



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 27/2011 z dnia 29 marca 2011 r.
w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku „PNEUMO 23”
(*Vaccinum pneumococcale, polysaccharidicum*) we wskazaniu
profilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób
chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Pneumo 23” (*Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum*) wskazanie: profilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.*

Uzasadnienie

W opinii Rady efektywność kliniczna produktu leczniczego PNEUMO 23 we wskazaniu profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie została wiarygodnie udokumentowana. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił ponadto danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko zostało opracowane przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu w sprawie oceny leku „PNEUMO 23 (*vaccinum pneumococcale polysaccharidum*) w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc” nr 11-OT-433-2¹.

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae (pneumokok, dwoinka zapalenia płuc) jest szeroko rozpowszechnionym w środowisku patogenem, który może być przyczyną rozmaitych schorzeń: infekcji dróg oddechowych, ropnego zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok obocznych nosa i zapaleń płuc, aż do ciężkich zakażeń inwazyjnych². Zakażenie *S. pneumoniae* można podzielić na trzy główne rodzaje: bezobjawowe nosicielstwo, nieinwazyjną chorobę pneumokokową (np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc bez bakteriemii) oraz inwazyjną chorobę pneumokokową, której rozpoznanie wymaga stwierdzenia obecności pneumokoków we krwi lub płynach ustrojowych. Zakażenie przenosi się głównie drogą kropelkową lub poprzez kontakt bezpośredni^{1,3}.

O zakażeniu inwazyjnym mówimy wówczas, gdy we krwi lub innych fizjologicznie jałowych płynach ustrojowych chorego stwierdzamy drobnoustroje chorobotwórcze. Do najczęstszych inwazyjnych



zakażeń wywołanych przez pneumokoki należą: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie wsierdza, zapalenie otrzewnej. Pneumokoki cechuje duża zjadliwość; są przyczyną aż 92% bakteryjnych zakażeń inwazyjnych innych niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Czynnikiem zjadliwości tych bakterii są: otoczką polisacharydowa, która ma właściwości antyfagocytarne (tylko szczepy otoczkowe są patogenne) i proteaza IgA (inaktywuje wydzielnicze przeciwciała IgA). Wyróżniono ok. 90 serotypów *S. pneumoniae* odpowiedzialnych za zakażenia. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zwykle wywołują serotypy 6, 18 i 14 pneumokoka, natomiast w innych zakażeniach inwazyjnych najczęstszym czynnikiem sprawczym (94,5%) są serotypy 14, 6, 19, 18, 4, 23 i 9. Szczególne właściwości otoczki pneumokoka są również przyczyną tego, że małe dzieci (<2 roku życia) nie mają zdolności do wytworzenia naturalnej odporności na te patogeny^{1,2,3}.

Czynniki ryzyka infekcji obejmują: alkoholizm, palenie tytoniu, astmę oskrzelową, hiposplenizm, przebytą resekcyjną śledziony i upośledzenie odporności. Czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań są podeszły wiek (>65 r.ż.), współistniejące schorzenia układu oddechowego (POCHP), upośledzenie odporności (np. zakażenie HIV), zakażenie szpitalne i stan po splenektomii^{1,4}.

Zapalenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są jedną z głównych przyczyn absencji w pracy, hospitalizacji oraz zgonów⁶. Do najczęstszych postaci pneumokokowych zakażeń inwazyjnych należy pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, charakteryzujące się zwykle ciężkim przebiegiem klinicznym i obarczone wysokim ryzykiem trwałych następstw. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii pneumokokowej cechują się najwyższą wśród zapaleń o etiologii bakteryjnej śmiertelnością, wynoszącą 22–24%. U chorych wyleczonych obserwuje się często objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego (30%), upośledzenie umysłowe (19%), zaburzenia słuchu (17%) oraz napady padaczkowe (15%)^{1,7}.

Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w Polsce szacuje się na 19/100 000 w populacji dzieci w wieku 0-23 miesiąca życia oraz 17,6/1 000 000 wśród dzieci w wieku 0–59 miesiąca życia^{1,5}.

Obecna standardowa terapia

Na polskim rynku, oprócz produktu stanowiącego przedmiot niniejszej oceny (patrz niżej: Opis świadczenia), znajduje się inna 23-walentna, nieskoniugowana szczepionka polisacharydowa (Pneumovax 23) oraz trzy szczepionki polisacharydowe skoniugowane: 7-walentna (Prevenar), 10-walentna (Synflorix) i 13-walentna (Prevenar 13)¹.

Żadna z wymienionych wyżej szczepionek nie znajduje się w wykazach leków refundowanych. Obowiązkowe szczepienia przeciwko pneumokokom uwzględnione w Programie Szczepień Ochronnych na 2011 r. nie obejmują populacji chorych na astmę ani POChP, natomiast wśród wskazań do zalecanych – niefinansowanych ze środków publicznych szczepień szczepionką nieskoniugowaną (polisacharydową) wymienia się przewlekłe choroby płuc u dorosłych^{1,8}.

