

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 156/2011 z dnia [REDACTED]
o projekcie programu zdrowotnego gminy [REDACTED]
„Program Profilaktyki Zdrowotnej – BECIKOWE PO [REDACTED]”
– program na lata 2012-2013

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wydamy pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program Profilaktyki Zdrowotnej – BECIKOWE PO [REDACTED]” (na lata 2012-2013).

Zgodnie z przedstawionym projektem, celem programu jest poprawa stanu zdrowia dzieci w przedziale wiekowym 0–2 roku życia. Populacją docelową programu są w dzieci w wieku od 6 tyg. do 2 roku życia, zameldowane na stałe w gminie [REDACTED]. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 75–90 dzieci rocznie. Dodatkowo w 2012 roku Programem zostaną objęte dzieci urodzone w drugiej dekadzie 2011 r. (ok. 40 dzieci). Program będzie realizowany w latach 2012–2013. W ramach programu dzieci spełniające kryteria włączenia będą szczepione przeciwko zakażeniom pneumokokowym, meningokokowym i rotawirusowym, odpowiednio z zastosowaniem produktów Prevenar 13 (3 dawki: w 3–4 mies. życia, 7 mies. życia oraz 13–14 mies. życia), Meningitec (3 dawki: 5–6 mies. życia, 7–8 mies. życia, w 2-gim roku życia) i Rotarix (2 dawki: w 6–8 tyg. życia, 12–16 tyg. życia; maks. do 24–26 tyg. życia). W ramach oceny efektywności programu przeprowadzona ma być ocena frekwencji oraz trendów zapadalności na choroby inwazyjne. Zakup szczepionek będzie finansowany z budżetu gminy [REDACTED]. Całkowity koszt realizacji programu oszacowano na [REDACTED] zł.

Pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*, dwoinki zapalenia płuc) są patogenami szeroko rozpowszechnionymi w środowisku. Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemie, 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 roku życia. Według polskich badań epidemiologicznych, zapadalność na inwazyjną postać choroby pneumokokowej u dzieci do 2 roku życia wynosi 19/100 000, a do 5 roku życia – 17,6/100 000; w grupie 2-5 lat wynosi 5,8/100 000. W populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest ok. 62% dzieci chodzących do żłobka i ok. 22% dzieci przebywających w domu. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego szacowana jest na 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemie – 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci. 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. 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 Polsce szczepienia przeciwko pneumokokom wpisane są do Programu

Szczepień Ochronnych na 2011 rok, jako obowiązkowe (finansowane z budżetu Ministerstwa Zdrowia) dla dzieci 2 mies. życia-5 roku życia po urazach i z wadami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub chorujących 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 oraz dzieci przedwcześnie urodzonych do ukończenia 1. roku życia, chorych na dysplazję oskrzelowo-płucną. Zalecane, lecz niefinansowane ze środków publicznych są szczepienia w populacji ogólnej dzieci 2. mies. życia-5. roku życia i u dzieci 2-5 lat z grup ryzyka, np. uczęszczających do żłobka, przedszkola lub z chorobami przewlekłymi, w tym zaburzeniami odporności.

