśród noworodków i dzieci. Oceniany program odnosi się do dobrze

zdefiniowanego problemu zdrowotnego – zakażeń bakteriami *S. pneumoniae* i wywoływanych przez nie chorób. Zakres programu jest zgodny z NPZ na lata 2007-2015 – cel strategiczny 7: zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych.

Projekt programu został dość szczegółowo opracowany i jest zasadniczo zgodny ze schematem programu zdrowotnego Agencji. W projekcie programu podano dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń pneumokokowych na świecie i w Polsce, natomiast nie przedstawiono danych z terenu powiatu [REDACTED]. Dodatkowo nie przedstawiono dowodów skuteczności klinicznej i kosztowej ani bezpieczeństwa zastosowanych interwencji. Autorzy przedstawili własne dane, wynikające z kilkuletnich doświadczeń przeprowadzania tego typu programów.

Planowaną interwencją jest podanie jednej z dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko bakteriom *S. pneumoniae*. Działania te są spójne z zaleceniami wynikającymi z odnalezionych wytycznych. Autorzy programu opisują możliwe interwencje, niejasne są natomiast kryteria ich wyboru – wymieniono jedynie preparaty 7-, 10- i 13-walentne, pominięto szczepionki 23-walentne.

Program nie zakłada, na jakich zasadach dokonany zostanie wybór jednostek realizujących program. Autorzy jedynie podają, że program realizowany będzie przez poradnie ds. szczepień posiadające kontrakt z Narodowym Funduszem Zdrowia we wszystkich ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej z terenu powiatu [REDACTED]