Opis świadczenia

Produkt leczniczy PNEUMO 23 jest polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom (kod ATC: J07AL01), przygotowaną z oczyszczonych polisacharydów otoczkowych z 23 różnych serotypów *Streptococcus pneumoniae*, które odpowiedzialne są za 90% przypadków inwazyjnych zakażeń pneumokokowych: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F, po 25 µg każdego z 23 serotypów. Odporność pojawia się zwykle po 2-3 tygodniach po podaniu szczepionki⁹.

W szczepieniu podstawowym stosuje się jedną dawkę szczepionki, tj. 0,5 ml. Szczepienie przypominające można zastosować u osób z grup ryzyka nie wcześniej niż po 3 latach od pierwszego szczepienia. Szczepienie można wykonać domięśniowo lub podskórnie. Przeciwwskazaniami do szczepienia są: nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki, gorączka, ostra choroba lub zaostrzenie choroby przewlekłej, szczepienie w ciągu ostatnich 3 lat⁹.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o umieszczenie produktu leczniczego PNEUMO 23 w wykazie leków i wyrobów medycznych, przepisanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte, wydawanych po wniesieniu opłaty w wysokości 50% ceny leku albo wyrobu medycznego¹.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedłożył przegląd systematyczny badań pierwotnych, do którego włączono 3 badania z randomizacją (RCT) i 4 badania obserwacyjne (badania kohortowe, kliniczno-kontrolne i badania typu *pretest/posttest*). Przedłożona analiza spełnia wymogi wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, ale ma uchybienia metodologiczne: brak uzasadnienia wyboru komparatora i brak wyników przeglądu rejestrów badań klinicznych¹.

W ramach przeglądu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy 23-walentną polisacharydową szczepionką pneumokokową a placebo lub brakiem szczepienia w częstości występowania następujących punktów końcowych: zgon z powodu zapalenia płuc, zapalenie płuc, zaostrzenie przewlekłej choroby płuc, zaostrzenie nieinfekcyjne przewlekłej choroby płuc, hospitalizacje z powodu zapalenia płuc o jakiegokolwiek etiologii, hospitalizacje z powodu pneumokokowego zapalenia płuc, hospitalizacje z powodu zapalenia płuc o jakiegokolwiek etiologii, hospitalizacje z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, dodatkowe zużycie prednizolonu, dodatkowe zużycie β -mimetyków, dodatkowe zużycie antybiotyków. Śmiertelność pacjentów była istotnie niższa w grupie szczepionej w porównaniu do grupy nieszczepionej tylko w jednym badaniu obserwacyjnym (na cztery badania, w których oceniano ten punkt końcowy)¹.

W pojedynczym badaniu typu RCT, przeprowadzonym w próbie chorych na POChP, stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy szczepionych pod kątem częstości pneumokokowego zapalenia płuc; RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,93), NNT = 60 (95% CI: 24; 138). Ten punkt końcowy nie był oceniany w pozostałych badaniach włączonych do przeglądu. W jedynym RCT, częstość infekcyjnych zaostrzeń przewlekłej choroby płuc w podgrupie pacjentów z POChP była niższa w grupie, w której zastosowano szczepionkę pneumokokową w porównaniu z grupą nieszczepioną; RR=0,55 (95% CI: 0,30; 0,93), NNT = 4 (95% CI: 2; 29). W podgrupach chorych z innymi schorzeniami różnica nie była statystycznie istotna. W jednym z włączonych do analizy badań typu RCT prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy czynności układu oddechowego było większe w grupie szczepionych, w porównaniu z grupą nieszczepioną; RB=1,75 (95% CI: 1,00; 3,85) - różnica na granicy istotności statystycznej. Tego typu efektów zdrowotnych nie oceniano w pozostałych próbach klinicznych, ponadto w przedłożonej analizie nie podano dokładnej definicji tego punktu końcowego¹.

Większość z badań uwzględnionych w analizie przeprowadzono wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi przewlekłymi chorobami płuc. Nie odnaleziono badań pierwotnych z randomizacją, obejmujących wyłącznie pacjentów z astmą, stąd w ocenie Agencji wiarygodne wnioskowanie w zakresie skuteczności 23-walentnej szczepionki pneumokokowej w tej populacji nie jest możliwe¹.