Neisseria meningitidis jest Gram-ujemną, otoczkową i urzęsioną dwóinką. Wyróżniono przynajmniej 13 grup serologicznych, ale ciężkie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych powodują meningokoki z 5 grup serologicznych, m.in. grupy C. w Polsce, w zależności od grupy wiekowej, przeważają serotypy B lub C. Nosicielami *N. meningitidis* jest 10-20% populacji. Inwazyjną chorobę meningokokową stwierdza się w przypadku posocznicy/bakteriemii lub innego zakażenia inwazyjnego (np. ropne zapalenie stawów, zapalenie opłucnej) z równoczesną izolacją *N. meningitidis* lub jej DNA w materiale biologicznym. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia. Mimo zaawansowanych metod leczenia oraz antybiotykoterapii, śmiertelność wynosi 5-10% w krajach wysokorozwiniętych i do 20% w krajach rozwijających się. Na trwałe zaburzenia neurologiczne, takie jak padaczka, opóźnienie umysłowe oraz sensoryczno-neuronalna głuchota, cierpi 10-20% osób z przebyłym zapaleniem opon mózgowych. W leczeniu stosuje się: penicylinę, ampicylinę, chloramfenikol oraz ceftriakson. Wiele szczepów meningokokowych charakteryzuje się obniżoną wrażliwością na penicyliny, ale szczepy wyjątkowo odporne są rzadko spotykane. W przypadku ciężkiego zakażenia konieczne może być przyjęcie do szpitala; izolacja pacjenta nie jest wymagana. W profilaktyce zakażeń *N. meningitidis* stosowane są szczepionki: nieskoniugowane monowalentne polisacharydowe, nieskoniugowane wielowalentne polisacharydowe: A+C, A+C+W oraz A+C+Y+W135 oraz skoniugowane (dla serogrupy C i A oraz tetrawalentne A+C+Y+W135). W Programie Szczepień Ochronnych na 2011 rok ujęto szczepienia przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* w dwóch kategoriach: jako szczepienie obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie, ze wskazań indywidualnych oraz w zależności od sytuacji epidemiologicznej (obowiązek szczepienia może zostać nałożony w zależności od stanu zagrożenia epidemicznego lub stanu epidemii) oraz jako szczepienie zalecane, niefinansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia (szczepionka nieskoniugowana/polisacharydowa - dzieciom powyżej 2 lat i dorosłym; szczepionka skoniugowana - od 2 miesiąca życia).

Rotawirusy należące do rodziny *Reoviridae* są jednym z najczęstszych czynników etiologicznych biegunek u dzieci. Biegunki rotawirusowe stanowią u dzieci częstą przyczynę przyjęć do szpitala oraz występują w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne. Biegunki te stanowią istotny problem epidemiologiczny oraz kliniczny - do 5 roku życia każde dziecko przechodzi co najmniej jedną infekcję. Szacuje się, że u dzieci poniżej 5 roku życia każdego roku, rotawirusy mogą być przyczyną ok. 13-172 zgonów, 22 tys. hospitalizacji oraz ok. 170 tys. wizyt ambulatoryjnych. Zakażenia rotawirusowe dotyczą głównie dzieci w wieku 9-23 mies. życia, nasilenie zachorowań obserwuje się w sezonie jesienno-zimowym. Okres wylegania jest krótki i wynosi 1-3 dni, przebieg kliniczny jest zazwyczaj stosunkowo łagodny, istnieje jednak ryzyko wystąpienia powikłań. Do typowych powikłań zaliczane są: odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, nietolerancja laktozy, biegunka poinfekcyjna i zgon (w krajach rozwiniętych - sporadycznie). Rzadkie powikłania zakażenia rotawirusem mogą dotyczyć przewodu pokarmowego (np. zapalenie wątroby, hipertransaminazemia, gastropareza, martwicze zapalenie jelit - NEC), jak i być zlokalizowane poza nim (np. drgawki gorączkowe lub bezgorączkowe, zapalenie mózgu, zapalenie mózdzku, zapalenie płuc). W Polsce nie ma obowiązku zgłaszania i rejestracji zakażeń rotawirusowych, wobec czego nie jest znana kompletna liczba przypadków biegunek rotawirusowych, a także zapadalności w grupach wiekowych. W badaniu

epidemiologicznym zapadalność na biegunki rotawirusowe dzieci w wieku poniżej 60 mies. życia oszacowano na 310/100 000. Udział procentowy zakażeń rotawirusowych w ogólnej liczbie zakażeń wywołujących biegunki u dzieci waha się w granicach od 20% do 80% według różnych autorów. Najczęściej podaje się udział procentowy biegunek rotawirusowych oscylujący w granicach od 40% do ponad 50%. W Polsce zarejestrowane i dostępne są dwie żywe, doustne szczepionki przeciwko zakażeniom rotawirusowym. Szczepienia przeciwko zakażeniom rotawirusowym znajdują w Programie Szczepień Ochronnych jako zalecane dla dzieci w wieku od 6. tyg. życia do 24. tyg. życia nie są finansowane ze środków publicznych.

W ramach oceny opiniowanego programu Agencja przeprowadziła przegląd wytycznych praktyki klinicznej i dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, dotyczących prowadzenia szczepień ochronnych przeciwko zakażeniom pneumokokowym, meningokokowym i rotawirusowym; wystąpiono również o opinię do ekspertów klinicznych. Wyniki przeprowadzonej oceny Agencja podsumowuje następująco:

Szczepienia przeciwko zakażeniom pneumokokowym:

- Dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej i efektywności kosztów szczepień preparatami polisacharydowymi (PPV; w Polsce 23-walentne; przeznaczone dla osób >2 roku życia) są nieliczne i słabej jakości, zidentyfikowano natomiast wiele dowodów naukowych potwierdzających efektywność i bezpieczeństwo szczepionek skoniugowanych (PCV; w Polsce 7-, 10- i 13-walentna; przeznaczone dla dzieci od 2 mies. życia do 5 roku życia).
- Wysoką efektywność PCV wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce (ok. 80%) oraz zapobiegania IChP wywołanej przez wszystkie serotypy (ok. 58%). Efektywność PCV w zapobieganiu pneumokokowym zapaleniom płuc jest znacznie niższa (w zakresie klinicznie rozpoznanych zapaleń płuc – 6%). Nie wykazano efektywności tej szczepionki w zakresie zapobiegania umieralności, bez względu na przyczynę zgonu. 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 antybiootykooporności 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 opłacalne.

Szczepienia przeciwko zakażeniom meningokokowym:

- Nieskoniugowane monowalentne szczepionki polisacharydowe są słabo immunogenne u niemowląt i dzieci do 2 roku życia, czyli w grupie największego ryzyka zakażenia meningokokowego (skuteczność w zapobieganiu zakażeniom inwazyjnym: ok. 80%). Szczepionki skoniugowane (dla serogrupy C i A oraz tetrawalentne A+C+Y+W135) zapewniają wystarczającą immunogenność u dzieci powyżej 2 mies. życia i długotrwałą ochronę przed zakażeniem, wpływając na zmniejszenie w populacji odsetka bezobjawowych nosicieli meningokoków grupy C, a więc nabywanie odporności populacyjnej (skuteczność szacowana na >90%). Zgodnie z zaleceniami stosowane mogą być również nieskoniugowane wielowalentne polisacharydowe: A+C, A+C+W oraz A+C+Y+W135.
- Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), szczepionki skoniugowane przeciwko meningokokom C należy włączyć do narodowych programów immunizacji dzieci, ochrony osób z grup wysokiego ryzyka oraz w celowanej immunizacji podczas epidemii, biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną, narodowe priorytety zdrowotne oraz sytuację ekonomiczną kraju.

- Zgodnie z wynikami niezależnego przeglądu systematycznego skoniugowane szczepionki meningokokowe (MCC) są wysoce immunogenne i zdolne indukować tak odpowiedź pierwotną, jaki i długotrwałą pamięć immunologiczną u niemowląt, dzieci i młodzieży; są bardziej immunogenne niż szczepionki meningokokowe polisacharydowe; we wszystkich badaniach dotyczących MCC obserwowano indukcję przeciwciał w wysokim mianie. Badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, wykazało znaczną redukcję nosicielstwa *N. meningitidis* wśród nastolatków, prowadząc do obniżenia liczby przypadków zakażeń w populacji nieszczepionej o 67%.
- Zgodnie z wynikami niezależnego przeglądu systematycznego szczepionki MCC są bezpieczne w stosowaniu u niemowląt. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane po podaniu szczepionki niemowlętom to: gorączka (1–5%), drażliwość (38–67%), nadmierna płaczliwość (1–13%) oraz odczyny w miejscu podania: zaczerwienienie (6–97%), nadwrażliwość (11–13%) oraz obrzęk (6–42%). W innym raporcie działania niepożądane po wstrzyknięciu szczepionki wystąpiły w 7,9/100 tys. dawek podanych w latach 2003-2005. W tym czasie zgłoszono 0,4 reakcji alergicznych/100 tys. podanych dawek oraz 0,1 reakcji anafilaktycznych/100 tys. podanych dawek. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.
- Odnaleziono pierwotne i wtórne badania, dotyczące efektywności kosztów szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* grupy C. Wynika z nich, że szczepienia są opłacalne, szczególnie w populacjach o dużym rozpowszechnieniu zakażeń.
- Z przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że szczepienia uważane są za podstawową i najskuteczniejszą formę profilaktyki zakażeń bakteriami *N. meningitidis*. Szczepienia zalecane są w każdym wieku, jednak największy nacisk należy położyć na immunizację osób z grup wysokiego ryzyka. m.in. dzieci i młodzieży w wieku 11-19 lat. Szczepienia są także zalecane w interwencyjnym zapobieganiu rozprzestrzenianiu się lokalnych ognisk epidemicznych.

Szczepienia przeciwko zakażeniom rotawirusowym:

- Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje włączenie szczepienia przeciwko rotawirusom do wszystkich narodowych programów szczepień dla wszystkich niemowląt. Odnalezione rekomendacje zagraniczne zalecają szczepienie przeciw rotawirusom wszystkich niemowląt i nie zawierają preferencji co do wyboru jednej z dwóch dostępnych szczepionek.
- Rekomendacje są zgodne co do wieku rozpoczęcia szczepienia tj. od 6. tyg. życia Cały cykl szczepienia powinien być zakończony przed 32 tyg. życia Jeżeli to możliwe, to pełny cykl szczepienia powinien być wykonany przy użyciu tej samej szczepionki.
- Według Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP; 2009 r.) u niemowląt, które przeszły już wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego przed otrzymaniem całego cyklu szczepienia, powinno się rozpocząć lub dokończyć szczepienie.
- Zgodnie z rekomendacjami CDC (2011 r.), ACIP (2009 r.) oraz Amerykańskiej Akademii Pediatricznej (AAP) (2009 r.) szczepienie nie powinno być rozpoczynane u niemowląt w wieku 15 tyg. życia i starszych ze względu na niewystarczające dane na temat bezpieczeństwa pierwszej dawki podanej u starszych niemowląt.
- Niemowlęta karmione piersią powinny być szczepione według tego samego schematu dawkowania co niemowlęta niekarmione piersią.
- Szczepionka przeciw rotawirusom może być podana w trakcie łagodnego zakażenia przewodu pokarmowego, łagodnych infekcji górnych dróg oddechowych, z lub bez gorączki.

W ocenie Agencji, program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, jednak w projekcie nie przedstawiono danych epidemiologicznych, w szczególności danych opisujących sytuację epidemiologiczną na terenie gminy. Dokładnie określono populację docelową programu i oszacowano jej liczebność. Planowane szczepienia są zgodne z zaleceniami zagranicznymi i zapisami Programu Szczepień Ochronnych na 2011 rok, jakkolwiek, zgodnie z poprzednimi opiniami, zasadnym

jest rozpatrzenie wszystkich dostępnych produktów, z uwzględnieniem ich efektywności oraz ceny, a w ocenianym projekcie wskazano konkretne szczepionki (*Prevenar 13, Meningitec i Rotarix*), bez uzasadnienia dokonanego wyboru. Autorzy projektu błędnie oszacowali koszt realizacji programu (błąd w obliczeniach); według kalkulacji Agencji, koszt ten wynosi 329 700 zł. Nie wyceniono ponadto wszystkich kosztów obsługi programu (w tym kosztu badań lekarskich, usług pielęgniarskich oraz akcji informacyjnej – nie jest jasne, z czyjego budżetu wymienione działania miałyby być finansowane). W projekcie brakuje informacji, czy realizator konkursu został wyłoniony w drodze otwartego konkursu ofert.

Podzielam opinię Rady Konsultacyjnej w zakresie wad przedstawionego programu, jednak uważam za zasadne jego wdrożenie, ze względu na wagę problemu zdrowotnego. Program dotyczy dokładnie określonego problemu zdrowotnego, którego rozległość można oszacować i któremu można zapobiegać, ponadto realizuje ważne priorytety zdrowotne. Dzieci i młodzież stanowią populację szczególnie narażoną na zakażenia, których profilaktykę proponuje się w programie. Zakażenia te mogą stanowić zagrożenie dla życia, a także niosą ryzyko odległych powikłań. Najbardziej zagrożone są dzieci i młodzież przebywające w zbiorowiskach. Jak wynika z wytycznych i opinii eksperckich najskuteczniejszą metodą profilaktyki zakażeń zarówno przeciwko pneumokokom jak i meningokokom grupy C oraz rotawirusom są szczepienia profilaktyczne, które nie tylko indukują odporność osobniczą ale także populacyjną, co pozwala uniknąć rozprzestrzeniania się zakażenia. Biorąc pod uwagę wymienione argumenty, opiniuję jak na wstępie.