Rozpatrując przedłożone dowody naukowe Rada zauważyła niespójność wyników przedstawionych badań. Z jednej strony, pojedyncze badania wskazują na zmniejszenie ryzyka pneumokokowego zapalenia płuc i zaostrzenia infekcyjnego przewlekłej choroby płuc, z drugiej – w metaanalizach nie stwierdzono istotnego wpływu na zmniejszenie ryzyka zapalenia płuc ogółem, a wyniki dwóch badań wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka zaostrzenia nieinfekcyjnej, przewlekłej choroby płuc (różnice nie były statystycznie istotne, lecz ich rozmiar był znaczny, a kierunek - zgodny). Zwrócono ponadto uwagę na brak wykazanych korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka hospitalizacji oraz niepewność co do korzystnego wpływu szczepień na śmiertelność. Pod uwagę wzięto również wyniki aktualnego przeglądu systematycznego *Cochrane Collaboration* (nieuwzględnionego w przedłożonej analizie efektywności klinicznej), w którym nie potwierdzono korzyści ze szczepień nieskonjugowaną szczepionką 23-walentną osób chorych na POChP w postaci zmniejszenia ryzyka zapalenia płuc, zgonu, czy też hospitalizacji¹⁰.

Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (2010), jednorazowe szczepienie przeciw *S. pneumoniae* można zalecać u chorych na POChP powyżej 65. roku życia. Amerykański komitet ACIP (2010) zaleca szczepienie 23-walentną szczepionką polisacharydową dzieci w wieku 2-18 lat, z przewlekłą chorobą płuc (włącznie z astmą, jeśli jest leczona wysokimi dawkami doustnych kortykosteroidów) oraz dorosłych w wieku 19-64 lat, z astmą i POChP. Wobec szczepienia populacji z astmą w wieku 19-64 lat pozytywnie odnosi się amerykański *Departament of Veteran Affairs* (2009),

natomiast zgodnie z wytycznymi *Health Care for the Homeless Clinicians' Network* (2008) astma nie jest wskazaniem do szczepienia, chyba że pacjent jest leczony doustnymi sterydami lub choruje również na POChP. W ocenie SIGN (2009) dowody na skuteczność szczepionki przeciw pneumokokom u chorych na astmę są ograniczone. W opinii WHO (2008) dostępne dowody naukowe nie przemawiają za rutynowym szczepieniem osób należących do grup wysokiego ryzyka. Również w ocenie *Prescrire International* (2009) nie dowiedziono, że szczepienie pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem infekcji pneumokokowej zapobiega zapaleniom płuc, a istniejące rekomendacje (w ocenie autorów analizy opublikowanej w *Prescrire*) podjęto na bazie wyników dotyczących wpływu na miano przeciwciał, nie zawsze związanych z kliniczną skutecznością interwencji¹.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa, ze względu na brak danych dotyczących działań niepożądanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie skuteczności¹.

Z charakterystyki produktu leczniczego PNEUMO 23 wynika, że w wyniku podania szczepionki mogą pojawić się łagodne i przejściowe działania niepożądane w miejscu podania szczepionki: ból, zaczerwienienie, stwardnienie i obrzęk. Przejściowa gorączka pojawia się u około 2% osób. Bardzo rzadko zgłaszano odwracalne reakcje podobne do reakcji Arthusa (głównie u osób z wysokim mianem przeciwciał przeciw pneumokokom przed szczepieniem), powiększenie węzłów chłonnych, wysypkę, ból stawów, reakcje alergiczne, bóle głowy, bóle mięśni, złe samopoczucie i osłabienie⁹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Z uwagi na brak udokumentowanych korzyści klinicznych ze stosowania szczepionki PNEUMO 23 w populacji chorych na POChP i astmę Rada nie rozpatrywała opłacalności ani wpływu refundacji wspomnianego produktu na budżet płatnika.

Piśmiennictwo

1. Ocena raportu w sprawie oceny leku „PNEUMO 23 (*vaccinum pneumococcale polysaccharidum*) w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc” nr 11-OT-433-2. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
2. Salamon-Słowińska i in. „Inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* u dzieci”, *Przewodnik Lekarza; Przew Lek* 2005; 8: 28-30.
3. Otocka-Kmieciak T, Górską-Ciebiada M, Ciebiada M. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi w wieku podeszłym, *Geriatrics* 2010; 4: 252-258.
4. Jackowska i in. „Czy można zapobiegać inwazyjnej chorobie pneumokokowej?”; *Postępy Nauk Medycznych* 9/2008, s. 593-596.
5. Czerniak T, Szenborn L „Nowe szczepionki dopuszczone do obrotu w Polsce w latach 2008–2010”, *Przewodnik Lekarza* 5/2010.
6. Chrobak-Górna K, Woźniak A, Wysocki L. Szczepienia ochronne w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Przew Lek* 2004, 9, 90-93.
7. Działak P, Jędrzej-Gałka J, Ochmański W, Grodzicki T. Szczepienia przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc - wskazania i skuteczność. *Przew Lek*, 2002, 5, 3, 76-79.
8. Program szczepień ochronnych na 2011 r. w Polsce (Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2011 r.).
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego PNEUMO 23.
10. Walters JAE, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub3